

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

CAMILLE CAROLINE RAMOS

Desfechos clínicos e obstétricos de mulheres acometidas pela COVID-19 no primeiro trimestre da gestação, atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

Brasília – DF

2022

CAMILLE CAROLINE RAMOS

Desfechos clínicos e obstétricos de mulheres acometidas pela COVID-19 no primeiro trimestre da gestação, atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário de Brasília – DF, como requisito para obtenção do Certificado de Conclusão de Residência Médica.

Orientador: Prof. Alberto Carlos Moreno Zaconeta

Brasília – DF

2022

CAMILLE CAROLINE RAMOS

Desfechos clínicos e obstétricos de mulheres acometidas pela COVID-19 no primeiro trimestre da gestação, atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário de Brasília – HUB, como requisito para obtenção do certificado de conclusão de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Alberto Carlos Moreno Zaconeta

Profa. Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Profa. Ceres Nunes de Resende

Prof. Paulo Sérgio França

Profa. Alessandra Ramalho da Costa Arume

Brasília – DF, 27 de abril de 2022.

Dedicatória

À aldeia de mulheres que me cria e é minha luz;

Aos meus, com sua benção;

Aos que perderam a vida pela COVID-19;

Aos que acreditam e lutam pela ciência.

Agradecimentos

Aos mestres e preceptores do programa de Residência Médica, em especial àqueles que são inspiração de cuidado centrado na pessoa e baseado em evidências;

Ao inestimável preceptor, orientador e conselheiro, Professor Doutor Alberto Carlos Zaconeta, por tudo o que representa à obstetrícia brasileira;

A toda equipe da pesquisa PROUDEST, que fez possível o desenvolvimento desse estudo.

A minha irmã, mestre e doutoranda em Saúde Coletiva, Maíra Catharina Ramos, por ter co-orientado esse trabalho;

Ao *Casulo*, Ingrede, Marcela e Tainá, pelo apoio em tempos de crise.

RESUMO

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, rapidamente alastrou-se a nível mundial, sendo oficialmente declarada pandemia em março de 2020, e despertando preocupações específicas quanto às gestantes, reconhecidamente mais susceptíveis a quadros graves de infecções virais. Também, a possibilidade de comprometimento fetal e de aumento de complicações obstétricas motivou estudos em todo o mundo. Poucas informações, no entanto, estão disponíveis sobre o impacto da infecção por SARS-CoV-2 durante o primeiro trimestre de gestação. Assim, esse estudo objetiva apresentar os desfechos clínicos e obstétricos de uma coorte de pacientes diagnosticadas com COVID-19 no primeiro trimestre de gestação, e comparar os resultados àqueles encontrados em revisão de literatura. Para tanto, foram utilizadas duas metodologias: uma revisão de literatura e um estudo observacional descritivo do tipo longitudinal. A revisão de literatura foi estruturada por meio de pergunta “PECO” (P: Gestantes no curso do primeiro trimestre de gestação; E: infecção por COVID-19; C: não se aplica; O: Todos os desfechos obstétricos e perinatais encontrados). A busca foi realizada em três bases de dados (PubMed, Embase e Cochrane Library). Os resultados da revisão foram resumidos em síntese de evidências. Por sua vez, o estudo longitudinal é parte de uma coorte prospectiva multicêntrica - o estudo PROUDEST -, que acompanhará gestantes expostas ao COVID-19 durante a gestação, em qualquer idade gestacional, e seus respectivos filhos durante o período de 5 anos, visando avaliar os efeitos da COVID-19 nessa população. A partir desse grupo amostral, foram identificadas as gestantes com diagnóstico de COVID-19 no primeiro trimestre, confirmado por RT-PCR, sobre as quais foram apresentados os desfechos clínicos e gestacionais das mães e dos neonatos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 28 estudos foram incluídos na revisão de literatura, caracterizando-se por grande heterogeneidade. Foram registrados nove estudos de coorte, seis relatos e seis séries de caso, três estudos caso-controle, três revisões e um estudo transversal. A maior parte dos estudos apresentou pacientes com quadro leve ou moderado da doença, sendo descrito óbito materno em apenas uma publicação (um caso). Alguns estudos descreveram evolução com abortamento, incluindo dois que identificaram presença viral nos tecidos fetais e placentários, comprovando a possibilidade de transmissão vertical, porém estudos de coorte e caso-controle não observaram aumento de incidência dessa complicação. Também não foi observada correlação da doença com malformações fetais ou desfecho obstétrico ou neonatal

desfavorável. O estudo longitudinal, por sua vez, acompanhou os desfechos de 39 pacientes, encontrando prevalência de síndromes hipertensivas na gestação de 23,1%, restrição de crescimento intrauterino de 7,7%, e 0,8% de prematuridade. Não foi registrado aumento de complicações fetais e neonatais relacionadas à COVID-19. Os dados encontrados indicam que, embora haja plausibilidade biológica de transmissão vertical e de comprometimento da função placentária, a infecção por coronavírus não parece associar-se a aumento de risco de comorbidades obstétricas ou neonatais. Estudos de melhor qualidade de evidência ainda são necessários para consolidação desses resultados, bem como o acompanhamento das novas variantes virais e do desenvolvimento infantil nos primeiros anos de vida.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Gestação. Primeiro Trimestre.

ABSTRACT

COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, quickly spread worldwide, being officially declared a pandemic in March 2020, and raising specific concerns about pregnant women, known to be more susceptible to serious viral infections. Also, the possibility of fetal impairment and increased obstetric complications motivated studies worldwide. Little information, however, is available on the impact of SARS-CoV-2 infection during the first trimester of pregnancy. Thus, this study aims to present the clinical and obstetric outcomes of a cohort of patients diagnosed with COVID-19 in the first trimester of pregnancy and compare the results to those found in a literature review. Therefore, two methodologies were used: a literature review and a descriptive observational study of the longitudinal type. The literature review was structured using the question “PECO” (P: Pregnant women during the first trimester of pregnancy; E: COVID-19 infection; C: not applicable; O: All obstetric and perinatal outcomes found). The search was performed in three databases (PubMed, Embase and Cochrane Library). The results of the review were compiled in the summary of evidence. In turn, the longitudinal study is part of a multicenter prospective cohort - the PROUDEST study - which will monitor pregnant women exposed to COVID-19 during pregnancy, at any gestational age, and their respective children during the 5-year period, aiming to evaluate the effects of COVID-19 on this population. From this sample group, pregnant women diagnosed with COVID-19 in the first trimester were identified, confirmed by RT-PCR, on which the clinical and gestational outcomes of mothers and newborns were presented. After applying the eligibility criteria, 28 studies were included in the literature review, characterized by great heterogeneity. Nine cohort studies, six reports and six case series, three case-control studies, three reviews and one cross-sectional study were recorded. Most studies presented patients with mild or moderate disease, and maternal death was described in only one publication (one case). Some studies have described evolution with abortion, including two that identified viral presence in fetal and placental tissues, proving the possibility of vertical transmission, but cohort and case-control studies have not observed an increased incidence of this complication. There was also no correlation between the disease and fetal malformations or unfavorable obstetric or neonatal outcome. The longitudinal study, in turn, followed the outcomes of 39 patients, finding a prevalence of hypertensive syndromes during pregnancy of 23.1%, intrauterine growth restriction of 7.7%, and 0.8% of prematurity. There was no increase in fetal

and neonatal complications related to COVID-19. The data found allow us to conclude that, although there is biological plausibility of vertical transmission and impairment of placental function, coronavirus infection does not seem to be associated with an increased risk of obstetric or neonatal comorbidities. Studies of better quality of evidence are still needed to consolidate these results, as well as the monitoring of new viral variants and child development in the first years of life.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Pregnancy. First Trimester.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos	24
Gráfico 1: Sintomas presentes em mulheres acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre da gestação (n = 39)	41
Gráfico 2: Medicamentos usados por mulheres com COVID-19 infectadas no primeiro trimestre da gestação (n = 39)	42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 Pergunta de pesquisa a partir do acrônimo PECO	19
Quadro 2 Estratégia de busca de estudos referentes à infecção por COVID-19 no primeiro trimestre da gestação	19
Quadro 3: Características dos estudos incluídos	25
Tabela 1: Prevalência de intercorrências clínicas e obstétricas ao longo da gestação em mulheres acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)	43
Tabela 2 Características clínicas e desfechos obstétricos em gestantes com forma leve e moderada de COVID-19 no primeiro trimestre (n=39)	44
Tabela 3 Desfechos obstétricos em gestantes com COVID-19 no primeiro trimestre, considerando idade e presença de obesidade (n=39)	44
Tabela 4 Via de parto e indicações para cesárea ou indução em gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n=38)	45

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACE2	<i>Ansiotensin-converting enzyme 2</i>
AFP	Alfafetoproteína
AIG	Adequado para a idade gestacional
APGAR	<i>Appearance, Pulse, Grimace, Activity and Respiration</i>
b- hCG	<i>beta-Human chorionic gonadotropin</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMV	Citomegalovírus
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DF	Distrito Federal
DHL	Desidrogenase láctica
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
GGT	Gama-glutamyl-transferase
GIG	Grande para a idade gestacional
G6PD	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
HAG	Hipertensão Arterial Gestacional
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Plateles</i>
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
ITU	Infecção do Trato Urinário
LIEAG	Lesão intraepitelial de alto grau
MERS-CoV	Middle-East respiratory syndrome coronavirus
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAPP-A	<i>Pregnancy associated plasma protein-A</i>
PCR	Proteína c-reativa
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PROUDEST	<i>The PRegnancy OUtcomes and child Development Effects of SARS-CoV-2 infection Study</i>
RCIU	Restrição de Crescimento Intrauterino

RdRp	<i>RNA-dependent RNA-polymerase</i>
RIDE-DF	Região Integrada de Desenvolvimento Econômico do Distrito Federal
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RPMO	Ruptura prematura de membranas ovulares
RR	Risco relativo
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TMPRSS2	<i>Transmembrane protease serine 2</i>
TORCH	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples
uE3	<i>Unconjugated estriol</i>
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
g	Grama
irpm	Incursões Respiratórias por Minuto
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVO	18
2.1 Objetivo Geral:	18
2.2 Objetivos Específicos:	18
3 MÉTODO	18
2.1 Metodologia da revisão integrativa de literatura	18
2.2 Metodologia do estudo longitudinal descritivo	21
3 RESULTADOS	23
3.1 Revisão de Literatura	23
3.2 Síntese de Evidências	28
3.2.1 Incidência de COVID-19 em gestantes de primeiro trimestre	28
3.2.2 Apresentação clínica da COVID-19 em gestantes de primeiro trimestre	29
3.2.3 Abortamento e risco de transmissão vertical	30
3.2.4 Pesquisa de alterações ultrassonográficas em fetos de mães com COVID-19 no primeiro trimestre de gestação	35
3.2.5 Desfechos obstétricos e neonatais de gestantes infectadas por coronavírus no primeiro trimestre de gestação	36
3.3 Estudo Longitudinal Descritivo	39
4 DISCUSSÃO	47
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE A – Dados epidemiológicos de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)	57

APÊNDICE B - Antecedentes clínicos relevantes de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)	59
APÊNDICE C - Dados relacionados à COVID-19 em gestantes no primeiro trimestre (n = 39)	61
APÊNDICE D – Dados de desfechos gestacionais de mulheres acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)	68
APÊNDICE E – Dados neonatais de filhos de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n=39).	70

1 INTRODUÇÃO

Identificada pela primeira vez em dezembro de 2019 na província de Wuhan, China, a COVID-19, doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, rapidamente alastrou-se a nível mundial, sendo declarada situação pandêmica pela OMS em 11 de março de 2020 (COSMA et al., 2021a). Até 15 de fevereiro de 2022, foram registrados mais de 412 milhões de casos da doença ao redor do mundo, com 5,8 milhões de mortes acumuladas (OMS, 2022).

Frente à situação de emergência em saúde pública, atenção especial foi requerida às gestantes, uma vez que esse grupo apresenta maior susceptibilidade a infecções virais, incluindo maior risco de complicações maternas – como observado na gripe pelo influenza vírus H1N1 –, e fetais, como observado na rubéola, Zika, citomegalovirose e doença por herpes simples. Adicionalmente, dados de alta mortalidade de gestantes infectadas durante o surto de SARS-CoV e MERS-CoV, chegando a até um terço das pacientes acometidas, forneceram alerta adicional quanto ao risco da infecção pelo novo coronavírus, tornando as gestantes grupo de vigilância desde o início da pandemia (BLOISE et al., 2021).

Particularidades relacionadas à adaptação fisiológica do organismo materno à gestação induzem neste grupo de pacientes diferentes respostas à COVID-19. Sabe-se que a nova conformação da caixa torácica, com elevação do diafragma e conseqüente redução da capacidade residual funcional e volume corrente, aumenta o risco de complicações respiratórias durante a gravidez. Além disso, as modificações imunológicas, necessárias para permitir a adaptação do sistema imune à presença do feto, causam aumento da susceptibilidade materna às infecções virais. Especialmente, a mudança no padrão de células T para o fenótipo Th 2, diminuindo a capacidade de resposta mediada por células, associada à diminuição na população de células *natural killer* e células dendríticas, parecem justificar a predisposição a quadros infecciosos respiratórios mais graves nas gestantes (WASTNEDGE et al., 2021).

Adicionalmente, dois aspectos fisiológicos do corpo gravídico estão envolvidos na fisiopatologia da forma grave da COVID-19: o estado de hipercoagulabilidade, provocado pelo aumento da produção de trombina e de fatores de coagulação e anti-fibrinolíticos circulantes; e o estado de inflamação intravascular e de adaptação vascular materna, com vasodilatação, remodelamento arterial e aumento do volume sanguíneo circulante. Essas duas condições, quando associadas à infecção por SARS-CoV-2, podem promover maiores taxas de complicações

tromboembólicas e de disfunção endotelial, responsáveis pelo desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (WASTNEDGE et al., 2021).

Dentro dessa perspectiva, as pessoas gestantes, ainda no primeiro ano de pandemia, foram incluídas como grupo de risco para a doença, sendo dedicada especial atenção para a definição de linhas de cuidado direcionadas às suas particularidades (RASMUSSEN et al., 2020). Também, grupos de pesquisa em todo o mundo objetivaram avaliar os riscos envolvidos ao conceito e ao desenvolvimento da gestação nesse grupo de pacientes, considerando o registro histórico de aumento de complicações gestacionais como parto prematuro e restrição de crescimento fetal durante os surtos de SARS-CoV e MERS-CoV (BLOISE et al., 2021; VIANNA et al., 2021) e o aumento da incidência de abortamentos de primeiro trimestre no primeiro semestre de pandemia (SACINTI et al., 2021).

Outro ponto de relevância observado durante o primeiro ano de pandemia foi a expressiva diferença dos desfechos negativos da doença entre diferentes classes sociais e grupos étnicos. Segundo dados do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, EUA), durante a primeira onda de COVID-19 naquele país, a mortalidade pela doença entre a população negra foi mais que o dobro daquela registrada entre os brancos (9,6 versus 4,2 em 100 mil pessoas) (CDC, 2022).

No Brasil, dados oficiais registrados no ano de 2020 apontaram substancial diferença de mortalidade por COVID-19 entre as gestantes, quando comparado ao restante do mundo, atingindo o percentual de 12,7%, das quais 41% não conseguiram internação em UTI e 29% não receberam qualquer tipo de suporte respiratório (TAKEMOTO et al., 2020). Esse cenário alerta quanto às disparidades sociais e as barreiras de acesso assistencial no país, particularidades que demandam a definição de linhas de cuidado específicas para a realidade local.

Apesar disso, até o momento, há poucos dados nacionais publicados sobre os efeitos da COVID-19 em gestantes. A maior parte da informação disponível descreve a mortalidade nessa população, estabelecendo correlação com dados epidemiológicos e demográficos, mas pouco têm sido explorados outros aspectos de relevância clínica, como a apresentação clínica da doença, a gravidade do quadro e os efeitos sobre a gestação e o feto / recém-nascido, informações essenciais para avaliar a aplicabilidade de diretrizes internacionais de cuidado de gestantes diagnosticadas com COVID-19 à realidade brasileira.

Nesse sentido, este estudo se propôs a avaliar os desfechos clínicos e obstétricos de um grupo de pacientes diagnosticadas com COVID-19 no primeiro trimestre da gestação,

acompanhadas no Hospital Universitário de Brasília, e comparar os resultados com aqueles encontrados em revisão de literatura.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral:

Descrever os desfechos clínicos e obstétricos de gestantes acometidas pela COVID-19 no primeiro trimestre atendidas no Hospital Universitário de Brasília e verificar se os achados são compatíveis com os descritos na literatura médica disponível.

2.2 Objetivos Específicos:

- Analisar a literatura existente sobre os efeitos da COVID-19 no primeiro trimestre de gestação;
- Descrever o perfil clínico e epidemiológico de mulheres acometidas pela COVID-19 no primeiro trimestre gestacional atendidas no Hospital Universitário de Brasília;
- Apontar as semelhanças e divergências entre o perfil clínico e epidemiológico das gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre atendidas no Hospital Universitário de Brasília e os encontrados na literatura médica;

3 MÉTODO

2.1 Metodologia da revisão integrativa de literatura

Foram analisadas as publicações sobre a infecção por COVID-19 no primeiro trimestre de gestação. Para tal, foram formuladas as perguntas de pesquisa do acrônimo “PECO”: P) população; E) exposição; C) comparador; O) desfechos (*outcomes*) aplicadas ao tema de estudo conforme mostra o quadro 1.

Quadro 1 Pergunta de pesquisa a partir do acrônimo PECO

P	Gestantes no curso do primeiro trimestre de gestação
E	Infecção por COVID-19
C	Não se aplica
O	Todos os desfechos obstétricos e perinatais encontrados

As perguntas de pesquisa foram: “Quais são as informações disponíveis sobre o efeito da COVID-19 no primeiro trimestre de gestação? O perfil epidemiológico e clínico das gestantes atendidas no Hospital Universitário de Brasília se aproxima dos achados na literatura?”.

Para fins conceituais, definiu-se como primeiro trimestre de gestação o intervalo entre a concepção e as próximas 13 semanas e 6 dias.

Foram consultadas três bases de dados: PubMed, Embase e Cochrane Library. Foi realizada busca preliminar para construção da estratégia de busca. Após análise, a estratégia foi definida pela pesquisadora utilizando os termos “COVID-19” e “First Trimester Pregnancy” e seus respectivos sinônimos. Os descritores foram combinados entre si com os comandos “OR” quando eram considerados sinônimos e “AND” quando representavam diferentes componentes da pergunta estruturada PECO (Quadro 2). As buscas foram realizadas em 06/12/2021. Adicionalmente, foi realizada busca manual a partir das referências bibliográficas dos estudos incluídos na revisão após checagem de critérios de elegibilidade, para resgatar possíveis estudos que escaparam da estratégia de busca delineada.

Quadro 2 Estratégia de busca de estudos referentes à infecção por COVID-19 no primeiro trimestre da gestação

Base	Estratégia
PubMed	"Pregnancy Trimester, First"[Mesh] OR "First Pregnancy Trimester" OR "First Pregnancy Trimesters" OR "Pregnancy Trimesters, First" OR "Early Placental Phase" OR "Early Placental Phases" OR "Phase, Early Placental" OR "Phases, Early Placental" OR "Placental Phase, Early" OR "Placental Phases, Early" OR "Pregnancy, First Trimester" OR "First Trimester Pregnancies" OR "First Trimester Pregnancy" OR "Pregnancies, First Trimester" OR "Trimester, First" OR "First

	Trimester" OR "First Trimesters" OR "Trimesters, First" AND "COVID-19"[Mesh] OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19"
Embase	'Pregnancy Trimester, First'/exp OR 'First Pregnancy Trimester' OR 'First Pregnancy Trimesters' OR 'Pregnancy Trimesters, First' OR 'Early Placental Phase' OR 'Early Placental Phases' OR 'Phase, Early Placental' OR 'Phases, Early Placental' OR 'Placental Phase, Early' OR 'Placental Phases, Early' OR 'Pregnancy, First Trimester' OR 'First Trimester Pregnancies' OR 'First Trimester Pregnancy' OR 'Pregnancies, First Trimester' OR 'Trimester, First' OR 'First Trimester' OR 'First Trimesters' OR 'Trimesters, First' AND 'COVID-19'/exp OR 'COVID 19' OR 'COVID-19 Virus Disease' OR 'COVID 19 Virus Disease' OR 'COVID-19 Virus Diseases' OR 'Disease, COVID-19 Virus' OR 'Virus Disease, COVID-19' OR 'COVID-19 Virus Infection' OR 'COVID 19 Virus Infection' OR 'COVID-19 Virus Infections' OR 'Infection, COVID-19 Virus' OR 'Virus Infection, COVID-19' OR '2019-nCoV Infection' OR '2019 nCoV Infection' OR '2019-nCoV Infections' OR 'Infection, 2019-nCoV' OR 'Coronavirus Disease-19' OR 'Coronavirus Disease 19' OR '2019 Novel Coronavirus Disease' OR '2019 Novel Coronavirus Infection' OR '2019-nCoV Disease' OR '2019 nCoV Disease' OR '2019-nCoV Diseases' OR 'Disease, 2019-nCoV' OR 'COVID19' OR 'Coronavirus Disease 2019' OR 'Disease 2019, Coronavirus' OR 'SARS Coronavirus 2 Infection' OR 'SARS-CoV-2 Infection' OR 'Infection, SARS-CoV-2' OR 'SARS CoV 2 Infection' OR 'SARS-CoV-2 Infections' OR 'COVID-19 Pandemic' OR 'COVID 19 Pandemic' OR 'COVID-19 Pandemics' OR 'Pandemic, COVID-19'
Cochrane Library	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees AND MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] explode all trees

Em concordância com a estratégia “PECO” utilizada, foram estruturados os critérios de elegibilidade da revisão. Incluíram-se apenas estudos que tratavam da infecção por COVID-19 no primeiro trimestre da gestação, escritos em inglês, espanhol ou português, publicados a partir de

dezembro de 2019 (mês da identificação do primeiro caso da doença na província de Wuan, China) até dezembro de 2021. Foram excluídos estudos que não contemplavam o primeiro trimestre ou que não distinguiam o trimestre gestacional na avaliação dos desfechos, aqueles que abordavam os efeitos indiretos da pandemia de COVID-19 no seguimento clínico de gestantes, os estudos experimentais com animais ou de testes *in vitro*, os anais de congresso, pontos de vista e cartas ao editor (exceto as que relatavam casos de infecção por COVID-19 no primeiro trimestre de gestação), aqueles a que não se teve acesso ao texto completo, bem como os escritos em outro idioma estrangeiro que não os supracitados.

A seleção dos estudos incluídos na revisão de literatura foi realizada inicialmente por leitura de título e resumo. Foi utilizada a plataforma Rayyan (<https://rayyan.ai/>) como ferramenta facilitadora do processo de revisão. Em segundo momento, os estudos passaram por leitura integral, a fim de revisar o cumprimento dos critérios de inclusão.

A síntese de resultados foi realizada por meio de formulário padronizado de extração de dados elaborado pela pesquisadora, incluindo as seguintes informações: caracterização do estudo (autor/ano, tipo de estudo, título, objetivo, resultados), caracterização da população (idade, grupo étnico, escolaridade, estado civil, paridade, comorbidades prévias à gestação), caracterização da infecção por COVID-19 (método diagnóstico, gravidade da infecção, uso de medicações), e desfechos clínicos e obstétricos (intercorrências gestacionais, comorbidades obstétricas, alterações ultrassonográficas, alterações bioquímicas, dados do parto, conformidade do peso ao nascer para a idade gestacional, vitalidade ao nascer, intercorrências neonatais).

Após a extração de dados padronizados pelo formulário, os estudos foram categorizados de acordo com os objetivos descritos. Os achados foram resumidos e comparados de forma não estruturada com os da literatura revisada.

2.2 Metodologia do estudo longitudinal descritivo

Este estudo é a análise de uma parte de uma coorte prospectiva multicêntrica maior, o estudo PROUDEST - The PRegnancy OUtcomes and child Development Effects of SARS-CoV-2 infection STudy, desenvolvido no Hospital Universitário de Brasília, e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ID RBR65QXS2) (FERNANDES et al., 2021). Trata-se de estudo observacional, longitudinal, prospectivo, que acompanhará mulheres expostas à COVID-19, em

qualquer fase da gestação, e seus respectivos filhos, durante o período de 5 anos, visando avaliar os efeitos da COVID-19 na gravidez, puerpério, período neonatal e desenvolvimento infantil.

O estudo PROUDEST se propôs a avaliar 300 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 na gravidez, maiores de 18 anos, em qualquer idade gestacional, desde que não apresentassem: doenças crônicas prévias à gestação que demandassem uso contínuo de medicações, à exceção de hipertensão arterial crônica e diabetes mellitus; tabagismo e/ou etilismo; suspeita ou confirmação de outras infecções congênitas como toxoplasmose, sífilis, rubéola, herpes, doença de Chagas ou zika vírus. Também foram excluídas as gestantes com impossibilidade de seguimento clínico até o parto.

Para fins da subanálise aqui apresentada, foram identificadas as gestantes com diagnóstico de COVID-19 no primeiro trimestre de gestação, definido como o intervalo da concepção até 13 semanas e 6 dias de gestação, confirmado por teste molecular RT-PCR, sobre as quais foram coletados dados sociodemográficos (idade, raça autodeclarada, região administrativa de moradia no âmbito do Distrito Federal, escolaridade, profissão, estado civil), história clínica de interesse obstétrico (paridade, histórico de gestações anteriores, comorbidades prévias à gestação, medicações de uso contínuo, índice de massa corporal, intercorrências gestacionais, alterações ultrassonográficas, comorbidades obstétricas na gestação atual), dados clínicos referentes à infecção por COVID-19 (idade gestacional à época da infecção, sintomas apresentados, gravidade da infecção, uso de medicações para o tratamento da COVID-19), dados referentes ao parto e nascimento (idade gestacional no parto, intercorrências intraparto, peso ao nascer e conformidade do peso com a idade gestacional, vitalidade ao nascer, intercorrências neonatais precoces, taxa de internação em UTI neonatal, resultados dos testes de triagem neonatais – manobra de Ortolani e Barlow para avaliação de luxação coxofemoral, teste do reflexo vermelho – “teste do olhinho”, oximetria de pulso – “teste do coraçãozinho”, emissões otoacústicas evocadas para triagem auditiva – “teste a orelhinha”, triagem metabólica e genética – “teste do pezinho” – e o tempo de internação até a alta hospitalar).

A partir desses dados, foi caracterizado o perfil clínico e epidemiológico das gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre de gestação atendidas no Hospital Universitário de Brasília, assim como a prevalência de afecções de relevância obstétrica nesse grupo de mulheres.

A análise estatística foi feita por meio do teste qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas, e o risco relativo foi utilizado como medida comparativa. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Foi utilizado o *software* Jamovi (*The jamovi project* (2021), versão 1.6, disponível em <https://www.jamovi.org>).

O estudo PROUDEST foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em maio de 2020, sob o nº CAAE 32359620.0.000.5558.

3 RESULTADOS

3.1 Revisão de Literatura

A estratégia de busca identificou 306 publicações, das quais 85 foram selecionados para leitura completa (Figura 1). Após avaliação dos critérios de elegibilidade na leitura integral dos estudos, 27 foram incluídos nessa revisão. Destaca-se que nenhuma publicação foi encontrada nos registros da Cochrane Library. Uma publicação citada nas referências bibliográficas dos estudos incluídos na revisão foi adicionada manualmente (relato de caso publicado como carta ao editor). As características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 3.

Foram identificados estudos de 17 países de quatro continentes, compreendendo publicações da América do Norte, América Latina, Europa Ocidental, Leste Europeu, Nordeste Africano, Oriente Médio, Sudeste Asiático e Ásia Oriental.

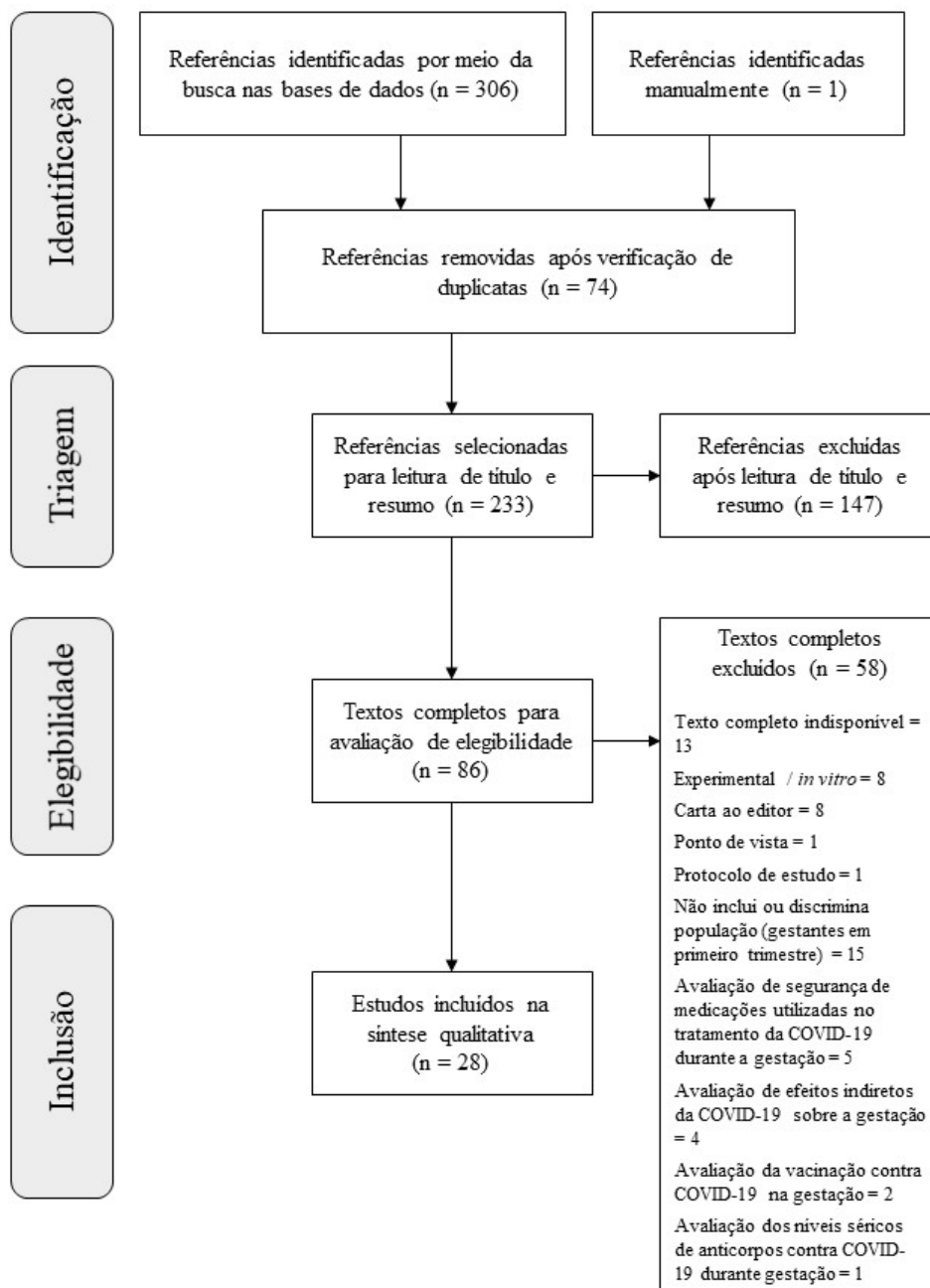


Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos

Quadro 3: Características dos estudos incluídos

Autor, ano	País	Tipo de Estudo	Objetivo	Número de Casos*
Askary et al., 2021	Irã	Série de Casos	Investigar o efeito da COVID-19 na gestação e nos desfechos maternos/neonatais.	1
Aydin et al., 2021	Turquia	Série de Casos	Investigar a incidência de desfechos adversos na gestação, incluindo parto pré-termo, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal, em gestantes com COVID-19, de acordo com a idade gestacional.	10
Borella et al., 2021	Itália	Transversal	Avaliar a incidência cumulativa da infecção por SARS-CoV-2 durante o primeiro trimestre da gravidez em uma região altamente endêmica no norte da Itália.	ND
Bortoletto et al., 2021	EUA	Coorte Retrospectivo	Reportar a incidência de perda gestacional de 1º trimestre numa coorte de mulheres inférteis que conceberam a partir de Técnica de Reprodução Assistida durante a pandemia de COVID-19 e comparar essas taxas com a coorte histórica pré-pandêmica.	ND
Cavalcante et al., 2021	Brasil	Revisão Sistemática e Metanálise	Revisar sistematicamente o risco de abortamento em gestantes que tiveram COVID-19 no primeiro trimestre de gestação	ND
Cosma et al., 2021a	Itália	Coorte Prospectivo	Determinar se mulheres que testaram positivo para COVID no primeiro trimestre estão em maior risco de desfecho obstétrico ou neonatal adverso.	17
Cosma et al., 2021b	Itália	Coorte Prospectivo	Determinar se a infecção por SARS-CoV-2 no primeiro trimestre de gestação aumenta o risco de alterações em testes não invasivos de screening e/ou de malformações congênitas ao exame de segundo trimestre (18-22 semanas).	17

Cosma et al., 2021c	Itália	Caso-controle	Avaliar o impacto da COVID-19 na perda gestacional de primeiro trimestre, por meio de comparação da incidência cumulativa de infecção por SARS-CoV-2 numa coorte de mulheres que evoluíram com abortamento precoce espontâneo versus aquelas que prosseguiram gestantes na 12ª semana de idade gestacional.	23
Eltemamy et al., 2021	Egito	Coorte Prospectivo	Avaliar o crescimento fetal, o bem estar fetal e qualquer anomalia maior que possa acompanhar a infecção por COVID-19 em gestantes egípcias.	30
Freiesleben et al., 2021	Dinamarca	Coorte Prospectivo	Avaliar se a infecção por SARS-CoV-2 no primeiro trimestre tem impacto no desenvolvimento fetal por meio da avaliação da translucência nuchal e da perda gestacional	18
Halici-Ozturk et al., 2021	Turquia	Caso-controle	Investigar o risco da transmissão materno-fetal do SARS-CoV-2 na gestação inicial (<24 semanas), por meio da avaliação de produtos de abortamento de mulheres com COVID-19 confirmado.	24
He et al., 2021	China	Relato de Caso	Descrever as características clínicas durante a gestação, ao nascimento e com 10 dias do parto, da infecção assintomática por COVID-19 no primeiro trimestre de gestação.	1
Jang et al., 2021	Coréia	Série de Casos	Descrever os desfechos gestacionais de casos de COVID-19 no primeiro trimestre, bem como apresentar os resultados do estudo sorológico para anticorpos contra COVID-19 no sangue do cordão umbilical e da avaliação histopatológica da placenta.	5
Kazemi et al., 2021	Irã	Revisão Sistemática	Realizar revisão sistemática para melhor compreensão quanto aos potenciais efeitos do SARS-CoV-2 na perda gestacional de mães infectadas.	ND

Khosa et al., 2021	Paquistão	Coorte Retrospectivo	Investigar o impacto da pandemia de COVID-19 em gestações iniciais.	76
Lamazou et al., 2020	França	Relato de Caso	Reportar o primeiro caso de COVID-19 numa gestante de 7 semanas, acometida por dano hepático isolado com citólise, e o cuidado médico subsequente.	1
Mattar et al., 2020	Singapura	Série de Casos	Descrever os desfechos de mulheres grávidas com COVID-19 em Singapura.	6
Rana et al., 2020	Paquistão	Relato de Caso	Reportar um caso de abortamento durante o primeiro trimestre em vigência de infecção por SARS-CoV-2 no Paquistão	1
Rodríguez et al., 2021	Espanha	Coorte Prospectivo	Determinar se existe associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e abortamento de primeiro trimestre, comparando: a incidência de infecção entre as mulheres com abortamento e mulheres admitidas para o parto; as características dos abortamentos de primeiro trimestre registrados em mulheres com teste positivo e negativo para COVID-19.	11
Rosen et al., 2021	Israel	Coorte Prospectivo	Acompanhar mulheres gestantes com confirmação laboratorial de infecção por COVID-19 no primeiro e segundo trimestres, e investigar as taxas de transmissão vertical, os efeitos fetais adversos, as complicações obstétricas e os desfechos de parto.	28
Sacinti et al., 2021	Turquia	Coorte Retrospectivo	Reportar os resultados de estudo de coorte retrospectiva comparando a incidência de abortamento entre duas épocas em 2019 e 2020 no Hospital Universitário de Ankara – Turquia.	3
Shende et al., 2020	Índia	Relato de Caso	Relatar caso de infecção assintomática por SARS-CoV-2 no primeiro trimestre, que se associou a hidropsia fetal e óbito intraútero.	1

Singh et al., 2020	EUA	Revisão	Sumarizar as informações disponíveis quanto ao efeito da infecção por SARS-CoV-2 nos ovários, testículos, gametas e na gestação inicial.	ND
Valdespino-Vasquez et al., 2021	México	Relato de Caso	Apresentar um caso de infecção fetal por SARS-CoV-2 durante o primeiro trimestre de gestação, por meio da detecção de RT-PCR, imunofluorescência e replicação viral em órgãos fetais e em placenta, associado com processo hiperinflamatório altamente consistente com a transmissão intraútero de SARS-CoV-2.	1
Wong et al., 2020	Malásia	Relato de Caso	Reportar relato de dois casos de abortamento de primeiro trimestre em gestantes infectadas com COVID-19	2
Yan et al., 2020	China	Série de Casos	Avaliar as características clínicas, os desfechos gestacionais e o potencial de transmissão vertical do SARS-CoV-2.	4
Zelini et al., 2021	Itália	Caso-controle	Avaliar o potencial impacto da infecção não diagnosticada por SARS-CoV-2 na perda gestacional da primeira metade da gestação, por meio da comparação de prevalência da infecção em um grupo retrospectivo de gestantes com abortamento e um grupo controle prospectivo sem perda gestacional.	ND
Zhao et al., 2021	China	Série de Casos	Determinar os desfechos gestacionais e neonatais de mulheres que se recuperaram da COVID-19 na primeira metade da gestação.	1

* número de casos de gestantes diagnosticadas com COVID-19 no primeiro trimestre de gestação.

ND: não disponível. Estudos cujo número de casos não foi informado ou não é aplicável.

3.2 Síntese de Evidências

3.2.1 Incidência de COVID-19 em gestantes de primeiro trimestre

Um único estudo avaliou a incidência cumulativa de COVID-19 no primeiro trimestre da gestação (BORELLA et al., 2021) e foi realizado nos primeiros meses da primeira onda de

COVID-19 na cidade de Turín, Itália. Para tal, foi oferecida coleta de sangue para mensuração de anticorpos neutralizantes IgG e IgM e amostra nasofaríngea para realização de RT-PCR a todas as gestantes que compareciam para realizar a ultrassonografia de 12 semanas.

Um total de 138 pacientes atendidas no período foram incluídas no estudo (taxa de adesão de 88,4%), das quais 14 apresentaram algum dos testes positivo para COVID-19, alcançando uma incidência cumulativa de 10,1% (BORELLA et al., 2021).

Embora não fosse objetivo primário de pesquisa, outros estudos incluídos nesta revisão também permitem avaliar a incidência cumulativa de COVID-19 no primeiro trimestre de gestação, uma vez que realizaram rastreio universal da infecção na população do estudo. Em estudo de caso-controle, Cosma et al. (2021c) realizaram rastreio por RT-PCR e anticorpos IgM e IgG nas mulheres atendidas por abortamento durante as 13 primeiras semanas da gestação (grupo de casos), e em mulheres com gestação normal que foram atendidas para avaliação de translucência nugal (grupo controle), nos primeiros meses da primeira onda de COVID-19. Das 225 pacientes foram incluídas no estudo, 23 apresentaram algum resultado positivo para COVID-19, representando uma incidência cumulativa de 10,2% (COSMA et al., 2021c).

Outros estudos encontraram taxas de incidência menores. É o caso de Sacinti et al. (2021), que evidenciou taxa de positividade da pesquisa de RT-PCR para COVID-19 entre mulheres com abortamento de 4,7% (3/64); Rodríguez et al. (2021), que registrou incidência de 3,7% para a doença (confirmado por RT-PCR) na coorte de mulheres com abortamento de primeiro trimestre; e o estudo dinamarquês de Freiesleben et al. (2021), que obteve coeficiente de incidência cumulativa de 1,7% (avaliação sorológica) dentre a população de gestantes submetidas ao acompanhamento obstétrico regular de 1º trimestre.

3.2.2 Apresentação clínica da COVID-19 em gestantes de primeiro trimestre

Um segundo grupo de publicações avaliadas nessa revisão se ateve a descrever o curso clínico da COVID-19 em gestantes infectadas durante o primeiro trimestre. A série de casos singapurense de Mattar et al. (2020) é o estudo que, individualmente, possui maior número de casos descritos (n = 6). Todas as pacientes que tiveram o diagnóstico por meio de RT-PCR, atendidas em quatro hospitais nacionais de referência ao tratamento de gestantes com COVID-19, no período de 15 de março a 22 de agosto de 2020, foram incluídas no estudo, totalizando 16 gestações. Destas, seis encontravam-se em primeiro trimestre das quais quatro apresentaram forma

leve e duas forma moderada de COVID-19, mas sem necessidade de uso de oxigênio. Não houve alterações laboratoriais significativas nesse grupo. Uma das pacientes com forma leve, infectada com 6 semanas, apresentou abortamento espontâneo após a recuperação do quadro, ainda no primeiro trimestre. As demais pacientes seguiram grávidas até a data de publicação do estudo (MATTAR et al., 2020).

Também a série de casos de Yan et al. (2020) descreve um quadro de abortamento em paciente com tempo de amenorréia de 5 semanas e 2 dias, dentre um grupo de quatro pacientes com diagnóstico molecular de COVID-19 no primeiro trimestre gestacional. As características clínicas desse grupo, no entanto, não são descritas individualmente ou estratificadas por idade gestacional, mas apenas em conjunto com a série de casos (n = 116, formada por gestantes em qualquer fase da gestação) (YAN et al., 2020).

Em uma série de 16 casos de COVID-19 em gestantes atendidas em três hospitais iranianos, no período de 21 de março a 11 de maio de 2020, Askary et al. (2021) descrevem o caso de uma paciente no curso da 10^a semana de gravidez internada com quadro moderado/grave de COVID-19, cuja apresentação clínica e laboratorial não diferiu do quadro observado em não gestantes e que teve evolução favorável após tratamento antimicrobiano para pneumonia (ASKARY et al., 2021).

Zhao et al. (2021), por sua vez, também relataram um caso, dentre os cinco incluídos na publicação, de infecção por SARS-CoV-2 na sexta semana de gestação. A paciente precisou de oxigenioterapia via cateter nasal e antibióticos, e nos exames laboratoriais foi observado aumento das enzimas hepáticas e moderada anemia e leucopenia. A evolução foi favorável após período de internação de dez dias e não houve complicações na gestação (ZHAO et al., 2021).

O achado de comprometimento hepático durante a infecção por coronavírus foi também ressaltado por Lamazou et al. (2020), que apresenta relato de paciente que desenvolveu COVID-19 na sétima semana de gestação, manifestada por náuseas e astenia, e que no sétimo dia de sintomas apresentava valores de TGO, TGP e GGT 3, 5 e 2 vezes acima do valor de referência, respectivamente. Como não apresentava quadro grave, a paciente foi monitorada em domicílio, conforme o protocolo de tratamento francês, sendo observada melhora clínica progressiva e normalização dos exames laboratoriais em cerca de 30 dias. Na 11^a semana, foi realizada ultrassonografia morfológica, sem alterações (LAMAZOU et al., 2020).

❖ Os poucos estudos que avaliaram a evolução clínica de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre descreveram casos leves ou moderados.

3.2.3 Abortamento e risco de transmissão vertical

Os estudos que avaliaram o desfecho de abortamento foram os mais frequentes dentre os incluídos nesta revisão (11 de 28, dos quais dois são revisões sistemáticas). Segundo revisto por Singh et al. (2020), os dados publicados evidenciam sinais de má perfusão placentária em gestantes com COVID-19, tanto em capilares maternos como fetais, acompanhados por significativo aumento da trombose intervilosa, o que pode ser devido ao efeito trombótico relacionado à doença. Tais dados poderiam fundamentar os achados reportados, apesar de limitados, de que a taxa de abortamento seja superior em gestantes infectadas do que naquelas sem doença. (SINGH et al., 2020).

Foram identificados quatro relatos de caso de abortamento em pacientes acometidas com COVID-19 no primeiro trimestre. O primeiro deles, realizado por Rana e colaboradores (2020), descreveu o caso de uma paciente de 30 anos que teve diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR na 11ª semana de gestação, conduzido de forma ambulatorial por tratar-se de quadro leve. Duas semanas depois, a gestante retornou ao hospital com quadro de tosse persistente, contrações uterinas e sangramento vaginal em pequena monta. O exame ultrassonográfico revelou não haver anormalidades. A paciente evoluiu com abortamento no mesmo dia. Exames adicionais foram realizados para descartar infecção por outros vírus respiratórios, salmonelose, toxoplasmose, dengue, hepatites B e C, CMV e rubéola; todos negativos (RANA et al., 2020).

Wong et al. (2020) descreveram dois casos. O primeiro refere-se a paciente diagnosticada com COVID-19 por meio de RT-PCR na décima semana de gestação, tendo apresentado apenas dois dias de tosse seca e odinofagia, 18 dias antes do diagnóstico. Nenhuma alteração laboratorial ou de imagem foi identificada. Após 27 dias do início dos sintomas, a mesma evoluiu com abortamento. O outro caso apresentado no estudo é de paciente de 38 anos, que teve diagnóstico de COVID-19 na 12ª semana de gestação, por meio de rastreio sorológico, confirmado por RT-PCR, na ausência de sintomas. Apesar de não ter manifestações clínicas ou alterações laboratoriais, a mesma evoluiu com abortamento retido, sendo submetida a esvaziamento cirúrgico (WONG et al., 2020).

O terceiro relato de caso incluído na revisão é reportado por Shende et al. (2020). Trata-se de uma mulher de 26 anos, com a forma assintomática de COVID-19 durante a oitava semana de gestação. À avaliação ultrassonográfica de rastreamento de aneuploidias em primeiro trimestre, realizada na 13ª semana, foram identificados hidropsia fetal, ausência de batimentos cardíacos e biometria compatível com 10 semanas e 5 dias. Para corroborar a causalidade da infecção por SARS-CoV-2 para o quadro de abortamento, o líquido amniótico foi cautelosamente aspirado de saco gestacional, e foi realizada dilatação e curetagem, conforme protocolo local para abortamento retido. Todos os cuidados foram tomados para evitar contaminação do material, que foi encaminhado para avaliação histológica e molecular. Adicionalmente, exames séricos para TORCH (toxoplasmose, rubéola, CMV e herpes simples), pesquisa de anticorpos antifosfolípedes e anti-DNA foram realizados, descartando essas causas. Também foi realizada pesquisa para aneuploidias fetais (cromossomos 13, 18, 21, X e Y), sem achados de anormalidade (SHENDE et al., 2020).

O estudo da placenta revelou presença dos genes E e RdRp do SARS-CoV-2. As proteínas virais S1 e S2 foram difusamente localizadas no citoplasma do sinciciotrofoblasto e em algumas células do citotrofoblasto. Histologicamente, foi encontrada extensa deposição de fibrina e vacuolização da placenta. Algumas áreas tinham evidência de citólise. Não houve sinais de processo infeccioso. Também foi realizado RT-PCR para SARS-CoV-2 do líquido amniótico, que também resultou positivo para os genes E e RdRp. A proteína viral S também foi encontrada nas células da membrana fetal por imunofluorescência. Esses achados parecem colaborar com a hipótese de transmissão vertical da doença, figurando-se como possível etiologia do abortamento (SHENDE et al., 2020).

Igualmente, Valdespino-Vasquez et al. (2021) apresentaram um caso de infecção fetal por SARS-CoV-2 durante o primeiro trimestre de gestação, por meio da detecção de RT-PCR, imunofluorescência e replicação viral em órgãos fetais e em placenta. Tratava-se de paciente de 28 anos, com 13 semanas de gestação gemelar, diamniótica, admitida com quadro de óbito de ambos os fetos, com evolução para abortamento espontâneo poucas horas após o diagnóstico. Ao exame físico de triagem de COVID-19, a mesma apresentava-se com hiperemia de orofaringe, febre aferida em 39°C, cefaléia, artralgia e fadiga há 5 dias. O resultado da pesquisa de RT-PCR nasofaríngeo foi positivo. A necrópsia de ambos os fetos foi realizada por patologista perinatal especializado. Os tecidos fetais e placentários foram submetidos a pesquisa de SARS-CoV-2, com

detecção do genoma viral nessas amostras. Também foi detectada a presença de proteína viral em três amostras que sugerem a infecção vertical: placenta, pulmões e rins fetais. Além disso, achados de sinalização de replicação viral foram encontrados nesses tecidos, sugerindo haver síntese de RNA viral em tecidos fetais (VALDESPINO-VÁZQUEZ et al., 2021).

Com o objetivo de investigar a possibilidade de transmissão vertical de SARS-CoV-2 na gestação, Halici-Ozturk et al. (2021) realizaram estudo envolvendo mulheres com diagnóstico de perda gestacional anterior a 24 semanas que foram hospitalizadas para procedimento médico ou cirúrgico de abortamento, em Ankara, Turquia, entre 1º de setembro e 1º de dezembro de 2020. Das 210 pacientes incluídas no estudo e rastreadas para COVID-19, 24 tiveram teste positivo (incidência de 11,4%) e seguiram protocolo de investigação de transmissão vertical por pesquisa de RT-PCR para SARS-CoV-2 nos produtos de abortamento. Três resultados da pesquisa foram invalidados por critérios técnicos laboratoriais. Os demais 21 casos resultaram com RT-PCR negativo. Não houve, no estudo, evidência de transmissão vertical do SARS-CoV-2 (HALICI-OZTURK et al., 2021).

Também foram incluídos, nesta revisão, três estudos de coorte histórica que avaliaram o potencial impacto da COVID-19 no abortamento de primeiro trimestre, por meio da comparação da incidência da doença nos casos de perdas gestacionais relatados, com a incidência habitual prévia à pandemia.

Bortoletto et al. (2021) reportaram estudo com 305 pacientes inférteis que conceberam por técnicas de reprodução assistida. Um questionário com 36 itens foi aplicado, elencando questões de múltipla escolha a respeito de: sintomas relacionados à COVID-19, testagem para a doença, gravidade dos sintomas / curso da doença; sintomas gestacionais de primeiro trimestre, perda de primeiro trimestre e qualquer subsequente intervenção ou manejo; percepção sobre o COVID-19 sobre a fertilidade, a gestação e a saúde. Foi realizado pareamento com pacientes de coorte histórica pré-COVID, identificadas no registro médico eletrônico no período correspondente do ano anterior. No total, o percentual de perdas gestacionais na era COVID-19 foi menor que na coorte histórica (11,9 x 20,1%, $p=0,009$), contrariando a hipótese de que a infecção possa configurar como fator de risco para abortamento de primeiro trimestre (BORTOLETTO et al., 2021).

Do mesmo modo, Sacinti et al. (2021) compararam a incidência de abortamento entre duas épocas, 2019 e 2020, no serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário de Ankara, Turquia. Das

542 pacientes atendidas na era COVID, 64 (11,8%) evoluíram com abortamento antes de 12 semanas de gestação. No período correspondente de 2019, houve 727 novas gestantes no serviço, das quais 67 apresentaram abortamento (9,2%). Todas as mulheres que tiveram abortamento em 2020 foram testadas para SARS-CoV-2 antes da admissão, e a taxa de positividade foi de 4,7% (3/64). O estudo indica que o percentual de abortamentos foi significativamente maior em 2020 quando comparado a 2019 ($p < 0.0001$), mas que a infecção por SARS-CoV-2 não apresentou efeito significativo na taxa de abortamentos ($p = 0, .810$) (SACINTI et al., 2021).

A associação entre a COVID-19 e a incidência de abortamentos também foi explorada por Rodríguez et al. (2021). Para determinar se a incidência de SARS-CoV-2 entre as mulheres que tiveram abortamento de primeiro trimestre foi similar a de outros subgrupos, a incidência da infecção nesse grupo foi comparada àquela de pacientes admitidas para o parto nos mesmos serviços, e no mesmo período de tempo. O rastreamento universal com RT-PCR foi realizado nas pacientes com abortamento e nas mulheres admitidas para parto. Um total de 301 abortamentos foram registrados, das quais 11 pacientes apresentaram RT-PCR positivo (3,7%). No mesmo período, 1934 partos foram registrados, dos quais 44 pacientes também foram diagnosticadas com COVID-19 (2,3%), não havendo diferença estatística entre os dois grupos (RODRÍGUEZ et al., 2021).

Os estudos de caso-controle de Zelini et al. (2021) e de Cosma et al. (2021c) têm conclusões semelhantes. Zelini e colaboradores compararam a soroprevalência para SARS-CoV-2 entre um grupo de mulheres referenciadas por perda gestacional no primeiro trimestre durante a primeira onda da pandemia na Itália, com o grupo controle formado por gestantes atendidas na instituição para o exame ultrassonográfico de rotina de segundo trimestre, não havendo diferença entre os dois grupos (ZELINI et al., 2021). Estudo semelhante foi realizado pelo grupo de Cosma (2021c), que investigou a positividade para COVID-19 (RT-PCR ou sorologia IgG/IgM) entre mulheres admitidas com quadro de abortamento durante as 13 primeiras semanas da gestação e aquelas em avaliação de translucência nugal. Um total de 225 mulheres foram incluídas no estudo: 100 no grupo de casos e 125 no grupo controle. Não houve diferença na incidência cumulativa de infecção entre os dois grupos (11% *versus* 9,6%, $p = 0,73$) (COSMA et al., 2021c).

O impacto da infecção por coronavírus no abortamento de primeiro trimestre foi, ainda, sintetizado em duas revisões sistemáticas. Kazemi et al. (2021) encontraram o desfecho de abortamento de primeiro trimestre relatado em quatro publicações, correspondendo a $n = 5$, e que

não houve risco aumentado de abortamento em gestantes infectadas no primeiro trimestre (KAZEMI et al., 2021).

A segunda revisão sistemática incluída nesta revisão é um estudo brasileiro, que incluiu 17 estudos publicados entre 1º de dezembro de 2019 e 31 de março de 2021, dos quais oito investigaram os casos de COVID-19 em gestantes com até 12 semanas de gestação, totalizando 192 casos. Os dados da metanálise indicaram que as taxas de abortamento em gestantes com COVID-19 são semelhantes à população não-COVID (CAVALCANTE et al., 2021).

❖ Analisadas em conjunto, as publicações indicam que é possível encontrar o SARS-CoV-2 em produtos de abortamento, mas que a doença não parece ter causado aumento significativo dessa complicação.

3.2.4 Pesquisa de alterações ultrassonográficas em fetos de mães com COVID-19 no primeiro trimestre de gestação

Um conjunto de estudos incluídos nessa revisão avaliaram os achados ultrassonográficos fetais em mulheres com diagnóstico de COVID-19 no primeiro trimestre de gestação. A coorte de Freiesleben et al. (2021) incluiu 1019 gestantes, das quais 18 apresentaram sorologia positiva para SARS-CoV-2 (anticorpos IgG e/ou IgM). Todas as pacientes foram submetidas ao rastreamento regular de primeiro trimestre, consistindo em duplo teste: laboratorial – b-hCG e PAPP-A e ultrassonográfico – translucência nucal. Não houve diferença estatística quanto aos valores de b-hCG, PAPP-A e translucência nucal entre as pacientes com sorologia positiva para COVID-19, comparadas às sem infecção (FREIESLEBEN et al., 2021).

Cosma et al. (2021b) também investigaram os efeitos da COVID-19 nos exames de rastreamento habituais da gestação. A coorte incluiu 164 pacientes em curso da 12ª semana de gestação, das quais 17 tinham teste molecular ou sorológico positivo para a infecção. Todas as pacientes foram submetidas a nova pesquisa sorológica com 16 e 21 semanas de gestação, e 130 pacientes que permanecerem com sorologia negativa nos exames de seguimento compuseram o grupo controle (COSMA et al., 2021b).

Não houve diferença significativa entre as medidas de translucência nucal, PAPP-P, AFP, hCG ou uE3 entre as pacientes com diagnóstico de COVID-19 no primeiro trimestre e o grupo controle. Também não houve diferenças significativas nos achados anatômicos de rastreio

morfológico de segundo trimestre entre os dois grupos. Um caso de malformação fetal (cardiopatía congênita) no grupo caso e um caso de fenda orofacial no grupo controle foram registrados, mas não apresentaram relevância estatística ($p = 0,21$) (COSMA et al., 2021b).

Os achados da coorte egípcia publicada por Eltemamy et al. (2021) corroboram os dados já apresentados. Nesse estudo, o grupo de casos incluiu 30 pacientes com idade gestacional entre 22 e 34 semanas de gestação, que tiveram COVID-19 confirmado por RT-PCR nas formas leve ou moderada entre 6 e 12 semanas de gestação. O grupo controle foi formado por 60 pacientes sem histórico de COVID-19 no primeiro trimestre. Todas as pacientes realizaram ultrassonografia morfológica com 22 semanas e ultrassonografia obstétrica com doppler com 28 e 34 semanas. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos achados ecográficos (ELTEMAMY et al., 2021).

❖ De forma geral, as publicações não encontraram aumento de malformações fetais em gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre.

3.2.5 Desfechos obstétricos e neonatais de gestantes infectadas por coronavírus no primeiro trimestre de gestação

Um relato de caso, duas séries de caso e duas coortes prospectivas identificadas na revisão de literatura apresentam os desfechos das gestações acompanhadas após diagnóstico de COVID-19 no primeiro trimestre.

O caso relatado por He et al. (2021) diz respeito a gestante acometida pela forma leve da doença na 7ª semana de gestação e acompanhada até 6 semanas pós-parto. Foram realizadas dez consultas de pré-natal e cinco exames ultrassonográficos. Nenhuma alteração foi constatada no seguimento, exceto o ganho de peso materno excessivo (21 kg). O parto ocorreu com 37 semanas e 4 dias. O APGAR foi de 9 e 10 e o peso ao nascimento de 3100g. O recém-nascido não apresentou malformações maiores ao exame geral. O estudo placentário revelou sinais de insuficiência placentária crônica. Tecidos da placenta, do cordão umbilical e da membrana amniótica foram testados para SARS-CoV-2, com resultado negativo. O bebê foi reavaliado com dez dias de vida, apresentando como única alteração icterícia, que não demandou fototerapia (HE et al., 2021).

Na série de casos coreana publicada por Jang et al. (2021) são apresentados os dados de prontuário de cinco pacientes com infecção confirmada no primeiro trimestre. Em geral, os casos

evoluíram com sintomas leves, como tosse seca, odinofagia, mialgia e rinorréia. Apenas uma paciente teve sintomas moderados, com febre e dispneia. Nesse grupo de pacientes, a idade gestacional média no parto foi de 38 semanas e 4 dias e a média de peso ao nascimento de 3100g. Houve um caso de parto pré-termo, com 36 semanas e 4 dias, cujo recém-nascido demandou internação em UTIN por um dia, devido a taquipneia transitória (JANG et al., 2021).

A pesquisa por RT-PCR para COVID-19 no plasma materno, sangue do cordão umbilical, placenta e líquido amniótico foi negativa em todos os casos. A testagem de anticorpos IgM no sangue do cordão umbilical também teve resultado negativo em todos os casos, apesar de duas mães ainda apresentarem sorologia positiva. Anticorpos IgG estavam presentes em quatro amostras de sangue do cordão umbilical, bem como no sangue materno. Ao estudo da placenta, foram encontrados sinais patológicos de má perfusão materna em um caso; má perfusão fetal em três casos; e sinais de corioamnionite em um caso (JANG et al., 2021).

Aydin et al. (2021) reportaram o desfecho de todas as mulheres diagnosticadas com COVID-19 na gestação atendidas no Hospital de Bursa, Turquia. De 167 pacientes, dez apresentaram a infecção no primeiro trimestre. Duas das dez pacientes tinham doença crônica prévia e duas eram tabagistas. Seis gestantes da série apresentaram forma sintomática da COVID-19, sendo os sintomas mais comuns tosse e fadiga. Foi registrado um caso de forma pulmonar grave. Essa paciente, de 32 anos, infectada ao longo da 11ª primeira semana de gestação, evoluiu com abortamento retido e foi a óbito após nove dias de ventilação mecânica. Não foi realizada pesquisa molecular de SARS-CoV-2 no produto do esvaziamento uterino (AYDIN et al., 2021).

Do grupo das dez pacientes em primeiro trimestre, quatro apresentaram abortamento. Seis evoluíram com parto, das quais cinco apresentaram parto vaginal espontâneo e um parto cesáreo. Houve um caso de RCIU. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos de parto prematuro, RCIU, pré-eclâmpsia / síndrome HELLP ou diabetes gestacional, quando comparadas às pacientes que tiveram COVID-19 em outras fases da gestação. O estudo é limitado por não haver grupo controle sem acometimento por SARS-CoV-2. Também não foi realizada pesquisa molecular para avaliação de infecção dos tecidos fetais e placentários pelo vírus (AYDIN et al., 2021).

O estudo de coorte de Rosen et al. (2021) também comparou os desfechos obstétricos e neonatais entre pacientes diagnosticadas no primeiro trimestre e aquelas expostas em outra idade gestacional. Um total de 55 pacientes foram incluídas, 28 no grupo de exposição (idade gestacional

< 14 semanas) e 27 no grupo controle (idade gestacional \geq 14 semanas). Como forma de avaliar a possibilidade de transmissão vertical da doença, foi ofertada a realização de RT-PCR para SARS-CoV-2 de líquido amniótico às pacientes que se submetessem a amniocentese entre 17 e 20 semanas para rastreamento de anormalidades genéticas. Vinte e duas pacientes do estudo foram submetidas ao procedimento, e nenhum dos testes resultou positivo (ROSEN et al., 2021).

Todas as pacientes da coorte realizaram ultrassonografia obstétrica a cada 4-6 semanas. Um caso de alteração morfológica maior foi relatado em paciente que teve COVID-19 com 8 semanas de gestação, cujo feto apresentava rins pequenos e ecogênicos, acompanhados por anidramnia. O feto passou por rastreio genético, sem anormalidades, e também apresentou RT-PCR negativo para COVID-19. Outras infecções maternas foram descartadas. Pelo prognóstico reservado devido a anidramnia precoce, a paciente optou por terminação da gestação. Foi colhida amostra de sangue do feto, que revelou IgM negativo. Desse modo, não conseguiu se estabelecer correlação com a infecção por SARS-CoV-2 (ROSEN et al., 2021).

Do grupo de 28 pacientes com SARS-CoV-2 no primeiro trimestre de gestação, sete tiveram parto até a data de publicação do estudo. A idade gestacional média foi de 39,3 semanas e não houve registro de parto prematuro. O peso médio ao nascer foi de $3132g \pm 449g$, sem nenhum caso de bebê pequeno para a idade gestacional. O escore de APGAR de 1º e 5º minuto foi de 9 e 10 em todos os casos. Não foi observado aumento de complicações obstétricas e neonatais nessa população, quando comparadas às pacientes com COVID-19 em outros trimestres gestacionais (ROSEN et al., 2021).

O estudo de coorte prospectivo do grupo italiano liderado por Cosma é o único a comparar os desfechos materno-fetais de pacientes acometidas por COVID-19 em primeiro trimestre com um grupo controle não exposto à COVID-19 durante a gestação. Para tal, todas as pacientes gestantes em curso de 12 semanas, atendidas na instituição de pesquisa para exames pré-natais não invasivos, bem como as admitidas nas unidades de cuidado obstétrico ou relacionadas ao COVID-19 foram convidadas a participar do estudo. Foram incluídas as gestantes que tinham data da última menstruação ao menos um mês anterior à data do primeiro caso de COVID-19 na região de Piemonte (22 de fevereiro de 2020), a fim de garantir que a soroconversão tenha se dado durante a gestação. Após a realização de teste molecular e sorológico para SARS-CoV-2, as mulheres incluídas no estudo foram divididas em duas coortes: o grupo de exposição, com alocação de pacientes com qualquer dos testes realizados positivo; e o grupo controle, que apresentou testes

negativos. O grupo controle foi novamente submetido a pesquisa sorológica de anticorpos IgG/IgM contra COVID-19 no segundo e terceiro trimestres, sendo excluídas do estudo aquelas que positivaram em algum dos exames (COSMA et al., 2021a).

Dezesseis pacientes do grupo de exposição e 105 do grupo controle foram incluídas para análise dos seguintes desfechos: obstétricos – abortamento, parto prematuro, RPMO pré-termo, pré-eclâmpsia, RCIU, óbito intraútero; e neonatais – escore de APGAR de 1º ou 5º minuto ≤ 7 , admissão em UTI neonatal ou malformações ao nascer. Não houve diferença em desfecho obstétrico adverso entre o grupo exposição e o grupo controle (6,2% *versus* 10,5%, $p = 0,82$), nem diferença quanto aos desfechos neonatais (peso ao nascer, escore de APGAR, pH da artéria umbilical) entre os dois grupos. Complicações neonatais ocorreram em 12,5% do grupo exposição, comparado a 7,6% no grupo controle ($p = 0,86$). Nenhum recém-nascido testou positivo ao nascimento. Os filhos de mães com teste positivo na gestação também tiveram IgG positivo em sangue de artéria umbilical (COSMA et al., 2021a).

❖ As publicações disponíveis não encontraram impacto significativo no desfecho obstétrico e neonatal de mulheres infectadas no primeiro trimestre. Um único estudo relatou taxa expressiva de abortamento (4/10), mas as informações disponíveis não permitem estabelecer nexos de causalidade.

3.3 Estudo Longitudinal Descritivo

Das 300 mulheres que compunham a coorte PROUDEST, 100 tinham tido o diagnóstico de COVID-19 no primeiro trimestre. Foram excluídas 43 mulheres com diagnóstico da doença através de exames sorológicos ou teste rápido, de forma que restaram 57 mulheres cujo diagnóstico se deu através do RT-PCR, considerado padrão ouro para esse fim.

Houve perda de seguimento de quinze pacientes e essas foram excluídas da análise, assim como uma paciente que ainda se encontrava gestante no momento da análise de dados e duas portadoras de comorbidades crônicas (cardiopatia e lúpus eritematoso sistêmico), de forma que a amostra final desta subanálise foi composta por 39 mulheres com diagnóstico molecular de COVID-19 no primeiro trimestre de gestação. Os dados epidemiológicos dessa população são apresentados no Apêndice A.

A idade das pacientes variou entre 20 e 46 anos, com a média de 31,6. Catorze pacientes (35,9%) tinham idade igual ou superior a 37 anos. A maior parte das pacientes era casada (58,9% dos casos); 20,5% viviam sob união estável e 20,5% eram solteiras. Quanto à autodeclaração de raça, a maior parte das pacientes se identificaram como pardas (64,1%), seguido de 30,8% que se autodeclararam brancas. Apenas duas pacientes declaradas pretas fizeram parte do estudo (5,1%). Todas as gestantes participantes apresentavam pelo menos oito anos de educação formal. O percentual de mulheres com ensino médio completo foi de 89,7%, das quais 13 pacientes também haviam concluído o ensino superior.

Os antecedentes clínicos relevantes da população de estudo são apresentados no Apêndice B. A principal comorbidade identificada no estudo foi a obesidade (13 de 39 pacientes), com IMC médio de 27 kg/m². Houve perda de dados de estatura de quatro pacientes, não sendo possível o cálculo do IMC.

Outras comorbidades relevantes identificadas no grupo de estudo foram: Hipertensão Arterial Crônica (n=3), asma (n=4), hipotireoidismo (n=3) e hiperprolactinemia (n=1). Cinco das 39 pacientes declararam diagnóstico de algum transtorno psiquiátrico (três pacientes com transtorno depressivo, uma paciente com transtorno de ansiedade e uma paciente com história de síndrome do pânico). O quadro completo de comorbidades é descrito no Apêndice B.

Quanto aos antecedentes gestacionais, onze pacientes tinham história de alguma intercorrência em gestações anteriores. O achado mais prevalente foi o de macrossomia fetal (quatro casos), seguido por síndromes hipertensivas da gestação (dois casos de pré-eclâmpsia e um caso de hipertensão arterial gestacional) e diabetes gestacional (duas pacientes). Outras duas gestantes tinham antecedente de recém-nascido pequeno para a idade gestacional. Uma paciente tinha histórico de abortamento de repetição. Foi identificado histórico de parto prematuro em dois casos (um trabalho de parto espontâneo e um parto cesariano de indicação obstétrica).

Os dados relacionados à COVID-19 – idade gestacional ao diagnóstico e ao início dos sintomas, sintomatologia apresentada, gravidade da infecção, necessidade de hospitalização e uso de medicamentos durante o curso da doença – são apresentados no Apêndice C. A maior parte das pacientes (67%) teve forma leve da doença, enquanto 33% evoluiu com quadro moderado (caracterizado pela presença de dispneia e/ou febre acompanhado de sintoma respiratório inferior, mas sem sinais de gravidade – Frequência Respiratória > 25irpm, saturação < 95% ou sinais de desconforto respiratório). Três pacientes necessitaram de internação e apenas uma requereu uso de

oxigênio suplementar. Nenhuma evoluiu com forma grave ou necessidade de ventilação mecânica. Não foi encontrada diferença significativa entre o grupo que desenvolveu forma leve e aquele com forma moderada, quanto ao perfil demográfico ou presença de comorbidades. Nesse estudo, a obesidade não foi evidenciada como fator de risco para a forma moderada da COVID-19 (RR 1,71, IC 95% 0,739-3,98, $p = 0,22$).

Os sintomas mais frequentemente relatados na população em análise foram dor no corpo (61,5%), anosmia (51,3%), coriza/congestão nasal (51,3%), cefaleia (51,3%) e ageusia (46,1%). Febre esteve presente em 16 pacientes (41%) e tosse em 14 (35,9%). Sete gestantes apresentaram dispneia (17,9%). Uma paciente apresentou infecção assintomática. A distribuição dos sintomas referidos é apresentada no Gráfico 1.

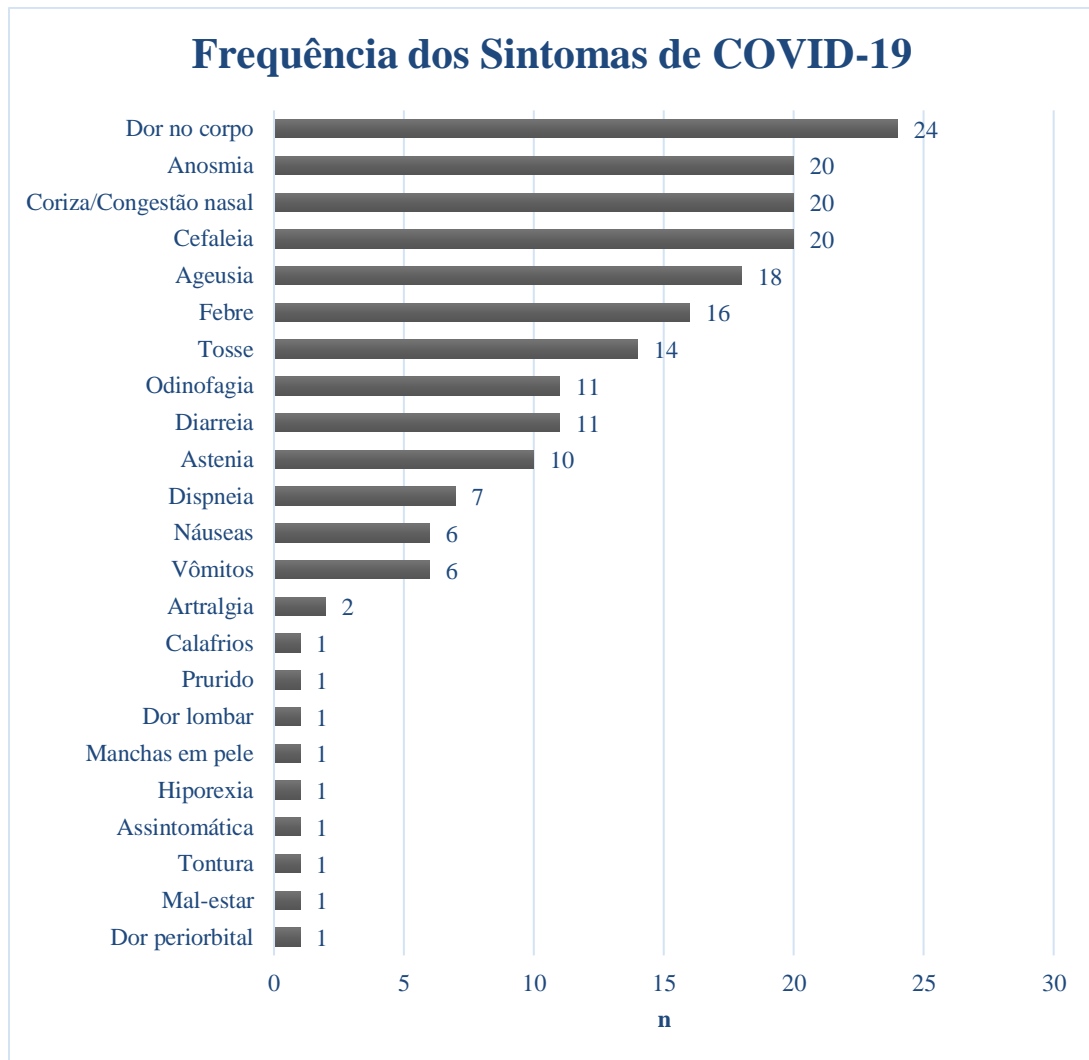


Gráfico 1: Sintomas presentes em mulheres acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre da gestação (n = 39)

Foi analisado o uso de medicações para o tratamento específico da COVID-19 durante o período de infecção. Das pacientes incluídas, 41% (n = 16) não fizeram uso de nenhuma medicação, enquanto 28,2% (n = 11) utilizaram analgésicos para controle sintomático. Oito pacientes (20,5%) foram medicadas com antibióticos, sendo a azitromicina o mais frequente (6/8 dos casos). Corticoesteroide foi utilizado por três pacientes, todas elas com forma moderada da infecção. Três pacientes fizeram uso de enoxaparina (duas delas com forma leve da doença). O uso de ivermectina foi relatado por duas gestantes e o de hidroxicloroquina por uma (Gráfico 2).

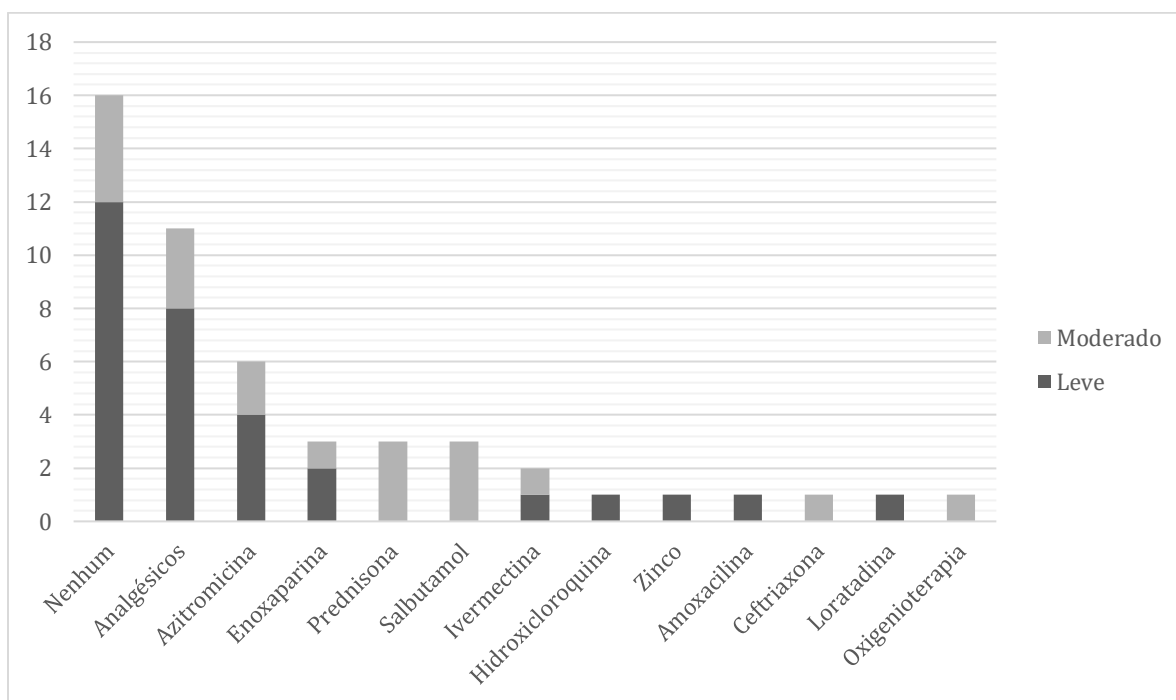


Gráfico 2: Medicamentos usados por mulheres com COVID-19 infectadas no primeiro trimestre da gestação (n = 39)

Todas as pacientes tiveram seguimento pré-natal com o grupo de pesquisa após a coalescência da COVID-19. O tempo médio entre o diagnóstico da infecção e o início do seguimento pré-natal no ambulatório PROUDEST foi de 9,3 semanas, variando entre duas e vinte e uma. O seguimento médio até o parto das pacientes do estudo foi de 20,6 semanas, com variação de cinco a trinta e duas semanas.

Os dados quanto aos desfechos gestacionais do grupo de estudo são sumarizados na tabela do Apêndice D. Nela são descritas as alterações ultrassonográficas encontradas no seguimento pré-

natal, as intercorrências diagnosticadas na gestação, bem como os dados de parto (idade gestacional, via e indicação de parto, além de intercorrências periparto).

Uma gestante do estudo (participante nº 10) realizou ultrassonografia de gestação inicial, evidenciando saco gestacional vazio com 7 semanas de gestação. Tratava-se de paciente de 37 anos, G2P1A0, com história pessoal de hiperprolactinemia, que apresentou infecção por COVID-19 confirmada na periconcepção (2 semanas e 1 dia de amenorréia), manifestada clinicamente por mal-estar, cefaleia e congestão nasal. Não houve critérios de gravidade, necessidade de hospitalização ou uso de medicações durante a infecção por SARS-CoV-2. A participante foi submetida a esvaziamento uterino por técnica de aspiração manual intrauterina.

As outras intercorrências observadas durante a gestação são elencadas na Tabela 11.

Tabela 1: Prevalência de intercorrências clínicas e obstétricas ao longo da gestação em mulheres acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)

Intercorrências na Gestação	Número de Eventos	Prevalência
Diabetes Gestacional	15	38,46%
Pré-eclâmpsia	5	12,82%
Hipertensão Gestacional	4	10,25%
Infecção do Trato Urinário	4	10,25%
Restrição do Crescimento Intrauterino	4	10,25%
Hipotireoidismo subclínico	2	5,12%
Oligoâmnio idiopático	1	2,56%
Ganho de peso excessivo	1	2,56%
Colo curto	1	2,56%
Sangramento de 2º trimestre	1	2,56%
Asma descompensada	1	2,56%
Saco gestacional vazio	1	2,56%

Vinte e sete participantes apresentaram alguma condição patológica durante a gestação, correspondendo a 69,3% do grupo estudado. Na análise de subgrupos, foi observado risco estatisticamente maior de síndromes hipertensivas da gestação entre as pacientes obesas (RR 6,19, IC 95% 1,5-25,5, p = 0,003), bem como de diabetes gestacional em mulheres idade igual ou superior a 35 anos (RR 3,95, IC 95% 1,53-10,2, p = 0,001). Não foi observada diferença estatística quanto a gravidade da COVID-19 (forma leve ou moderada) e os principais desfechos obstétricos encontrados no estudo (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 Características clínicas e desfechos obstétricos em gestantes com forma leve e moderada de COVID-19 no primeiro trimestre (n=39)

Variável	Forma Leve de COVID-19 (n=26)	Forma Moderada de COVID-19 (n=13)	Valor de p
Idade			0,357
< 35 anos	14	9	
≥ 35 anos	12	4	
Obesidade			0,220
IMC < 30 kg/m ²	17	6	
IMC ≥ 30 kg/m ²	7	6	
Síndromes Hipertensivas na Gestação	6	4	0,604
RCIU	2	2	0,455
DMG	11	4	0,485

IMC: Índice de Massa Corporal

RCIU: Restrição do Crescimento Intrauterino

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

Tabela 3 Desfechos obstétricos em gestantes com COVID-19 no primeiro trimestre, considerando idade e presença de obesidade (n=39)

Desfechos	Idade ≥ 35 anos n = 16	Valor de p	Obesidade n = 13	Valor de p
Síndromes Hipertensivas na Gestação	5	0,503	7	0,003
RCIU	3	0,145	2	0,250
DMG	11	0,001	7	0,265

RCIU: Restrição do Crescimento Intrauterino

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

Foram avaliados, ainda, os achados ultrassonográficos durante a gestação. Nenhum caso de malformação fetal foi relatado no seguimento do grupo de estudo. Os exames seriados revelaram casos de: restrição de crescimento intrauterino (n = 4), feto pequeno para a idade gestacional (n = 1), feto grande para a idade gestacional (n = 3), oligodramnia (n = 2) e polidramnia (n = 3).

Houve três casos de parto pré-termo, dois dos quais trataram-se de gestações interrompidas com < 37 semanas por indicação obstétrica materna (paciente nº 19, com 35 semanas e 2 dias, submetida a parto cesáreo por pré-eclâmpsia com critério de gravidade; e paciente nº 20, com 36 semanas e 3 dias, submetida a indução de trabalho de parto por hipertensão crônica e asma descompensadas). O terceiro caso referiu-se a paciente com diagnóstico de colo curto, que evoluiu com RPMO em período pré-termo tardio. O parto ocorreu com IG 35 semanas + 4 dias, por via alta, devido a parada de progressão de trabalho de parto (paciente nº 37).

A via de parto mais frequente foi a cesariana (n = 24). Dos 14 partos que se deram por via vaginal, quatro foram induzidos. As indicações de via cirúrgica e de indução de parto são elencadas na Tabela 4.

Tabela 4 Via de parto e indicações para cesárea ou indução em gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n=38)

Vias de Parto	Frequência do Evento
Cesárea (indicações)	24
Desejo materno	5
Situação fetal não tranquilizadora	3
Pré-eclâmpsia	3
Iteratividade	3
Suspeita de macrossomia fetal	3
Falha de indução	2
Restrição do crescimento fetal	2
Parada de progressão	2
Diabetes gestacional descompensado	1
Vaginal espontâneo	10
Vaginal induzido (indicações)	4
Hipertensão gestacional	2
Ruptura anteparto de membranas	1
Hipertensão crônica e asma não controlada	1

Foram registradas intercorrências no período periparto em nove das 38 mulheres atendidas (23,7%). Houve dois casos de parada de progressão do trabalho de parto, demandando conversão para via cirúrgica. Três dos trabalhos de parto também foram convertidos para cesariana devido a situação fetal não tranquilizadora na ausculta cardíaca fetal. Um dos partos foi complicado por distócia de ombros, resolvida com as manobras específicas para a condição, sem repercussão neonatal (participante nº 26). Duas pacientes apresentaram pré-eclâmpsia com critério de gravidade no período periparto, e uma gestante apresentou eclâmpsia pós-parto (caso nº 14).

Quanto aos desfechos neonatais, os dados coletados foram sumarizados no Apêndice E. Houve três casos de nascimento prematuro (dois por indicação obstétrica de causa materna e uma RPMO em período pré-termo tardio). Os recém-nascidos apresentaram peso médio ao nascer de 3267g (variando entre 1792-4568g). Foram registrados três casos de bebês com baixo peso ao nascer (< 2500g) e cinco casos de bebês macrossômicos (peso ao nascimento > 4000g). Foram identificados 25 nascimentos de bebês adequados para a idade gestacional, enquanto nove recém-nascidos classificaram-se como grandes para a idade gestacional (23,68%) e quatro pequenos para a idade gestacional (10,52% dos casos). Não houve associação significativa entre a gravidade da COVID-19 (quadro leve ou moderado) e a inadequabilidade do peso fetal ao nascer (bebês GIG ou PIG) (RR 0,9615; IC 95% 0,0959-9,6391; p= 0,9734).

Houve seis casos de recém-nascidos com APGAR de 1º minuto igual ou inferior a 7, quatro dos quais necessitaram de reanimação neonatal. Não houve casos de intubação orotraqueal ou necessidade de massagem cardíaca / uso de drogas vasoativas. Trinta e seis (94,7%) recém-nascidos apresentaram APGAR de 5º minuto superior a 7. Houve perda do dado em um nascimento.

Foram registradas seis internações em UTI neonatal, das quais três foram por desconforto respiratório, uma por hipoglicemia refratária, uma por cianose persistente, à despeito de bom padrão ventilatório, e uma por gemência associada a distensão abdominal.

Cinco neonatos apresentaram icterícia neonatal com necessidade de fototerapia (13,16%). Um dos recém-nascidos admitidos em UTI apresentou quadro de onfalite, motivando internação prolongada (25 dias). A maior parte dos binômios apresentaram alta até o terceiro dia de internação

(71,05%), conforme protocolo habitual do serviço (alta hospitalar após 48 horas de vida). O tempo médio de internação neonatal foi de 3,4 dias.

Os resultados dos testes de triagem neonatal padronizados pelo Ministério da Saúde foram resgatados em 35 dos 38 casos do estudo (92,1%). A manobra de Ortolani e Barlow para pesquisa de luxação da articulação coxofemoral resultou normal em todos os casos, assim como a oximetria de pulso (“teste do coraçãozinho”) e o teste do reflexo vermelho (“teste do olhinho”). Apenas 25 dos 35 recém-nascidos cujos dados de triagem neonatal foram obtidos realizaram o teste de triagem auditiva (emissões otoacústicas evocadas). Houve absenteísmo nas consultas de retorno com a fonoaudiologia para a realização do exame nos restantes dez casos. Dos 25 testes executados, foi observada alteração em dois casos (participante nº 19 – falha no teste inicial, não retornou em seguimento para reteste; participante nº 29 – confirmada perda auditiva neurossensorial bilateral). O teste do pezinho foi executado em todos os 35 casos, sendo resgatado resultado de normalidade em seis casos e identificada alteração em um dos participantes do grupo de pesquisa (caso nº 9 – deficiência de G6PD). Os demais 28 casos foram presumidos normais devido à organização local dos serviços de saúde, que não contacta a família da criança ou a equipe médica em caso de normalidade do exame.

4 DISCUSSÃO

A rápida disseminação do novo coronavírus a nível mundial, poucos meses após sua identificação na província chinesa de Wuhan, associada à experiência negativa registrada pelos efeitos de outros coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) na gestação – abortamento, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e morte perinatal – alertaram a comunidade científica internacional a intensificar a investigação dos efeitos da COVID-19 em gestantes sobre a saúde materna e fetal (VIANNA et al., 2021).

Regiões com altas taxas de transmissibilidade do vírus chegaram a registrar incidência cumulativa da doença em cerca de 10% das gestantes em primeiro trimestre (BORELLA et al., 2021; COSMA et al., 2021c). Estudos realizados na mesma região e período de tempo foram concordantes em seus resultados (BORELLA et al., 2021; COSMA et al., 2021c). A incidência menor da COVID-19 em outros estudos pode relacionar-se a semanas epidemiológicas de menor circulação viral, bem como a medidas locais mais rígidas de distanciamento social.

Apesar do reconhecimento *in vitro* da possibilidade de infecção vertical pelo SARS-CoV-2 (ASHARY et al., 2020; SEETHY et al., 2021), reforçada por relatos de caso de identificação de genoma viral em superfície placentária e produtos de abortamento (SHENDE et al., 2020; VALDESPINO-VÁZQUEZ et al., 2021), estudos de coorte e caso controle não observaram aumento de desfechos gestacionais negativos entre gestantes acometidas pela COVID-19 no primeiro trimestre de gestação (WASTNEDGE et al., 2021; CAVALCANTE et al., 2021; COSMA et al., 2021; KAZEMI et al., 2021; HALICI-OZTURK et al., 2021).

Sabe-se que o tecido placentário expressa importantes proteínas necessárias para permitir a infecção viral: o receptor celular ACE2, que se liga a proteína S viral, bem como a proteína TMPRSS2, responsável por clivar a proteína S viral, permitindo o rearranjo conformacional de sua membrana, com consequente fusão e entrada na célula hospedeira (BLOISE et al., 2021).

Além disso, também já é bem reconhecido o processo inflamatório desencadeado pela infecção pelo SARS-CoV-2 em tecidos alvo, provocando cascata de citocinas que levam a lesão tecidual e potencial trombogênico, o que resulta em comprometimento funcional dos órgãos atingidos (WASTNEDGE et al., 2021; VIANNA et al., 2021).

Nesse sentido, o impacto da COVID-19 sobre a função placentária foi objeto de estudo, tendo sido descritos sinais de disfunção e má perfusão secundários à infecção no primeiro trimestre de gestação em diversos informes (COSMA et al., 2021a; HE et al., 2021; JANG et al., 2021; SHENDE et al., 2020; SINGH et al., 2020). Seria, portanto, plausível inferir, no contexto conhecido da fisiopatologia placentária, que a presença do SARS-CoV-2 nessas pacientes pudesse configurar fator de risco para condições de disfunção crônica da placenta, como restrição de crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia. No entanto, estudos prospectivos que acompanharam gestantes acometidas no primeiro trimestre da gravidez não observaram tal associação (AYDIN et al., 2021; COSMA et al., 2021; JANG et al., 2021; ROSEN et al., 2021).

Dentro dessa perspectiva, os dados do estudo longitudinal realizado no Hospital Universitário de Brasília (PORUDEST), junto às gestantes diagnosticadas com COVID-19 no primeiro trimestre gestacional corroboram com aqueles até então disponibilizados na literatura.

Embora nosso estudo tenha mostrado alta prevalência para síndromes hipertensivas na gestação (23,07%), o mesmo não permite avaliar a influência da COVID-19 para essa condição, uma vez que faltam dados comparativos com um grupo controle. Adicionalmente, a prevalência

histórica da condição entre gestantes do Distrito Federal também é desconhecida, impossibilitando a comparação.

O estudo aqui apresentado também não permite avaliar o impacto da COVID-19 nas taxas de abortamento de primeiro trimestre, desfecho de relevância clínica para a doença, uma vez que o seguimento de pré-natal somente estava autorizado após o período de coalescência da infecção. Desse modo, gestantes que evoluíram com abortamento durante a fase de doença ou recuperação da COVID-19 não foram abrangidas pelo estudo, o que representa uma importante limitação.

Outro objeto de interesse da comunidade científica foi a avaliação da possibilidade de infecção fetal vertical e desenvolvimento de malformações fetais associadas ao SARS-CoV-2. Registros de casos de comprovada infecção fetal por meio de presença de RNA viral em tecidos fetais provenientes de abortamento, ou registrados por RT-PCR nasofaríngeo imediatamente ao nascer, bem como da identificação de anticorpos IgM em sangue de cordão umbilical, indicam o potencial de transmissão vertical da COVID-19 (SHENDE et al., 2020; VALDESPINO-VÁZQUEZ et al., 2021; VIANNA et al., 2021; WASTNEDGE et al., 2021).

No entanto, a resposta fetal à infecção ainda é incerta. Os dados até hoje disponíveis não apontam, de forma consistente, para correlações de risco à saúde perinatal e a transmissão vertical do SARS-CoV-2 (WASTNEDGE et al., 2021).

De especial interesse, estudos foram realizados para avaliar o potencial prejuízo auditivo fetal relacionado à infecção intrauterina pelo novo coronavírus. O estudo de Alan e Alan comparou os resultados do teste de triagem auditiva neonatal de recém-nascidos cujas mães tiveram COVID-19 na gestação, àqueles sem história da infecção materna. A análise mostrou aumento do risco de alteração uni ou bilateral no teste, sugerindo que o SARS-CoV-2 possa relacionar-se a alterações auditivas neonatais (ALAN; ALAN, 2021).

Esse dado é convergente com a identificação da alteração do teste de triagem auditiva neonatal em dois casos dos acompanhados em nosso estudo longitudinal (incidência de 5,7% de alteração no teste inicial de triagem), um dos quais com perda auditiva sensorial bilateral. Tais resultados, no entanto, se contrapõem aos observados em estudos retrospectivos maiores de coorte e caso-controle, que não observaram aumento de risco para perda auditiva neonatal associados ao diagnóstico gestacional materno de COVID-19 (MOSTAFA et al., 2021; OSKOVI-KAPLAN et al., 2022; YILDIZ et al., 2021).

Dos pontos fortes a serem ressaltados em nossa pesquisa, que seja de nosso conhecimento, trata-se do maior estudo longitudinal realizado com gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre de gestação. Ressalta-se ainda a abrangência de informações relacionadas aos desfechos de interesse obstétrico, desde os aspectos clínicos relacionados à infecção por SARS-CoV-2, ao impacto à saúde materna, fetal e neonatal.

Quanto aos pontos de fragilidade do estudo, a principal limitação para a interpretação dos resultados é a ausência de grupo controle. Outra consideração a ser observada é o perfil demográfico da população do nosso estudo. Catorze pacientes (35,9%) tinham idade igual ou superior a 37 anos, correlacionando-se como fator de risco independente à gestação. Adicionalmente, cabe ressaltar que houve perda de seguimento de 15 das 57 pacientes elegíveis (26,3%). É razoável especular que mulheres com desfecho obstétrico desfavorável tenham abandonado o estudo. Finalmente, foi observado maior grau de instrução das participantes da pesquisa, quando comparadas à população geral. Enquanto o percentual de pessoas com 12 anos ou mais de educação formal no Brasil e no DF são de 47,8% e 63,4%, respectivamente, nosso estudo apontou taxa de 89,7%. É possível que mulheres com maior nível educacional também tenham maior acesso aos serviços de saúde e conseqüentemente melhores resultados maternos e fetais.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a pandemia de COVID-19 tenha se tornado prioridade de atenção da comunidade científica internacional, motivando a publicação de grande volume de estudos sobre o tema nos anos de 2020 e 2021, um número restrito de estudos referentes aos efeitos à gestação da infecção no primeiro trimestre foram encontrados nesta revisão, sendo, em sua maior parte, estudos descritivos de baixa qualidade de evidência.

Apesar da plausibilidade biológica confirmada *in vitro* e da existência de relatos de caso apontando o efeito patogênico do SARS-CoV-2 sobre o tecido placentário e à transmissão vertical, estudos longitudinais comparativos falharam em evidenciar aumento de incidência de complicações perinatais relacionadas à infecção viral no primeiro trimestre de gestação.

Os dados disponíveis quanto ao impacto à saúde neonatal ainda são escassos. Os poucos estudos já publicados, com grande limitação de tamanho amostral, não evidenciam aumento de risco de intercorrências nessa fase. Parecem, também, não demonstrar associação entre a COVID-19 na gestação e a presença de malformações congênitas.

O estudo longitudinal aqui apresentado corrobora com os dados atualmente disponíveis, dentro de suas limitações, sobretudo quanto às intrínsecas ao tipo de estudo realizado, como também do viés de seleção das pacientes. Embora limitado, o tamanho da amostra obtida foi consideravelmente maior que aqueles registrados na literatura revisada.

Os resultados de outros estudos de coorte bem delineados já em andamento poderão contribuir para consolidar os achados dessa revisão, assim como subsidiar a elaboração de protocolos de atenção à saúde maternoinfantil, que se farão necessários diante do cenário de pressuposto processo de endemização da COVID-19. Além disso, faz-se necessário o acompanhamento contínuo de novas variantes virais e seus efeitos particulares à gestação, bem como do impacto vacinal e de antivirais promissores para o tratamento da condição nesta população.

REFERÊNCIAS

ALAN, Mehmet Akif; ALAN, Cemre. Hearing screening outcomes in neonates of SARS-CoV-2 positive pregnant women. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 146, 2021.

ASHARY, Nancy *et al.* Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, [s. l.], 19 ago. 2020.

ASKARY, Elham *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifestations during pregnancy in all three trimesters: A case series. **International Journal of Reproductive BioMedicine**, [s. l.], v. 19, n. 2, 2021.

AYDIN, Gültekin Adanas *et al.* The effect of gestational age at the time of diagnosis on adverse pregnancy outcomes in women with COVID-19. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s. l.], v. 47, n. 12, 2021.

BLOISE, Enrrico *et al.* Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 224, n. 3, 2021.

BORELLA, Fulvio *et al.* The “scar” of a pandemic: cumulative incidence of COVID-19 during the first trimester of pregnancy. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 1, 2021.

BORTOLETTO, Pietro *et al.* Incidence of first trimester pregnancy loss in the infertile population during the first wave of the coronavirus disease 2019 pandemic in New York City. **Fertility & Sterility Reports**, [s. l.], v. 2, n. 2, 27 abr. 2021.

CAVALCANTE, Marcelo Borges *et al.* COVID-19 and miscarriage: From immunopathological mechanisms to actual clinical evidence. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 148, nov. 2021.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (EUA). COVID Data Tracker. In: **COVID, CDC**. [s. l.], 2022. Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/>. Acesso em: 17 fev. 2022.

COSMA, Stefano *et al.* Obstetric and neonatal outcomes after SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A prospective comparative. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s. l.], v. 48, n. 2, 23 nov. 2021a.

COSMA, Stefano et al. Prenatal Biochemical and Ultrasound Markers in COVID-19 Pregnant Patients: A Prospective Case-Control Study. *Diagnostics*, [s. l.], v. 11, n. 3, 26 fev. 2021b.

COSMA, Stefano *et al.* Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 224, n. 4, 1 abr. 2021c.

ELTEMAMY, Emad et al. Assessment of fetal growth and anomalies in the era of COVID-19 pandemic: an Egyptian pilot study. **Middle East Fertility Society Journal**, [s. l.], v. 26, n. 32, 28 ago. 2021.

FERNANDES, Geraldo Magela et al. Pregnancy Outcomes and Child Development Effects of SARS-CoV-2 Infection (PROUDEST Trial): Protocol for a Multicenter, Prospective Cohort Study. *JMIR Research Protocols*, [s. l.], v. 10, ed. 4, 20 abr. 2021.

FREIESLEBEN, N la Cour et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Human Reproduction*, [s. l.], v. 36, n. 1, jan. 2021. FREIESLEBEN, N la Cour *et al.* SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 36, n. 1, jan. 2021.

HALICI-OZTURK, Filiz *et al.* Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy. **Placenta**, [s. l.], v. 106, março 2021.

HE, Jian-Rong *et al.* Maternal, placental and neonatal outcomes after asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy: A case report. **Case Reports in Women's Health**, [s. l.], v. 31, jul. 2021.

JANG, Won-Kyu *et al.* Pregnancy Outcome, Antibodies, and Placental Pathology in SARS-CoV-2 Infection during Early Pregnancy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 11, 16 maio 2021.

KAZEMI, Seyyede Neda *et al.* COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. **Plos One**, [s. l.], 11 ago. 2021.

KHOSA, Fatima *et al.* Impacts of Covid-19 Pandemic on the Early Trimester Pregnancies. **Pakistan Journal of Medical & Health Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 8, ago. 2021.

LAMAZOU, F *et al.* COVID-19 infection in first trimester of pregnancy marked by a liver cytolysis in a woman previously treated by hydroxychloroquine for repeated implantation failure: a case report. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 845, 16 nov. 2020.

MATTAR, Citra *et al.* Pregnancy Outcomes in COVID-19: A Prospective Cohort Study in Singapore. **Annals Academy of Medicine**, Singapore, v. 49, n. 11, nov. 2020.

MOSTAFA, Badr Eldin *et al.* Maternal COVID-19 and neonatal hearing loss: a multicentric survey. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s. l.], 2 out. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *In: World Health Organization*. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 15 fev. 2022.

OSKOVI-KAPLAN, Z. Asli *et al.* Newborn Hearing Screening Results of Infants Born To Mothers Who Had COVID-19 Disease During Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. **Ear & Hearing**, [s. l.], v. 43, 2022.

RANA, Muhammad Suleman *et al.* First trimester miscarriage in a pregnant woman infected with COVID-19 in Pakistan. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 9, n. 39, 8 out. 2020.

RASMUSSEN, Sonja *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 222, n. 5, 1 maio 2020.

RODRÍGUEZ, Laura González *et al.* SARS-CoV-2 infection in early first-trimester miscarriages: a prospective observational study. **Reproductive Biomedicine Online**, [s. l.], v. 44, n. 1, 20 set. 2021.

ROSEN, Hadar *et al.* Fetal and Perinatal Outcome Following First and Second Trimester COVID-19 Infection: Evidence from a Prospective Cohort Study. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 10, 16 maio 2021.

SACINTI, Koray Gorkem *et al.* Increased incidence of first-trimester miscarriage during the COVID-19 pandemic. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 57, n. 6, 20 abr. 2021.

SEETHY, Ashikh *et al.* Potential SARS-CoV-2 interactions with proteins involved in trophoblast functions: An in-silico study. **Placenta**, [s. l.], v. 103, 1 jan. 2021.

SHENDE, Prajakta *et al.* Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 36, n. 4, 21 dez. 2020.

SINGH, Bhuchitra *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its effect on gametogenesis and early pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 84, n. 5, 23 set. 2020.

TAKEMOTO, Maíra Libertad *et al.* Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 127, n. 13, 16 ago. 2020.

VALDESPINO-VÁZQUEZ, María *et al.* Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 7, 25 mar. 2021.

VIANNA, Fernanda Sales Luiz *et al.* COVID-19 during pregnancy and adverse outcomes: Concerns and recommendations from The Brazilian Teratology Information Service. **Genetics and Molecular Biology**, [s. l.], v. 44, n. 1, 10 mar. 2021.

WASTNEDGE, Elizabeth *et al.* Pregnancy and COVID-19. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 101, n. 1, 1 jan. 2021.

WONG, Tze Cheng *et al.* Miscarriage Risk in COVID-19 Infection. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, [s. l.], v. 2, 15 ago. 2020.

YAN, Jie *et al.* Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 223, n. 1, 23 abr. 2020.

YILDIZ, Gazi *et al.* Hearing test results of newborns born from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) infected mothers: A tertiary center experience in Turkey. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s. l.], v. 48, n. 1, 16 out. 2021.

ZELINI, Paola *et al.* Asymptomatic SARS-CoV-2 infection is not associated with miscarriage in early pregnancy: a retrospective analysis. **New Microbiologica**, [s. l.], v. 44, n. 3, 2021.

ZHAO, Yin *et al.* Follow-up Study on the Outcomes of Recovered Pregnant Women with a History of COVID-19 in the First and Second Trimesters: A Case Series from China. **Maternal-Fetal Medicine**, [s. l.], v. 3, n. 1, jan. 2021.

APÊNDICE A – Dados epidemiológicos de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)

Nº de Pesquisa	Idade	Paridade	Cidade	Estado Civil	Grupo Étnico	Escolaridade	Profissão
1	33	G3 P2 C0 A0	RA III Taguatinga	Solteira	Branca	Médio completo	Do lar
2	41	G1	RA I Plano Piloto	União estável	Parda	Médio completo	Esteticista
3	24	G1	Santo Antônio do Descoberto - GO	Casada	Parda	Médio completo	Brigadista
4	37	G2 P1 C1 A0	RA XII Samambaia	Casada	Parda	Médio completo	Vendedora
5	35	G3 P2 C0 A0	RA IX Ceilândia	Casada	Parda	Médio completo	Comerciante
6	31	G3 P0 A2	RA I Plano Piloto	União Estável	Branca	Superior completo	Professora
7	29	G5 P4 C1 A0	RA XII Samambaia	União Estável	Parda	Fundamental completo	Comerciante
8	39	G1	RA V Sobradinho	Solteira	Parda	Superior completo	Enfermeira
9	38	G3 P0 A2	RA XII Samambaia	Casada	Parda	Superior completo	Faturista
10	37	G2 P1 C0 A0	RA II Gama	Solteira	Parda	Superior incompleto	Técnica de enfermagem
11	21	G2 P1 C0 A0	Águas Lindas de Goiás - GO	Solteira	Parda	Médio completo	Do lar
12	31	G1	RA I Plano Piloto	Casada	Parda	Superior incompleto	Secretária hospitalar
13	26	G3 P2 C0 A0	RA IX Ceilândia	Casada	Parda	Médio completo	Auxiliar técnico em equipamento hospitalar
14	39	G2 P0 A1	RA XII Samambaia	Casada	Parda	Superior completo	Advogada
15	22	G1	RA X Guará	União Estável	Branca	Fundamental completo	n/i
16	41	G10 P6 C0 A3	RA XXVII São Sebastião	União Estável	Parda	Médio incompleto	Costureira
17	37	G5 P2 C1 A3	RA IV Brazlândia	Casada	Branca	Médio completo	Técnico em enfermagem
18	34	G2 P1 C0 A0	RA IX Ceilândia	Casada	Parda	Médio completo	Auxiliar de serviços gerais
19	25	G3 P1 C1 A1	Águas Lindas de Goiás - GO	Casada	Parda	Médio completo	Manicure

20	27	G4 P3 C0 A0	RA XXVII São Sebastião	Casada	Preta	Médio completo	Cozinheira chefe
21	26	G6 P2 C2 A3	RA XXVII São Sebastião	Casada	Branca	Superior completo	Do lar
22	30	G2 P1 C0 A0	RA VI Planaltina	Casada	Branca	Médio completo	Vendedora
23	37	G1	RA XXIV Sudoeste/Octogonal	Casada	Branca	Superior completo	Nutricionista
24	46	G4 P2 C0 A1	RA XX Itapoã	União Estável	Parda	N/i	Do lar
25	37	G3 P2 C2 A0	RA XXXI Vicente Pires	Casada	Parda	Superior incompleto	Técnica de enfermagem
26	24	G1	Luziânia – GO	Solteira	Branca	Superior completo	Arquiteta
27	42	G3 P2 C0 A0	RA III Taguatinga	Casada	Parda	Médio completo	Auxiliar de serviços gerais
28	35	G3 P1 C0 A1	RA II Gama	Casada	Parda	Superior completo	Professora
29	37	G4 P3 C3 A0	RA III Taguatinga	Solteira	Branca	Médio completo	Empresária
30	26	G2 P1 C0 A0	Luziânia – GO	Casada	Parda	Pós-graduação	Assistente administrativa
31	28	G1	RA III Taguatinga	União Estável	Branca	Superior completo	Assistente administrativa
32	30	G3 P2 C1 A0	Águas Lindas de Goiás - GO	Casada	Parda	Médio completo	Recepcionista
33	24	G1	RA XXI Fercal	Solteira	Parda	Médio completo	Autônoma
34	26	G2 P1 C1 A0	RA IX Ceilândia	Casada	Parda	Superior incompleto	Comerciante
35	37	G3 P2 C0 A0	RA VI Planaltina	União Estável	Branca	Superior incompleto	Gerente de atendimento
36	28	G1	Valparaíso – GO	Casada	Parda	Superior completo	Autônoma
37	20	G1	RA IX Ceilândia	Solteira	Preta	Médio completo	Auxiliar de cozinha
38	28	G2 P1 C0 A0	RA IX Ceilândia	Casada	Branca	Superior completo	Enfermeira
39	26	G2 P1 C0 A0	Luziânia - GO	Casada	Parda	Pós-graduação	Assistente técnica

APÊNDICE B - Antecedentes clínicos relevantes de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)

Nº de Pesquisa	IMC*	Peso (quando IMC* indisponível)	Comorbidades	Intercorrências em Gestações Anteriores
1	35,8		Obesidade grau II Hipotireoidismo	Recém-nascido pequeno para a idade gestacional
2	19,8		Nenhuma	Primigesta
3	29,3		Sobrepeso	Primigesta
4	27,5		Sobrepeso Síndrome do Jaleco Branco	Não
5		85	Colelitíase	Macrossomia Fetal
6	30,1		Obesidade grau I Agnesia de rim direito	Não
7	22,5		Asma	Não
8	32,2		Obesidade grau I Asma Hipertensão Arterial Crônica Transtorno de ansiedade	Primigesta
9	27,76		Sobrepeso Miomatose (miomectomia prévia)	Não
10		81	Hiperprolactinemia Sela turca vazia	Não
11	19		Nenhuma	Não
12	20		Nenhuma	Primigesta
13	22,29		Transtorno depressivo Síndrome do pânico	Diabetes Gestacional Parto prematuro iatrogênico
14	25,64		Sobrepeso Hipotireoidismo	Não
15	21,8		Nenhuma	Primigesta
16	22,6		Nenhuma	Macrossomia Fetal Trabalho de parto prematuro
17	30,84		Obesidade grau I Hipertensão Arterial Crônica	Abortamento de repetição Diabetes Gestacional

18	24,22		Displasia de colo do útero (LIEAG)	Não
19	30,02		Obesidade grau I	Pré-eclâmpsia
20		117	Obesidade Asma Hipertensão Arterial Crônica	Não
21	35		Obesidade grau II	Pré-eclâmpsia
22	23,19		Angiomiolipoma em rim direito	Não
23	20,56		Nenhuma	Primigesta
24	41,8		Obesidade grau III	Não
25	24,91		Tireoidopatia	Não
26	21,97		Asma	Primigesta
27	33,29		Obesidade grau I Colelitíase Miomatose uterina	Hipertensão gestacional Macrossomia fetal
28	23,12		Transtorno depressivo Síndrome dispéptica	Não
29	33,29		Obesidade grau I	Macrossomia fetal
30	32,14		Obesidade grau I	Não
31	24,9		Transtorno depressivo Síndrome dos Ovários Policísticos Endometriose Traço falcêmico	Primigesta
32	23,14		Nenhuma	Sangramento de 2º trimestre
33	25		Nenhuma	Primigesta
34	32,25		Obesidade grau I	Recém-nascido pequeno para a idade gestacional
35	25,56		Nenhuma	Não
36		57	Nenhuma	Primigesta
37	23,1		Nenhuma	Primigesta
38	28,19		Tireoidite de Hashimoto	Não
39	32,14		Obesidade grau I	Não

* IMC – Índice de Massa Corporal

APÊNDICE C - Dados relacionados à COVID-19 em gestantes no primeiro trimestre (n = 39)

Nº de Pesquisa	IG no dia do exame	IG no início dos sintomas	Gravidade	Sintomas	Internação	Uso de Medicamentos
1	6 sem + 1 dia	5 sem + 4 dias	Moderado	Febre Tosse Dor no corpo Artralgia	Não	Analgésicos
2	10 sem + 3 dias	9 sem + 1 dia	Leve	Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia	Não	Nenhum
3	8 sem + 4 dias	8 sem + 2 dias	Leve	Febre Coriza/Congestão nasal Cefaleia Náuseas	Não	Analgésicos
4	13 sem + 2 dias	12 sem + 5 dias	Leve	Coriza/Congestão nasal Anosmia	Não	Hidroxicloroquina Azitromicina Enoxaparina Zinco
5	10 sem + 5 dias	9 sem + 2 dias	Moderado	Febre Tosse Odisfagia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Diarreia Anosmia Cefaleia	Sim	Enoxaparina Azitromicina
6	5 sem + 6 dias	5 sem + 3 dias	Leve	Febre Dor no corpo Cefaleia Hiporexia	Não	Enoxaparina

7	14 sem + 4 dias	13 sem + 1 dia	Moderado	Febre Tosse Dor no corpo Astenia Coriza/Congestão nasal	Não	Salbutamol
8	3 sem + 5 dias	n/i	Leve	Dor no corpo Astenia Anosmia	Não	Azitromicina Analgésicos
9	9 sem + 1 dia	8 sem + 6 dias	Leve	Tosse Odinofagia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Artralgia	Não	Nenhum
10	2 sem + 1 dia	n/i	Leve	Coriza/Congestão nasal Cefaleia Mal-estar	Não	Nenhum
11	12 sem + 4 dias	12 sem + 4 dias	Leve	Febre Odinofagia Dor no corpo Cefaleia	Não	Nenhum
12	11 semanas	10 sem + 4 dias	Leve	Coriza/Congestão nasal Odinofagia Cefaleia	Não	Analgésicos Loratadina
13	4 sem + 5 dias	4 sem + 4 dias	Leve	Ageusia Anosmia	Não	Nenhum
14	9 sem + 5 dias	7 sem + 5 dias	Leve	Odinofagia Dor no corpo Astenia Diarreia Cefaleia	Não	Azitromicina

15	4 sem + 1 dia	n/i	Leve	Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia Dor lombar	Não	Ivermectina
16	6 sem + 5 dias	7 sem	Leve	Febre Dor no corpo Astenia Ageusia Anosmia Cefaleia	Não	Amoxicilina
17	8 sem + 5 dias	n/i	Leve	Dor no corpo Cefaleia Calafrios	Não	Nenhum
18	8 sem	7 sem	Leve	Febre Ageusia Anosmia Náuseas	Não	Azitromicina
19	12 sem + 3 dias	11 sem	Moderado	Febre Tosse Dispneia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Diarreia Ageusia Anosmia Náuseas Vômitos Dor periorbital	Não	Analgésicos
20	6 sem + 1 dia	6 sem	Moderado	Tosse Dispneia	Não	Prednisona Salbutamol
21	4 sem + 1 dia	3 sem + 1 dia	Moderado	Febre Tosse	Não	Nenhuma

				Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia		
22	12 sem	11 sem + 3 dias	Moderado	Febre Tosse Dispneia Odinofagia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia Cefaleia	Não	Nenhuma
23	13 sem	12 sem + 4 dias	Leve	Febre Odinofagia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Diarreia Ageusia Anosmia Cefaleia	Não	Nenhum
24	10 sem + 2 dias	9 sem	Moderado	Tosse Dispneia Odinofagia Dor no corpo Astenia	Sim	Oxigenioterapia
25	6 sem + 5 dias	3 sem + 2 dias	Leve	Assintomática	Não	Analgésicos
26	12 sem + 1 dia	12 sem + 2 dias	Leve	Dor no corpo Vômitos	Não	Nenhum
27	15 sem	13 sem + 6 dias	Leve	Dor no corpo	Não	Analgésicos

				Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia Cefaleia		
28	11 sem + 1 dia	10 sem + 2 dias	Moderado	Febre Tosse Odinofagia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Diarreia Ageusia Anosmia Cefaleia Prurido	Não	Nenhum
29	7 sem + 3 dias	7 sem + 4 dias	Moderado	Tosse Dispneia Dor no corpo Astenia Ageusia Anosmia Náuseas	Não	Analgésicos
30	6 sem	6 sem + 2 dias	Leve	Diarreia Cefaleia Vômitos Manchas em pele	Não	Analgésicos
31	5 sem	4 sem + 3 dias	Moderado	Febre Tosse Dispneia Odinofagia Dor no corpo Astenia	Sim	Prednisona Ceftriaxona Ivermectina

				Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia Cefaleia Náuseas Vômitos		
32	7 sem + 6 dias	7 sem + 3 dias	Leve	Febre Odinofagia Dor no corpo Astenia Diarreia Ageusia Anosmia	Não	Nenhuma
33	5 sem + 4 dias	5 sem + 2 dias	Leve	Dor no corpo Anosmia Cefaleia	Não	Nenhuma
34	6 sem + 6 dias	6 sem + 2 dias	Leve	Astenia Coriza/Congestão nasal Diarreia Ageusia Anosmia Cefaleia Náuseas Vômitos Tontura	Não	Analgésicos
35	5 sem + 5 dias	n/i	Leve	Tosse Coriza/Congestão nasal	Não	Nenhuma
36	7 sem + 2 dias	6 sem + 2 dias	Leve	Coriza/Congestão nasal Ageusia Anosmia	Não	Nenhuma

37	12 sem + 6 dias	11 sem + 4 dias	Moderado	Dispneia Dor no corpo Coriza/Congestão nasal Diarreia Ageusia Cefaleia	Não	Nenhuma
38	10 sem + 2 dias	9 sem + 6 dias	Moderado	Febre Tosse Dor no corpo Astenia Diarreia Ageusia Cefaleia	Não	Prednisona Azitromicina Salbutamol
39	6 sem	n/i	Leve	Diarreia Cefaleia Vômitos	Não	Analgésicos

APÊNDICE D – Dados de desfechos gestacionais de mulheres acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n = 39)

Nº de Pesquisa	Avaliação ecográfica seriada	Intercorrências Gestacionais	IG na data do parto	Via de parto (indicação)	Intercorrências Periparto
1	Normal	Diabetes Gestacional	39 sem	Vaginal espontâneo	Não
2	RCIU*	RCIU*	37 sem	Cesária (RCIU*)	Não
3	Normal	Pré-eclâmpsia	38 + 4	Cesária (PE [¥] e desejo materno)	Não
4	Normal	Diabetes Gestacional	37 + 2	Cesária (DMG [€] descompensado)	Não
5	Feto PIG [£]	Nenhuma	37 + 3	Cesária (falha de indução)	Não
6	RCIU*	Diabetes Gestacional Pré-eclâmpsia	40 + 2	Cesária (pré-eclâmpsia)	Pré-eclâmpsia periparto
7	n/i	ITU ^α	39 + 6	Vaginal espontâneo	Não
8	Normal	Diabetes Gestacional Pré-eclâmpsia	37 sem	Cesária (pré-eclâmpsia)	Não
9	Polidrâmnio	Diabetes Gestacional	37 + 4	Cesária (situação fetal não tranquilizadora)	Desacelerações fetais intraparto
10	-	Saco gestacional vazio	-	--	-
11	Normal	Nenhuma	38 + 1	Vaginal espontâneo	Não
12	Normal	Nenhuma	41 + 2	Cesária (situação fetal não tranquilizadora)	Desacelerações fetais intraparto
13	Normal	Diabetes Gestacional	38 + 6	Vaginal induzido (RPMO ^Ω)	Não
14	Feto GIG ^μ	Diabetes Gestacional Ganho de peso excessivo Eclâmpsia	39 sem	Cesária (suspeita de macrosomia fetal)	Eclâmpsia pós-parto Hemorragia pós-parto (retenção placentária)
15	Oligoâmnio	Oligoâmnio idiopático	37 + 6	Cesária (oligoâmnio e desejo materno)	Não
16	Normal	Nenhuma	39 + 2	Vaginal espontâneo	Não
17	RCIU*	Diabetes Gestacional Hipertensão Gestacional RCIU* Oligoâmnio	36 + 5	Cesária (RCIU*)	Não
18	Normal	Diabetes Gestacional	37 + 2	Vaginal espontâneo	Não
19	Normal	Pré-eclâmpsia	35 + 2	Cesária (pré-eclâmpsia grave)	Pré-eclâmpsia grave

		ITU ^α			
20	RCIU*	Pré-eclâmpsia RCIU* Asma descompensada	36 + 3	Vaginal induzido (HAC ^π não controlada, Asma não controlada)	Não
21	Feto GIG ^μ	Nenhuma	38 + 2	Cesária (iterativa)	Não
22	Normal	ITU ^α Sangramento de 2º trimestre	38 + 6	Cesária (adramnia e taquicardia fetal sustentada)	Taquicardia fetal sustentada
23	Normal	Hipotireoidismo subclínico	38 semanas	Cesária (desejo materno)	Não
24	Polidrâmnio	Diabetes Gestacional Hipertensão Gestacional	37 + 2	Cesária (falha de indução; DMG ^ε + HAG ^ζ)	Falha de indução
25	Normal	Diabetes Gestacional	39 + 2	Cesária (iterativa)	Não
26	Normal	Nenhuma	38 sem	Vaginal espontâneo	Distocia de ombros
27	Normal	Diabetes Gestacional	39 + 2	Vaginal espontâneo	Não
28	Normal	Diabetes Gestacional	38 + 5	Vaginal espontâneo	Não
29	Aumento de resistência da artéria uterina	Diabetes Gestacional	39 sem	Cesária (iterativa)	Não
30	Normal	Hipertensão Gestacional ITU ^α	37 + 1	Vaginal induzido (HAG ^ζ)	Não
31	Normal	Nenhuma	40 + 5	Vaginal espontâneo	Não
32	Normal	Nenhuma	39 sem	Cesária (desejo materno)	Não
33	Normal	Nenhuma	40 + 3	Cesária (suspeita de macrossomia)	Não
34	Normal	Nenhuma	40 + 1	Cesária (desejo materno)	Não
35	Feto GIG ^μ Polidrâmnio	Diabetes Gestacional	39 + 1	Cesária (suspeita de macrossomia)	Não
36	Normal	Nenhuma	39 + 6	Vaginal espontâneo	Não
37	Normal	Colo curto Hipotireoidismo subclínico	35 + 4	Cesária (parada de progressão de trabalho de parto, induzido devido a RPMO ^Ω)	Parada de progressão
38	Normal	Nenhuma	40 + 5	Cesária (parada de progressão)	Parada de progressão
39	Normal	Hipertensão Gestacional	37 + 1	Vaginal induzido (HAG ^ζ)	Não

*RCIU – Restrição de Crescimento Intrauterino

[¥]PE – Pré-eclâmpsia

€DMG – Diabetes Mellitus Gestacional

£PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

ªITU – Infecção do Trato Urinário

ΩRPMO – Ruptura Prematura de Membranas Oculares

µGIG – Grande para a Idade Gestacional

πHAC – Hipertensão Arterial Crônica

ΣHAG – Hipertensão Arterial Gestacional

APÊNDICE E – Dados neonatais de filhos de gestantes acometidas por COVID-19 no primeiro trimestre (n=39).

Nº de Pesquisa	Peso ao nascer (gramas)	Classificação	APGAR 1º / 5º min	Intercorrências neonatais	Testes de Triagem Neonatal	Tempo de internação (dias)
1	3076	AIG	8 / 9	Icterícia com necessidade de fototerapia	Ortolani/barlow: normal Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: normal	4
2	2352	PIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	4
3	3246	AIG	8 / 10	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal	2

					Teste do pezinho: colhido	
4	2920	AIG	9 / 7	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
5	2486	PIG	8 / 9	Necessidade de 1 ciclo de VPP Internação em UTIN por desconforto respiratório tardio	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	4
6	2754	PIG	9 / 9	Dificuldade de amamentação	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	4

7	3495	AIG	9 / 10	Icterícia com necessidade de fototerapia	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
8	3062	AIG	4 / 8	Necessidade de reanimação neonatal – VPP com 2 ciclos Internação em UTIN por hipoglicemias. Icterícia com necessidade de fototerapia	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	9
9	3450	GIG	6 / 9	Responsivo às manobras iniciais de reanimação Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: Deficiência de G6PD	3

10	-	-	-	-	-	
11	3022	AIG	9 / 10	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: normal	2
12	3542	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
13	2725	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: normal	2
14	4568	GIG	9 / 9	Nenhuma Internação prolongada aguardando alta materna	Ortolani/barlow: negativo	4

					Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizou Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	
15	3012	AIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
16	3720	GIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
17	1792	PIG	7 / 9	Internação em UTIN por desconforto respiratório Icterícia neonatal com necessidade de fototerapia Onfalite	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal	25

					Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	
18	3212	AIG	6 / 9	Responsivo às manobras iniciais de reanimação Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
19	2574	AIG	8 / 9	Internação em UTIN devido a cianose persistente pós-parto Necessitou de suplemento de O2 por 5 dias. Ecocardiograma sem alterações.	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: alterado à direita (não retornou para reteste) Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	7
20	2646	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal	3

					Triagem auditiva neonatal: não realizou Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	
21	3780	GIG	7 / 8	Necessidade de CPAP na primeira hora de vida	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
22	3178	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
23	2980	AIG	9 / n/i	Nenhuma	n/i	n/i
24	3258	AIG	9 / 10	Internação em UTIN por gemência e distensão abdominal Icterícia neonatal com necessidade de fototerapia	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal	3

					Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	
25	3884	GIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
26	3456	AIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
27	3534	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2

28	4085	GIG	8 / 9	Nenhuma	n/i	2
29	3030	AIG	8 / 9	Nenhuma Internação prolongada por vigilância de icterícia neonatal, mas sem necessidade de fototerapia.	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: alterado (Perda auditiva neurossensorial de grau profundo bilateral) Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: normal	4
30	2964	AIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: normal	3
31	4252	GIG	8 / 10	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal	2

					Teste do pezinho: colhido	
32	3358	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
33	4228	GIG	7 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
34	3340	AIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2

35	3766	AIG	9 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	2
36	3330	AIG	9 / 10	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: não realizado Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
37	2754	AIG	8 / 8	Internação em UTIN por desconforto respiratório precoce (TTRN)	Ortolani/barlow: negativo Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: colhido	3
38	4350	GIG	8 / 9	Nenhuma	n/i	n/i
39	2964	AIG	8 / 9	Nenhuma	Ortolani/barlow: negativo	3

					Reflexo vermelho: normal Triagem auditiva neonatal: normal Oximetria de pulso: normal Teste do pezinho: normal	
--	--	--	--	--	---	--