

EPECTELE SARS-COV-2 ÎN SARCINĂ ȘI LA NOU-NĂSCUȚI – UN NOU AGENT TORCH?

**Drd. Dr. Andreia Florina Niță¹, Șef Lucr. Dr. Sabina Cornelia Manolescu¹,
Prof. Dr. Mircea Ioan Popa^{1,2}, Dr. Loredana Gabriela Popa^{1,3}**

¹ *Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

² *Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, București, România*

³ *Spitalul Clinic Colentina, București, România*

ABSTRACT

Obiective. Acest studiu și-a propus să efectueze o revizuire sistematică a literaturii existente pentru a evalua efectele COVID-19 la femeile însărcinate și la nou-născuții acestora, estimând, în același timp, posibilitatea transmiterii verticale.

Materiale și metode. Am efectuat o cercetare sistematică a literaturii folosind Pubmed și Google Scholar, acoperind perioada decembrie 2019-noiembrie 2020. Revizuirea a fost efectuată în conformitate cu ghidurile PRISMA.

Rezultate. Am inclus 16 studii – recenzii sistematice și metaanalize publicate între mai 2020 și noiembrie 2020 – care s-au concentrat pe rezultatele perinatale ale femeilor însărcinate cu COVID-19 și 7 prezentări de cazuri ale nou-născuților cu transmitere verticală a COVID-19. În general, rata cazurilor de COVID-19 la nou-născuții din mame COVID-19 pozitive a fost de 3% cu CI 95% [1,86, 4,24]. Rata nașterii premature a fost de 16,4%, cu CI 95% [10,5, 22,3], iar rata mortalității și a deceselor fetale a fost de 1,4% (11 studii, 0 până la 4,8%). Dintre cei 7 nou-născuți cu transmitere verticală dovedită, majoritatea s-au născut prematur, cu greutate bună la naștere și scor APGAR, iar manifestările clinice au fost heterogene; 4 au dezvoltat simptome severe. Evoluțiile atât pentru mamă, cât și pentru nou-născuți au fost bune în 85% dintre cazuri.

Concluzii. În ceea ce privește rata prematurității și rata mortalității la femeile cu COVID-19, rezultatul este similar cu populația generală. Transmiterea verticală este posibilă și pare să aibă loc în aproximativ 3% dintre cazuri. Prognosticul matern și perinatal este favorabil, iar prezentarea clinică a transmiterii în uter a SARS-CoV-2 la nou-născuți este heterogenă.

Keywords: COVID-19, transmisie verticală, nou-născuți, infecție congenitală

INTRODUCERE

Pe 11 martie 2020, noua infecție cu coronavirus a fost declarată pandemie globală de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Pe 15 noiembrie 2020, au fost raportate de către OMS 53,7 milioane de cazuri confirmate și 1,3 milioane de decese (1).

La nivel mondial, există aproximativ 210 milioane de femei însărcinate anual, cu un număr estimat de 170 de milioane de nașteri (2).

Este bine cunoscut faptul că modificările fiziologice care apar în timpul sarcinii fac ca femeia să fie vulnerabilă la infecții severe, iar femeile însărcinate

au fost considerate un grup delicat în timpul noii pandemii, deoarece puține informații au fost disponibile, în special la începutul pandemiei.

Datele privind efectele infecției cu SARS-CoV-2 asupra sarcinii sunt rare, limitate în principal la prezentări de cazuri, serii de cazuri sau recenzii. Ghidurile de management clinic sunt modificate continuu și orice informație este valoroasă. Ritmul publicării este rapid, iar informațiile vin din orice țară, de aceea este de înțeles că datele nu sunt sistematizate, ceea ce face ca interpretarea și punerea la îndoială a fiabilității informației disponibile în literatură să fie dificile.

OBIECTIV

Am efectuat o revizuire sistematică a articolelor publicate disponibile despre rezultatele SARS-CoV-2 în timpul sarcinii, cu accent pe efectele neonatale și pe transmiterea verticală.

METODE

Strategia de căutare și selecție

Am efectuat o cercetare sistematică a literaturii folosind Pubmed și Google Scholar, acoperind perioada decembrie 2019-20 noiembrie 2020. Am folosit următorii termeni pentru căutare: COVID-19, sarcină, congenital, perinatal, nou-născuți/neonatal, transmisie verticală. Titlurile și rezumatele au fost revizuite de autori pentru a determina relevanța lor. Criteriile de includere au fost: articole scrise în limba engleză, infecția cu COVID-19 confirmată de laborator, fie la femeia însărcinată, fie la nou-născuți, informații despre efectele materne și neonatale. Evaluarea calității articolelor incluse nu a fost efectuată pentru a nu limita datele disponibile chiar prea rare în literatura de specialitate. Criteriile de excludere au inclus: cazuri neconfirmate de COVID-19, efecte materne sau neonatale nedeclarate. Revizuirile sistematice găsite în literatură au inclus deja rapoartele de caz și seriile de cazuri disponibile, prin urmare nu am analizat individual fiecare serie de cazuri sau prezentare de caz, ci am reunit toate datele. În ceea ce privește transmisia verticală, am adunat toate prezentările de caz disponibile și le-am analizat.

Extragerea și sinteza datelor

Revizuirea a fost efectuată în conformitate cu liniile directoare PRISMA. Căutarea în literatură a returnat 474 de lucrări care au fost examinate inițial după titlu și rezumat, urmate de preluarea textului complet, după caz. Duplicatale au fost identificate printr-un screening manual independent. Deoarece studiile sunt foarte heterogene, analiza statistică nu a fost încercată, dar autorii au ales o abordare narativă pentru raportarea fiabilă a datelor disponibile.

Informațiile clinice relevante despre nou-născuți și femeile însărcinate au fost extrase din studiile incluse și au fost rezumate în tabele separate. Rezultatele sarcinilor la femeile SARS-CoV-2 pozitive au fost extrase. Mama a fost considerată a avea infecție cu COVID-19 dacă RT-PCR din exsudat nazofaringian a fost pozitiv. Nou-născutul a fost considerat a

avea infecție COVID-19 dacă analiza RT-PCR din exsudat nazofaringian/orofaringian al sugarului, sânge/cordon ombilical sau lichid amniotic sau biopsie placentară a fost pozitivă.

REZULTATE

Rata infecției cu COVID-19 la nou-născuții femeilor COVID-19 pozitive

Am inclus 16 studii – recenzii sistematice și meta-analize publicate în perioada mai 2020-noiembrie 2020 – care s-au concentrat pe rezultatele perinatale ale femeilor însărcinate cu COVID-19. Numărul de studii analizate de fiecare dintre analizele sistematice pe care le-am inclus a variat de la 11 la 77. Numărul femeilor însărcinate incluse în studii a fost cuprins între 68 și 11.432, cu un număr total de 27.546 (două studii nu au raportat numărul de femei însărcinate incluse, deoarece scopul a fost determinarea efectelor asupra nou-născutului, nu asupra gravidei).

Numărul total de nou-născuți testați pentru COVID-19 a fost de 5906; conform fiecărui studiu analizat, acesta a variat între 46 și 1992. Numărul total de nou-născuți COVID-19 pozitivi a fost de 209. În general, rata cazurilor de COVID-19 la nou-născuții de mame COVID-19 pozitive a fost de 3% cu IC 95% [1,86, 4,24]); acest lucru a fost raportat de 15 studii, iar ratele au fost cuprinse între 0 și 7%. Datele sunt rezumate în tabelul 1.

Efectele COVID-19 asupra sarcinii

Datele privind vârsta gestațională la naștere au fost raportate de 9 din cele 16 studii incluse. Rata generală a nașterii premature a fost de 16,4%, cu IC 95% [10,5, 22,3].

La femeile însărcinate care au fost testate pozitiv pentru COVID-19, rata globală a nașterilor mortale și a deceselor fetale a fost de 1,4% (11 studii, 0 până la 4,8%).

Rata generală a deceselor neonatale a fost de 0,5% (12 studii, 0-2%).

Datele privind decesele materne au fost raportate doar de 2 studii – rata 0,4% și 4,1%.

Toate datele sunt detaliate în Tabelul 1.

Caracteristicile nou-născuților cu transmitere verticală a COVID-19

Am inclus în revizuirea noastră 7 prezentări de caz ale nou-născuților cu transmitere verticală a

TABEL 1. Impactul COVID-19 în sarcină – efectele asupra gravidei și nou-născutului

Autori	Titlul articolului	Numărul de studii incluse	Numărul femeii însărcinate incluse în studiu	Numărul de nou-născuți testați pentru COVID-19	Nou-născuți pozitivi COVID-19 Prevalența / număr evenimente	Prematuritate Prevalența/ număr evenimente	Avorturi spontane / moarte fetală Prevalența / număr evenimente	Moarte neonatală Prevalența / număr evenimente	Moarte maternă Prevalența / număr evenimente
1 Allotey et al. August (3)	Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis	77	11.432	Nu sunt date	Nu sunt date	17%, (30 studii, 1.872 femei)	0,6% (18 27 studii 2.837 nou-născuți)	0,3% (6 26 studii 1.728 nou-născuți)	Nu sunt date
2 Egloff et al. Mai (4)	Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2	13	Nu sunt date	179	4,4% (8)	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date
3 Shalish et al. Mai (5)	COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach	27	Nu sunt date	217	1,8% (4)	Nu sunt date	0,4% (1)	0,4% (1)	Nu sunt date
4 Eishafeey et al. Mai (6)	A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth	33	385	256	1,5% (4)	15,2% (39)	0,5% (2)	0,7% (3)	Nu sunt date
5 Lamouroux et al. Iulie (7)	Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	12	68	71	7% (5)	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date
6 Sheth et al. Iulie (8)	Outcomes in COVID-19 Positive Neonates and Possibility of Viral Vertical Transmission: A Narrative Review	39	326	326	7% (23)	1,8% (6)	Nu sunt date	0	Nu sunt date
7 Dhir et al. August (9)	Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review	45	1.992	1.048	5,5% (58)	1,9% (20)	Nu sunt date	0	Nu sunt date
8 Ghayda et al. Octombrie (10)	COVID-19 and Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review of 104 Cases	11	104	46	0	Nu sunt date	4,8% (5)	1% (1)	Nu sunt date
9 Yee et al. Octombrie (11)	Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis	11	9.032	338	1,4% (5)	28,6% (54)	2,4% (10)	0,4% (1)	Nu sunt date
10 Huntley et al. August (12)	Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection	13	538	435	0	20,1% (57)	0	0,3% (1)	Nu sunt date
11 Zaigham et al. Aprilie (13)	Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies	18	108	75	1% (1)	Nu sunt date	1% (1/87)	1% (1/87)	Nu sunt date

	Autori Luna publicării	Titlul articolului	Numărul de studii incluse	Numărul femei însărcinate incluse în studiu	Numărul de nou-născuți testați pentru COVID-19	Nou-născuți pozitivi COVID-19 Prevalența / număr evenimente	Prematuritate Prevalența/ număr evenimente	Avorturi spontane / moarte fetală Prevalența / număr evenimente	Moarte neonatală Prevalența / număr evenimente	Moarte maternă Prevalența / număr evenimente
12	Petiroso et al. (14) Iunie	COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission	60	1.287	655	2,9% (19)	Nu sunt date	0.5% (7) naștere făt mort, 0.3% (5) avort spontan	0,4% (6)	Nu sunt date
13	Di Toro et al. (15) Octombrie	Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis	24	1.100	444	4,2% (19)	23%	0,2% (3) naștere făt mort	0,2% (3)	0,4% (5)
14	Kotiyar et al. (16) Iulie	Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis	69	Nu sunt date	936	3,2% (27)	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date
15	Vardhelli et al. (17) Noiembrie	Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management	Nu sunt date	786	629	5,5% (35)	14% (107)	0,4% (3) naștere făt mort	Nu sunt date	Nu sunt date
16	Di Mascio et al. (18) Septembrie	Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnant Women with SARS-CoV-2 infection	73 centre 22 țări	388	251	0,4% (1)	26,3% (70/266 newborns)	2,2% (6) naștere făt mort 2,2% (6) avorturi spontane	2% (5/251)	4,1% (11/266)

COVID-19. În total, 7 nou-născuți cu dovezi ale transmiterii transplacentare au fost raportați în perioada martie – septembrie 2020 în: China, Iran, Canada, Franța, Germania, Arabia Saudită, SUA. Distribuția pe sexe este de 5:2 femei la bărbați nou-născuți. Majoritatea nou-născuților $n = 5/7$ s-au născut prin cezariană. Nașterea prematură a avut loc în $n = 6/7$ cazuri, la o vârstă gestațională de 32 săptămâni până la 35 săptămâni, cu o mediană de 34 săptămâni. Greutatea la naștere a fost adecvată pentru vârsta gestațională pentru toți nou-născuții, variind între 2.350 g și 3.280 g. Scorul APGAR a fost în categoria superioară pentru șase nou-născuți, respectiv între 7 și 9 la 1 minut și 8 și 10 la 5 minute. Un copil a primit un scor APGAR de 4 la 1 minut urmat de 2 la 5 minute. Majoritatea nou-născuților ($n = 6$ din 7) au fost admiși la unitatea de terapie intensivă neonatală (TINN) la scurt timp după naștere, pentru suport respirator ($n = 1$), resuscitare neonatală ($n = 1$), simptome encefalitice ($n = 1$), hipoglicemiant episoade ($n = 1$), gestionarea prematurității ($n = 2$).

Toate datele sunt detaliate în Tabelul 2.

Simptomele nou-născuților cu transmitere verticală COVID-19 sunt destul de heterogene. Trei nou-născuți nu au avut niciun simptom/sau simptome ușoare, după cum urmează: prezentare asimptomatică ($n = 1$), febră ca singur simptom ($n = 1$) și febră plus simptome respiratorii minore ($n = 1$). Patru nou-născuți au avut o prezentare severă: unul a prezentat suferință respiratorie severă cu hipertensiune pulmonară persistentă, unul a avut hipoglicemie persistentă, hipotermie și dificultăți de hrănire și doi simptome neurologice – într-un caz semnele encefalitice au început la 24 de ore de viață, urmate de suferință respiratorie la 80 de ore de viață, în timp ce în celălalt caz raportat, semnele neurologice (iritabilitate, dificultăți alimentare, hipertonie axială, opistotonus) au început la 72 de ore de viață, iar RMN a arătat glioză bilaterală a substanței albe profunde periventriculare și subcorticale.

În ceea ce privește diagnosticarea transmiterii verticale a COVID-19, patru dintre cazuri au prezentat PCR pozitiv pentru COVID-19 din lichid amniotic, placentă și exsudat nazofaringian la 24 de ore, un caz a avut exsudat placentar și exsudat nazofaringian pozitiv; într-un caz exsudatul nazofaringian și rectal au fost pozitive. Un caz a avut în mod repetat rezultat IgM COVID-19 exsudat nazofaringian negativ, dar pozitiv la 2 ore de viață și persistent ulterior; PCR de placentă /lichid amniotic nu au fost efectuate.

Prognosticul neonatal a fost bun în majoritatea cazurilor, șase nou-născuți fiind externați în mai puțin de o lună. Un nou-născut care suferea de sindrom de detresă respiratorie, insuficiență cardiorespiratorie, hipertensiune pulmonară persistentă a decedat în ziua 11.

Analizând caracteristicile mamelor cazurilor raportate, am constatat că intervalul de vârstă a fost cuprins între 22 și 40 de ani, cu trei femei cu vârsta < 30 de ani, trei femei cu vârsta > 35 de ani și într-un caz vârsta nu a fost raportată. Patru mame au prezentat simptome minore: febră, simptome respiratorii ușoare, împreună cu pierderea mirosului și a gustului într-unul dintre cazuri și diaree în alt caz. Trei dintre femeile însărcinate au prezentat suferință respiratorie și febră și, printre acestea, un caz a asociat sângerări vaginale. Șase mame au avut o evoluție bună și au fost externate împreună cu nou-născuții lor. Una dintre femeile care prezentau suferință respiratorie a decedat în ziua 19.

DISCUȚII

Analiza noastră cuprinzătoare a studiilor care descriu efectele infecției cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii a arătat că incidența transmiterii verticale a COVID-19 a fost de 3%.

Rezultatele obținute au fost similare cu populația generală. Rata prematură la femeile însărcinate cu infecție COVID-19 a fost de 16,4%, comparabilă cu incidența globală de 5-18% în populația generală gravidă (26).

Rata mortalităților a fost de 1,4%, mai mică decât cea din populația generală – 1,8%; majoritatea cazurilor de deces neonatal sunt raportate în țările cu venituri mici, în timp ce studiile analizate au provenit în principal din țările dezvoltate (26). Cu toate acestea, aceste rate ar trebui validate în eșantioane mai mari și se poate argumenta că sunt furnizate informații insuficiente despre cauzele prematurității sau ale mortalității neonatale pentru a trage concluzii certe. Pentru a consolida rezultatele (27), ar trebui efectuate studii generale de screening la nivel mondial și studii de control potrivite.

Analizând prezentările de caz ale transmiterii verticale dovedite a virusului SARS-CoV-2, am constatat că, deși majoritatea nou-născuților s-au născut prematuri, aceștia au fost prematuri tardivi (> 34 săptămâni GA) cu un scor APGAR și greutate bune la naștere. Simptomele au fost foarte heterogene, cu trei

TABEL 2. Caracteristicile nou-născuților cu transmitere verticală a COVID-19

Autori, data publicării, țara	Titlul articolului	Numărul de nou-născuți raportat, sexul	Modalitatea nașterii	Vârsta sarcinii la naștere	Greutatea la naștere	Apgar	Internare în Terapie intensivă nou-născuți	Simptomele nou-născuților	Diagnostic	Evoluția la nou-născut	Simptome la gravidă	Evoluția gravidei
1 Dong et al. (19) Martie China	Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn	1, F	cezariană	34 săptămâni	3.120	9, 10	nu	asimptomatic	Repetate exsudate nazo-faringiene negative IgM pozitiv la 2 ore de viață ce a persistat ulterior Nu s-a efectuat PCR de placentă/lichid amniotic	bună	Febră, insuficiență respiratorie 29	bună
2 Zamaniyan et al. (20) Aprilie Iran	Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission	1, F	cezariană	32 săptămâni	2.350	8, 9	Da, pentru managementul prematurității	febră	PCR pozitiv din lichid amniotic și sânge din cordonul ombilical PCR exsudat nazo-faringian negative la naștere, dar pozitiv la 24 h	Bună	Sindrom de detresă respiratorie acută 22	Deces ziua 19
3 Kirtsman et al. (21) Mai Canada	Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection	1, M	cezariană	35 săptămâni	2.930	9, 9	Da, pentru tratarea hipoglicemiei	Hipoglicemie, hipotermie, dificultăți de alimentație	PCR exsudat nazo-faringian pozitiv în ziua 0,2,7 PCR materii fecale pozitiv ziua 7 PCR placentă pozitiv	Bună, externare ziua 4	Febră, oboseală, tuse 40	bună
4 Vivanti et al. (22) Iulie Franța	Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection	1, M	cezariană	35 săptămâni	2.540	4, 2	Da, pentru resuscitare neonatală	În ziua 3: iritabilitate, dificultăți de alimentare, hipertonie axială și opistotonus RMN: glioza bilaterală a substanței albe periventriculare și subcorticale febră refractară la terapie, letargie dezvoltată (38,6°C) la 24 de ore după naștere, progresând spre simptome encefalite A dezvoltat suferință respiratorie la 80 de ore de viață	PCR pozitiv lavaj bronho-alveolar, exsudat nazo-faringian și exsudat rectal la nou-născut	Bună, externare ziua 18	Febră, tuse 23	bună

Autori, data publicării, țara	Titlul articolului	Numărul de nou-născuți raportați, sexul	Modalitatea nașterii	Vârsta sarcinii la naștere	Greutatea la naștere	Apgar	Internare în Terapie intensivă nou-născuți	Simptomele nou-născuților	Diagnostic	Evoluția la nou-născut	Simptome la gravidă	Evoluția gravidei
5 Lorenz et al. (23) August Germania	Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in a Newborn Presenting With Encephalitic Symptoms	1, F	Vaginală	40 săptămâni	Nu sunt date	9, 9	Da, pentru simptome encefalitice	letargie	PCR Exsudat nazofaringian și rectal pozitiv S-au menținut pozitive în ziua 14 PCR LCR negativ	Bună, externare ziua 14	Febră, simptome respiratorii ușoare, pierderea mirosului	bună
6 Algadeeb et al. (24) Septembrie Arabia Saudită	A Novel Case of Severe Respiratory Symptoms and Persistent Pulmonary Hypertension in a Saudi Neonate With SARS-CoV-2 Infection	1, F	Cezariană	34 săptămâni	2.475	8, 8	Da, pentru suport respirator	Hipertensiune pulmonară persistentă, simptome respiratorii persistente	PCR pozitiv exsudat nazofaringian și traheal ziua 3 și 6	deces ziua 11	Sângerare vaginală, febră, insuficiență respiratorie	bună
7 Sisman et al. (25) Septembrie SUA	Intrauterine transmission of SARS-CoV-2 infection in a preterm infant	1, F	Vaginală	34 săptămâni	3.280 g	7, 9	Da, pentru managementul prematurității	În ziua 2 a prezentat febră, simptome respiratorii ușoare	Histologie placentă și imunohistochimie PCR exsudat nazofaringian pozitiv la 24 h, 48 h Persistent pozitiv ziua 14	Externare ziua 21	Febră, diaree	bună

nou-născuți cu simptome ușoare (febră/simptome respiratorii minore) și patru nou-născuți care au simptome severe. Interesant este că doar un caz a prezentat o imagine respiratorie severă cu pneumonie și hipertensiune pulmonară, care este prezentarea obișnuită pentru COVID-19 sever la adulți. Într-un studiu realizat de Zhu și colaboratorii (28), 6 din 10 sugari născuți de mame COVID-19 pozitive au prezentat simptome respiratorii, deși toate testele PCR au fost negative. Doi dintre nou-născuți au prezentat simptome neurologice cu debut la mai mult de 24 de ore de viață și dovezi imagistice de modificări cerebrale într-un caz.

În ceea ce privește evaluarea modalităților de diagnosticare a transmiterii in utero, am observat că, în funcție de disponibilitatea testelor în fiecare centru, datele sunt variabile. Pentru majoritatea sugarilor descriși în această revizuire, a fost demonstrată prezența virusului SARS-CoV-2 în placentă și lichid amniotic, împreună cu izolare nazofaringiană de la nou-născuți. Unul dintre studii a raportat modificări histologice prin colorarea specifică a citoplasmei pentru proteina nucleocapsidei SARS-CoV-2 prin imunohistochimie și a demonstrat particule virale prin microscopie electronică în celulele sincițiotrofoblastice, sugerând transmiterea intrauterină (25). În acest caz particular, femeia însărcinată a suferit rupea prematură a membranelor, iar copilul s-a născut prin naștere vaginală. Prin urmare, transmiterea s-ar fi putut produce din cauza infecției ascendente și a implicării primare a tractului gastro-intestinal matern sau a răspândirii hematogene în timpul viremiei cauzate de infecția inițială. Shanes și colaboratorii au analizat 16 placentele ale femeilor COVID-19 pozitive care au născut și au găsit o rată crescută de malperfuzie vasculară maternă, cel mai proeminent arteriopatie deciduală, incluzând aterosă și necroză fibrinoidă și hipertrofie murală a arteriolelor cu membrană. Aceste modificări au fost asociate cu oligohidramnios, restricție de creștere fetală, naștere prematură și naștere de făt mort. Cu toate acestea, niciuna dintre placentele din studiul lui Shanes și colab. nu a fost testată pentru SARS-CoV-2 ARN viral și toți sugarii au avut un test nazofaringian PCR negativ (29).

Patru din șapte cazuri din analiza noastră au prezentat PCR placentar, lichid amniotic și exsudat nazofaringian pozitiv la nou-născut. Un raport de caz publicat la începutul lunii martie 2020 nu a efectuat PCR de placentă/lichid amniotic, dar anticorpii IgM au fost pozitivi la 2 ore de viață și pe mai multe probe repetate (19).

Evoluția nou-născuților a fost bună, 6 din 7 s-au recuperat și au fost externati în 3-21 de zile. A fost raportat un deces și a fost, probabil, cauzat de simptomele respiratorii severe asociate cu hipertensiunea pulmonară. În acest caz, prematuritatea ar fi putut contribui la suferința respiratorie; cu toate acestea, contribuția SARS-CoV-2 la patologia pulmonară prin receptorii enzimei 2 de conversie a angiotensinei este o opțiune plauzibilă.

Interesant este faptul că 4 din 7 femei gravide au prezentat simptome ușoare (febră, tuse sau diaree), în timp ce celelalte 3 au prezentat suferință respiratorie, una dintre ele asociând sângerări vaginale. Evoluția și rezultatul final au fost bune în 6 din 7 cazuri, mamele fiind externate acasă. Într-un caz a fost raportată o femeie însărcinată în vârstă de 22 de ani, care a prezentat deces prin insuficiență respiratorie acută; acest eveniment a fost atribuit bolilor respiratorii severe care necesită ventilație și, de asemenea, prezentării tardive la spital, în ziua a 4-a de simptome. World Association of Perinatal Medicine (30) a raportat o rată a mortalității de 0,4% la femeile însărcinate cu COVID-19, în timp ce Allotey și colaboratorii (3) au constatat că creșterea vârstei materne, indicele ridicat de masă corporală și comorbiditățile preexistente sunt factori de risc pentru infecție COVID-19 severă la femeile gravide –condiții similare riscului de boală severă la populația generală.

Transmiterea verticală este estimată la numai 3%, iar aceasta este compatibilă cu datele recente, care raportează că celulele placentare care exprimă proteinele ACE2 și TMPRSS2 necesare pentru intrarea celulelor SARS-CoV-2 sunt rare (31).

Cu toate acestea, mai multe întrebări rămân fără răspuns în acest moment, cum ar fi relația dintre boala COVID-19 severă în timpul sarcinii și transmiterea verticală, efectele pe termen lung ale COVID-19 la nou-născuți.

Puncte tari și limitări

În primul rând, analiza noastră abordează întrebări clinice și de cercetare foarte importante, în timp ce există incertitudini în ceea ce privește efectele materne și neonatale ale sarcinii la femeile cu COVID-19. Totodată, studiul nostru aduce informații despre transmisia verticală și care sunt efectele acesteia.

Recunoaștem că în acest moment lumea științifică și medicală dorește să afle mai multe despre efectul

COVID-19 cât mai curând posibil pentru a preveni și a se pregăti pentru consecințe grave. Având în vedere acest lucru, multe lucrări sunt publicate rapid și unele ar putea multiplica informațiile sau să interpreteze greșit datele. Prin urmare, analiza noastră urmărește rezumarea și analiza datelor fiabile din studiile de calitate, incluzând doar cazuri confirmate de laborator pentru a oferi răspunsuri fiabile.

O limitare este că nu toate studiile au evaluat aceleași variabile, prin urmare unele rezultate se vor baza pe un număr limitat de raportări.

CONCLUZII

Impactul infecției COVID-19 asupra rezultatului sarcinii este similar cu populația generală în ceea ce privește rata prematurității și rata mortalității. Transmiterea verticală este posibilă și pare să aibă loc în aproximativ 3% dintre cazuri. Prognosticul general matern și perinatal este favorabil, iar prezentarea clinică a transmiterii verticale a SARS-CoV-2 la nou-născuți este heterogenă.

BIBLIOGRAFIE

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update--17-november-2020>.
- Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014;45(3):301-314.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 Sep 1;370:m3320.
- Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, et al. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020 Jul;128:104447.
- Shalish W, Lakshminrusimha S, Manzoni P, et al. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):780-791.
- Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):47-52.
- Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J et al. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):91.e1-91.e4.
- Sheth S, Shah N, Bhandari V. Outcomes in COVID-19 Positive Neonates and Possibility of Viral Vertical Transmission: A Narrative Review. *Am J Perinatol.* 2020 Oct;37(12):1208-1216.
- Dhir SK, Kumar J, Meena J, et al. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review. *J Trop Pediatr.* 2020 Aug 28:fmaa059.
- Ghayda RA, Li H, Lee KH, et al. COVID-19 and Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review of 104 Cases. *J Clin Med.* 2020 Oct 26;9(11):E3441.
- Yee J, Kim W, Han JM, et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Oct 22;10(1):18126.
- Huntley B, Huntley ES, Di Mascio D, et al. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):303-312.
- Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):823-829.
- Pettiroso E, Giles M, Cole S, et al. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020 Oct;60(5):640-659.
- Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Nov 1:S1198-743X(20)30618-2.
- Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul 31:S0002-9378(20)30823-1.
- Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, et al. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr.* 2020 Nov 12:1-23.
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100107.
- Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1846-1848.
- Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanoor S, et al. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1759-1761.
- Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020 Jun 15;192(24):E647-E650.
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020 Jul 14;11(1):3572.
- Lorenz N, Treptow A, Schmidt S, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in a Newborn Presenting With Encephalitic Symptoms. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Aug;39(8):e212.
- Algadeeb KB, AlMousa HH, AlKadhem SM, et al. A Novel Case of Severe Respiratory Symptoms and Persistent Pulmonary Hypertension in a Saudi Neonate With SARS-CoV-2 Infection. *Cureus.* 2020 Sep 15;12(9):e10472.
- Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, et al. Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9):e265-e267.
- WHO.int [homepage on the internet]. Preterm birth. Geneva, WHO, 2018, [accessed 20 November 2020]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- WHO.int [homepage on the internet]. Stillbirth birth. Geneva, WHO, 2018, [accessed 20 November 2020]. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/stillbirth/en/.
- Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60.
- Shanes DE, Mithal LB, Otero S et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020 Jun;154(1):23-32.
- WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Sep 14.
- Pique-Regi R, Romero R, Tarca A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife.* 2020;9:e58716.