

Covid-19 si sarcina

*Anca Marina Ciobanu, Anca Maria Panaitescu, Gheorghe Peltecu
Spitalul Clinic Filantropia, Bucuresti
UMF Carol Davila, Bucuresti*

Informatiile disponibile legate de infectia coronavirus in sarcina sunt limitate si multe presupuneri sunt facute pe baza experientei anterioare cu SARS-Cov si MERS-Cov, precum si cu epidemia de gripa H1N1 si pneumonia din timpul sarcinii.

In acest context se ridica multe intrebari: daca femeia gravida este mai predispusa sa contacteze infectia datorita imunitatii sale scazute; daca este posibila transmisia verticala feto-materna; daca gravida poate sa dezvolte simptome mai severe decat populatia generala; care sunt riscurile fetale si ale nou-nascutului; daca obstetricianul trebuie sa urmeze un protocol special de monitorizare si nastere pentru aceste paciente.

Ne propunem sa revedem literatura actuala disponibila, sa rezumam principalele caracteristici ale infectiei cu noul coronavirus (Covid-19) la femeia gravida si sa prezentam ultimele protocoale de monitorizare si de nastere ale acestor paciente.

1. Pneumonia in sarcina

Pneumonia, indiferent de etiologie, este cea mai obisnuita infectie non-obstetricala in timpul sarcinii si reprezinta o importanta cauza de morbiditate si mortalitate printre femeile gravide [8].

Mortalitatea prin pneumonie este neobisnuita la femeile tinere, dar in timpul sarcinii datorita modificarii imunitatii mediate celular si a modificarilor fiziologice pulmonare induse de sarcina aprox. 25% din femeile cu pneumonie vor necesita spitalizare in unitatile de terapie intensiva si asistenta ventilatorie. Rata mortalitatii este estimata la 17% [9]. In timpul pandemiei de gripa H1N1 din 2009, 10% din femeile gravide au fost internate cu pneumonie severa in unitatile de terapie intensiva si 11% din ele au murit [10].

Hipoxemia si acidoza sunt dificil tolerate de fat si exista un risc mai mare de rupere prematura a membranelor, nastere prematura, restrictie de crestere intrauterina si, in cazuri extreme, chiar de moarte fetala intrauterina sau deces neo-natal [11,12]. Studiile de caz au raportat o incidenta a preeclampsiei de 25% printre gravidele cu pneumonie si o rata mai mare de decolare prematura a placentei normal inserate la gravidele cu afectiuni respiratorii severe care au necesitat spitalizare [9,12]. Procesul fiziopatologic are la baza hipoxemia care ulterior genereaza hipoxie placentara. Placenta hipoxica elibereaza factori anti-angiogenici si proinflamatori care induc disfunctie endoteliala, hipertensiune arteriala si leziuni ale organelor.

Luand in considerare complicatiile potentiale ale pneumoniei, recomandarile actuale stabilesc ca orice gravida suspectata de penumonie sa faca o radiografie pulmonara pentru a facilita diagnosticul precoce si tratamentul adecvat.

2. Epidemia de gripa H1N1

In fata unei pandemii cu infectie coronavirus, specialistii si organismele internationale de sanatate reamintesc ca virusul gripal a produs in 2009 prima pandemie din ultimii 40 ani si a cauzat moartea a peste 18,000 de persoane la nivel mondial [13]. La acea vreme gravidele si nou nascutii au fost printre cei cu riscul cel mai mare si au avut parte de o ingrijire speciala pentru a dezvolta recomandari specifice. Centre for Disease Control (CDC) a facut urmatoarele recomandari [14,15]:

- Gravidele cu gripa H1N1 confirmata sau suspectata, indiferent de statusul vaccinal, vor primi empiric tratament cu oseltamivir din primele 48 h de boala si continuand 5 zile; studiile prezente nu demonstreaza cresterea riscului fetal dupa administrarea de oseltamivir, indiferent de varsta gestationala;
- Febra din timpul sarcinii poate fi asociata cu cresterea riscului de evenimente adverse si de aceea medicatia antipiretica este necesara, acetaminophen fiind cea mai sigura optiune, desi unele studii au indicat o corelatie cu astmul la descendenti [16].

- Toate femeile care sunt gravide in timpul sezonului de gripa, indiferent de varsta gestationala, trebuie sa primeasca vaccin antigripal inactivat cu beneficii potientiale pentru fat datorita pasajului transplacentar al anticorpilor [17]. In ciuda recomadarilor si a studiilor de siguranta bazate pe dovezi precum si a beneficiilor, vaccinarea femeilor gravide ramane mai mica de 20%.
- Datele prezente nu demonstreaza o posibila transmisie verticala, dar nou nascutii din mame simptomatice in timpul nasterii trebuie sa fie atent monitorizati.
- Alaptarea la san nu este contraindicata daca mama este simptomatice sau chiar daca se afla sub tratament antiviral. Administrarea de oseltamivir in timpul lactatiei nu pericliteaza sanatatea nou nascutului alaptat la san.
- Femeile gravide nu sunt considerate mai susceptibile la infectia gripala dar ele au un risc mai mare de complicatii severe fata de femeile non-gravide odata ce infectia gripala a fost contractata, avand un risc de 4 ori mai mare de spitalizare, ventilatie mecanica si deces.

3. SARS si sarcina

Epidemia SARS a fost cauzata de un nou coronavirus in 2003 si a afectat mai mult de 8000 persoane, cauzand peste 800 de decese. S-a estimat ca peste 100 de gravide au fost printre cele 8000 cazuri raportate mondial [18].

Desi datele despre cazurile documentate de SARS in timpul sarcinii sunt limitate, similar cu cele mai multe pneumonii virale in sarcina, SARS implica riscuri mai mari de morbiditate si mortalitate in sarcina comparativ cu pacientele non-gravide.

Diagnosticul a fost stabilit pe baza simptomelor clinice, imaginilor radiologice de pneumonie si a rezultatelor pozitive la testele RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) sau la testele serologice SARS-CoV.

Intr-o serie mica de 12 cazuri de gravide cu SARS, simptomele comune au fost febra > 38 C, tusea, frisoanele, slabiciunea, mialgiile si rezultatele analizelor de laborator care aratau limfopenie, usoara crestere a transaminazelor sau a LDH. Implicatiile materne au fost severe: 50% cazuri internate in terapie intensiva, 33% au necesitat ventilatie mecanica iar rata mortalitatii a fost 25%. Din cele 12 cazuri, 7 au fost depistate in trimestrul I iar 60% au sfarsit prin avort spontan. Celelalte 5 cazuri, variind intre 26 si 32 saptamani, au avut ca rezultat nasterea prematura in 80% din cazuri [19].

Culturile virale din sangele cordonului ombilical, placenta si lichidul amniotic au fost negative. Desi nu exista nici o dovada a transmisiei verticale sau perinatale, evolutia fetala a fost complicata de restrictie de crestere intrauterina, oligohidramnios, status fetal incert sau prematuritate. Analizele histopatologice ale placentei au aratat rezultate normale in 3 cazuri si fibroza avasculara cu vasculopatie trombotica in cazurile complicate cu restrictie de crestere intrauterina [20].

Tratamentul a constat, in cele mai multe cazuri, in antibiotice, hidrocortizon intravenos si ribavirin, in ciuda efectelor sale embriocide si teratogene. Pacientelor care au luat ribavirin in primul trimestru li s-a recomandat optiunea intreruperii cursului sarcinii [19].

Nou nascutii din mame cu SARS ar trebui izolati in spatii special amenajate timp de 10-14 zile, urmarindu-se daca vor dezvolta semne de boala, sau pana cand mamele lor vor termina perioada de izolare. Mamele nu vor alapta in aceasta perioada.

4. Covid-19 si sarcina

In fata unei infectii noi, cu raspandire rapida, apar si isi asteapta raspunsul o serie de intrabari legate de incertitudini si urgenta fata de cele mai susceptibile grupuri aflate la un risc crescut. Bazandu-ne pe experienta anterioara cu epidemiile de SARS, nu este nici o dovada ca femeia gravida ar fi mai susceptibila la infectie si in fond datele existente arata ca barbatii sunt mai afectati decat femeile si au o rata de mortalitate mai mare decat a femeilor (2,7% vs. 1,7%). Incidenta formelor severe de boala este similara la gravide comparativ cu femeile non-gravide. Intr-un studiu recent publicat in Am J Obstet Gynecol se descrie o incidenta de 86%

cazuri usoare, 9% severe si 5% critice [28]. Formele severe de boala se intalnesc in trimestrul III de sarcina comparativ cu trimestrul I. Aceleasi remarci s-au facut si pentru epidemiile SARS, MERS si H1N1. Constatari similar s-au facut si pentru riscul crescut de nastere prematura [29].

Recent au fost publicate doua serii mici de Covid-19 cu 9 si respectiv 10 femei gravide [21,22].

Simptomele sunt similare celor intalnite la populatia generala si in 80% din cazuri infectia a debutat cu febra si tuse. Diagnosticul a fost confirmat prin teste pozitive RT-PCR pentru SARS-Cov2 pe probe recoltate de la nivelul tractului respirator [4].

In primele cazuri publicate de Chen si colab. [21] toate cele 9 cazuri au aparut in trimestrul III de sarcina si au fost finalizate prin operatie cezariana. Pacientele au fost tratate empiric cu antibiotice si antivirale. Spre deosebire de SARS nu au existat decese sau cazuri de pneumonie severa necesitand ventilatie mecanica. Nu s-a inregistrat nici un deces fetal sau neonatal, dar a existat o incidenta de 50% travalii premature cu o evolutie favorabila neonatala in toate cazurile, desi este neclar daca travaliul prematur a fost intotdeauna iatrogen sau spontan. Prezenta SARS-CoV-2 a fost testata in lichidul amniotic, sangele cordonului ombilical, faringele nou nascutului si laptele matern, dar nici una din aceste probe nu a fost pozitiva.

In a doua serie de 9 paciente si 10 nou nascuti raportata de Zhu si colab.[22], prezentarea clinica, evolutia si rezultatele sarcinii au fost in concordanta cu rezultatele raportarilor anterioare. Cele mai multe complicatii perinatale au fost suferinta fetala si nasterea prematura, parand a fi corelate cu hipoxia materna. In aceasta serie a fost raportat si un caz de deces neonatal si cazul unei paciente care a necesitat ventilatie mecanica la 30 saptamani de gestatie.

Desi nu exista nici o dovada de transmisie verticala, datele colectate pana in prezent nu sunt suficiente pentru a trage o concluzie stiintifica pertinenta. Mai mult, pe 5 februarie 2020, un nou nascut dintr-o mama cu pneumonie cu Covid -19 a fost testat pozitiv pentru SARS-CoV-2, la 30 de ore postpartum [23].

Sunt indicii ca infectia Covid-19 in sarcina este asociata cu un risc crescut de accidente tromboembolice materne [30].

5. Recomandari pentru femeia gravida

Nu exista recomandari specifice de tratament antiviral sau vaccin impotriva noului coronavirus. Principiile generale si tratamentul simptomatic includ administrarea de fluide intravenos, antipiretice, terapie antibiotica empirica datorita riscului de suprainfectii bacteriene, administrarea precoce de O₂ pentru a mentine saturatia O₂ \geq 95% si /sau pO₂ \geq 70%, antivirale, cum ar fi remdesivir sau lopinavir/ritonavir si interferon beta, toate acestea sunt optiuni pentru terapia Covid-19, bazate pe observatiile precedente din epidemia MERS-CoV [4,24]. Recent China a aprobat folosirea favilavir, un medicament antiviral folosit in gripa, drept medicament de investigat in terapia Covid -19 [1]. Corticosteroizii nu au demonstrat beneficii in pneumonia asociata Covid-19, cu atat mai mult cu cat ei prelungesc epurarea virala [24].

Pe baza informatiilor curente, organizatiile medicale internationale au propus un algoritm de conduita pentru furnizorii de servicii de sanatate care ingrijesc femei gravide expuse la infectia cu Covid-19 [25,26]:

- Orice gravida sanatoasa (fara contacte cu suspecti si asimptomatica) va fi monitorizata conform protocoalelor standard de urmarire a sarcinii (screening trimestrele I si II, vizite de rutina, analize);
- Exista un risc statistic crescut de nastere prematura. In cazul in care se intrevede o astfel de evolutie, se recomanda administrarea de corticosteroizi, conform ghidurilor, pentru a preveni sindromul de detresa respiratorie al nou-nascutului;
- Orice femeie gravida care a calatorit in tari afectate de SARS-CoV-2 cu cel putin 14 zile inainte sau care a avut un contact apropiat cu o persoana confirmata cu infectie SARS-CoV-2 va fi testata prin RT-PCR;
- Gravida cu infectie SARS-CoV-2 confirmata prin test de laborator, dar care este asimptomatica, se va autoizola la domiciliu 14 zile. Datorita riscului potential de restrictie de crestere intrauterina, aceste gravide vor fi monitorizate bilunar pentru a evalua cresterea fetala prin examen ecografic si evaluare Doppler;

- Gravidele cu pneumonie Covid-19 vor fi monitorizate si vor avea o conduita stabilita de o echipa multidisciplinara, intr-un centru spitalicesc de nivel 3, in incaperi izolate cu presiune negativa, daca este posibil;
- In timpul spitalizarii evaluarea materna va fi realizata prin monitorizarea regulata a temperaturii, frecventei cardiace si respiratorii, a TA (de 3-4 ori/zi), precum si o investigatie imagistica toracica (CT de inalta rezolutie sau o radiografie pulmonara);
- Evaluarea fetala va consta intr-o monitorizare a activitatii cardiace fetale (1/zi) si luarea in considerare a administrarii dexametazonei pentru maturizarea pulmonara fetala, in functie de varsta gestationala si inflamatiile pulmonare materno-fetale;
- Internarea in unitatea de terapie intensiva va fi decisa pe baza urmatoarelor criterii: TA sistolica < 100 mmHg, FR > 22/min, Scorul Glasgow al starii de constienta < 15;
- Operatia cezariana de urgenta este impusa de: socul septic, statusul fetal incert si insuficienta acuta de organ;
- In caz de operatie cezariana cu indicatii obstetricale, anestezia de conducere va fi prima optiune. Anestezia generala va fi prima optiune in cazuri de urgenta;
- Profilaxia tromboembolica va fi recomandata femeilor cu infectie Covid-19 care au fost supuse operatiei cezariene, date fiind observatiile privind riscul tromboembolic ridicat asociat acestei infectii.

In ceea ce priveste nasterea si monitorizarea postpartum, se recomanda:

- Inainte de 24 saptamani (viabilitate fetala), in caz de boala materna severa, se va lua in considerare intreruperea cursului sarcinii, daca sunt indeplinite conditiile legale;
- Dupa 24 saptamani: nasterea vaginala este recomandata oricand este posibil, cu clamparea precoce a cordonului ombilical si igiena precoce a nou nascutului;
- Modul de nastere nu este influentat de prezenta infectiei Covid-19. Nasterea, exceptand situatiile de urgenta materna sau fetala, se va face pe criterii obstetricale;
- Analgezia peridurala este recomandata la fel ca si analgezia cu gaz (Entonox);
- Monitorizarea fetala continua in travaliu se impune;
- Gravide cu infectie Covid-19 care au nascut natural dar se considera ca au factori de risc tromboembolic vor primi profilaxie cu heparina cu greutate moleculara mica;
- Nou nascutii din mame pozitive pentru SARS-CoV-2 vor fi izolati pentru cel putin 14 zile sau pana cand testarea virala se negativeaza, perioada in care alaptarea la san nu va fi recomandata*. Toti copiii gravidelor cu infectie Covid-19 suspectata sau confirmata trebuie sa fie testati pentru Covid-19.

Desi datele prezente arata ca infectia cu noul coronavirus la femeia gravida pare sa fie mai putin agresiva comparativ cu infectiile precedente SARS si MERS, femeile gravide vor fi considerate un grup vulnerabil care necesita ingrijiri speciale. Cercetari clinice viitoare sunt imperios necesare pentru a intelege riscurile potentiale, pentru a ameliora ingrijirile si a dezvolta un tratament specific pentru epidemia prezenta sau cele viitoare.

**Recomandarile Ghidului Societatii Romane de Obstetrica Ginecologie (SROG) prevad izolarea nou nascutului de mama dupa nastere. Ghidul RCOG recomanda ca in cazul gravidelor asimptomatice si fara contacte suspecte sau testate negativ, atitudinea fata de izolarea nou nascutului de mama si alaptare sa fie individualizata, nu interzise. Recomandarea se bazeaza pe absenta unor evidente stiintifice in acest sens pana in momentul de fata.*

Bibliografie

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-More than just the common cold. JAMA. 2020.
2. Del Rio C, Malani PN COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA. 2020 Feb 28. doi: 10.1001/jama.2020.3072.
3. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. World J Pediatr. 2020.
4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020 Feb 24

5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
6. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak ([https:// www .who .int](https://www.who.int)).
8. Mehta N, Chen K, Hardy E, et al. Respiratory disease in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015;29:598–611.
9. Tang P, Wang J, Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Nov 3;18(1):434. doi: 10.1186/s12884-018-2070-0.
10. Varner MW1, Rice MM, Anderson B et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):593-600.
11. Getahun D1, Ananth CV, Oyelese Y et al. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Sep;20(9):669-75
12. Getahun D1, Ananth CV, Peltier MR et al. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Oct;195(4):1180-4.
13. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
14. Rasmussen SA, Kissin DM, Yeung LF, et al. Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S13-20.
15. Centers for Disease Control Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. December 29, 2009,
16. Kang EM1, Lundsberg LS, Illuzzi JL, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1295-306.
17. ACOG Committee Opinion No. 732: Influenza Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Apr;131(4):e109-e114.
18. World Health Organization Severe acute respiratory syndrome (SARS).
19. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):292-7.
20. Ng WF, Wong SF, Lam A, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology*. 2006 Jun;38(3):210-8.
21. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815.
22. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020.
23. D'Amore R. Can coronavirus pass from mother to baby? Maybe, but experts need more research. *Global News*. Posted February 7, 2020.
24. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
25. Favre G1, Pomar L1, Qi X, et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 3. pii: S1473-3099(20)30157-2.
26. RCOG Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. 9 Mar 2020.
27. Rosner < Ritchie H, Ortiz-Ospina E, et al. Research and Statistics (Covid-19). Coronavirus (Covid-19) Deaths, 3rd May 2020.
28. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. A. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*, April 2020.
29. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c1279. doi: 10.1136/bmj.c1279.
30. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [Available from: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>] accessed 07 April 2020.

TABEL 1. Numar de decese la 1 milion locuitori [Rosner < Ritchie H, Ortiz-Ospina E, et al. Research and Statistics (Covid-19). Coronavirus (Covid-19) Deaths, 3rd May 2020.

Tara	Nr. decese/1 mil	Tara	Nr. decese/1 mil	Tara	Nr. decese/1 mil
China	3,22	Germania	75,05	Romania	35,09
Rusia	6,6	Austria	64,4	Israel	0,81
Iran	70,92	Grecia	13,3	Australia	3,53
UK	384,42	Suedia	243,78	Canada	79,3
Spania	524,93	Elvetia	162,57	USA	184,19
Franta	369,1	Cehia	21,2	Coreea de sud	0,02
Italia	457,8	Polonia	16,49	Japonia	0,21