

## MATERNAL-FETAL COMPLICATIONS IN PANDEMIC INFECTION WITH SARS-CoV 2 VIRUS

### COMPLICAȚII MATERNO-FETALE ÎN INFECȚIA PANDEMICĂ CU VIRUSUL SARS-CoV 2

Stela Casap<sup>1</sup>, Sabina Badila<sup>1</sup>, Natalia Ciobanu<sup>1</sup>,  
Dana Feștilă<sup>2</sup>, Marius Alexandru Moga<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitatea Transilvania din Brașov

<sup>2</sup> Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

*Autor corespondent: Dana Feștilă, email dana.festila@gmail.com*

#### Abstract

*Introduction:* The pandemic caused by the SARS-CoV2 virus is a challenge for global health systems and generates problems both in socio-economic and individual levels.

*Objectives:* The aim of the study was the general presentation of viral pathogenesis, its transmissibility and maternal-fetal complications that occur following SARS-CoV2 virus infection that have been identified in the literature and its prevention.

*Results:* This paper is a systematic review that includes a summary of the literature using the PubMed database with a selection of studies from January 2020 to July 2022. Many studies have reported a slightly increased severity of COVID-19 among pregnant women compared to non-pregnant women due to complications during pregnancy that resulted in miscarriages, premature births or preeclampsia.

*Conclusion:* Therefore, further investigations are needed to elucidate how COVID-19 affects pregnant women and newborns as well as the long-term impact of SARS-CoV2 infection on women who have given birth, regardless of immunological status at birth.

#### Rezumat

*Introducere:* Pandemia cauzată de virusul SARS-CoV2 reprezintă o provocare a sistemelor de sănătate globale și generează probleme atât în context socio-economic cât și la nivel individual.

*Obiective:* Scopul studiului a fost prezentarea generală a patogenezei virale, a transmisibilității acestuia și complicațiilor materno-fetale ce survin în urma infecției cu virusul SARS-CoV2 ce au fost identificate în literatura de specialitate și modalitatea de prevenție a acestora.

*Rezultate:* Această lucrare este o revizuire sistematică ce include un rezumat al literaturii de specialitate utilizând baza de date PubMed cu selecție a studiilor clinice cuprinse în perioada Ianuarie 2020- Iulie 2022. Această revizuire a literaturii are limitări datorită cohortelor mici și a datelor insuficiente legate de patogeneza și complicațiile materno-fetale asociate infecției cu virusul SARS-CoV2.

*Concluzii:* Prin urmare, sunt necesare investigații suplimentare pentru a elucidă modul în care COVID-19 afectează femeile însărcinate și nou-născuții precum și impactul pe termen lung a infecției SARS-CoV2 asupra femeilor ce au născut, indiferent de statusul imunologic la momentul nașterii.

**Key-words:** *SARS-CoV-2 infection, COVID-19 virus, maternal outcomes, fetal outcomes*

**Cuvinte cheie:** *infecția SARS-CoV2, virusul COVID-19, complicații materne, complicații fetale*

#### Introducere:

Una dintre cele mai mari probleme de sănătate publică reprezintă gestionarea și prevenția bolilor transmisibile asupra populației vulnerabile. Numărul de persoane infectate cu SARS-CoV2 este în continuă creștere și afectează în egală măsură atât populațiile clinic sănătoase cât și cele imunocompromise, majoritatea persoanelor afectate fiind asimptomatice.

Este cunoscut faptul că femeile însărcinate sunt afectate în mod diferit față de populația generală în ceea ce privește bolile infecto-contagioase, acestea fiind asociate cu o rată de mortalitate și morbiditate crescută. Totodată, acestea reprezintă un grup unic de populație datorită mecanismelor fiziologice ce au loc pe parcursul sarcinii, mecanisme ce duc la o creștere a susceptibilității la infecție. În mod particular, femeile însărcinate

sunt deosebit de vulnerabile la agenții patogeni respiratori din cauza modificărilor fiziologice și imunologice, cum ar fi imunitatea alterată a limfocitelor T, consumul crescut de oxigen și scăderea capacității funcționale reziduale, ceea ce poate duce la o afectare materno-fetală pe termen lung. (Wenling Y, 2020)

### Material și metodă

Această lucrare este o revizuire sistematică ce include un rezumat al literaturii de specialitate relevante bazat pe complicațiile materno-fetale ale infecției SARS-CoV2. Am selectat studiile utilizând baza de date PubMed, iar criteriile de includere și excludere au fost detaliate în tabelul de mai jos (Tabel 1). Au fost utilizate următoarele căutări principale: „sarcina ȘI virusul SARS-CoV2”, „sarcina ȘI complicații materno-fetale asociate COVID-19, „patogeneza coronavirusurilor”, „complicații neonatale asociate COVID-19”. Au fost incluse doar raportările de caz în care informațiile despre mamă și făt erau detaliate. De asemenea, au fost incluse recenzii sistematice, studii clinice, precum și studii teoretice.

Criterii de includere	Criterii de excludere
Studii clinice și raportări de caz publicate din anii 2000-2022	Studii clinice și rapoartări de caz publicate înainte de anul 2021
Cuvinte cheie: sarcină, SARS-CoV-2, COVID-19, consecințe neonatale, patogeneza	Studii ce cuprind tratamentul infecției SARS-CoV-2 în sarcină
Free-full text	Abstracte
Triale clinice, meta-analize, review sistematic	

Tabel 1: Criteriile de includere și excludere pentru lucrarea prezentă

### Patogeneza virusului SARS-CoV2

Coronavirusurile sunt implicate în bolile umane și ale vertebratelor și sunt membri ai subfamiliei *Coronaviridae*, ordinul *Nidovirales*. (Mousavizadeh L, 2021) Noul coronavirus ce a determinat inițial apariția unui focar de pneumonie virală în Wuhan, China ce s-a răspândit în întreaga lume poartă numele de 2019-nCoV sau COVID-19, iar pe baza relațiilor filogenetice și a structurii genomice, acesta aparține genului *Betacoronavirus*. Structura COVID-19 prezintă secvențe asemănătoare cu coronavirusurile asociate sindromului respirator acut sever (SARSr-

CoV), astfel că Grupul de Studiu al Coronavirusului din cadrul Comitetului Internațional pentru Taxonomia Virușilor a denumit acest virus SARS-CoV-2. (Cascella M, 2020). Coronavirusurile sunt virusuri nesegmentate, învelite, cu ARN monocatenar (ssRNA) cu lungimea cuprinsă între 26 și 32 kb. La această lungime, genomul coronavirusului este cel mai mare dintre virusurile ARN. Microscopia electronică (EM) a particulelor SARS-CoV-2 colorate negativ a dezvăluit forma lor sferică, cu diametrul variind de la 60-140 nm și o suprafață exterioră împânzită cu vârfuri distinctive lungi de 9 până la 12 nm care au dat aspectul virionilor a unei coroane solare. (Zhu N et al, 2020)

SARS-CoV-2 prezintă patru proteine structurale: spike (S), care îi conferă aspectul unei coroane, M, E, și NC. Proteina S este responsabilă de legarea virusului de celula gazdă. (Parasher A, 2020) În urma expunerii la SARS-CoV-2, virusul infectează celulele gazdei prin legarea de receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). Acești receptori sunt exprimați preponderent în celulele alveolare de tip 2 de la nivelul plămânilor, în mucoasa cavității bucale, a tractului nazal, dar și la nivelul sistemului cardiovascular și a tractului digestiv. (Montel V, 2020) Studiile clinice nu au reușit să demonstreze faptul că acești receptori prezintă dimorfism sexual, însă la femei s-a observat o cantitate mai scăzută în ceea ce privește numărul acesta, fapt ce ar putea explica morbiditatea și mortalitatea mai crescute în rândul persoanelor de sex masculin comparativ cu cele de sex feminin. (Cevik M, 2020) Totodată, pătrunderea în celule este facilitată de proteina spike (S), fiind indusă de serin-proteaza-2-transmembranară (TMPRSS2). (Hoffman M, 2020) S-a descoperit că celulele care coexprimă atât ACE2, cât și TMPRSS2 au o susceptibilitate mai mare la SARS-CoV-2. În plus, s-a raportat că furina, tripsina și cathepsinele B și L sunt capabile să scindeze legarea glicoproteinei spike la locul S1/S2, permițând virusului să pătrundă intracelular. S-a demonstrat că ACE2 este exprimat în celulele fetale renale, de la nivelul ilionului și rectului încă de la 15 săptămâni, fiind abia detectabil la 15 săptămâni în plămâni, cu expresie nedetectată ulterior și nedetectabil în celulele cerebrale, parenchimale și cardiace. Unele studii au concluzionat că expresia ACE2 scăzută în

timpul sarcinii este asociată cu preeclampsie și restricție de creștere intrauterină, astfel, depleția ACE2 cauzată de virusul SARS-CoV2 poate fi un factor de risc pentru afectarea vascularizației placentare, pentru creșterea tensiunii arteriale materne și poate agrava patologiiile preexistente materne. (Hoffman M, 2020)

Au fost descrise trei faze ale infecției cu virusul SARS-CoV-2. În prima fază, virusul se leagă de receptorii ACE2 din epiteliul nazal, unde suferă replicarea și propagarea locală, precum și infectarea celulelor epiteliale din căile aeriene superioare. Această fază, cunoscută sub numele de stadiu asimptomatic, durează 1-2 zile. (Hammad, 2021) Răspunsul imun înăscut al gazdei în acest stadiu este limitat și, de obicei, nu există simptome. Următoarea fază, cunoscută sub numele de invazia și infectarea fazei tractului respirator superior implică migrarea virusului de la epiteliul nazal la tractul respirator superior prin intermediul căilor respiratorii conducătoare generând un răspuns imun mai mare cu eliberarea motivului C-X-C al ligandul chemokinei 10 (CXCL10) și a interferonilor (IFN- $\beta$  și IFN- $\kappa$ ) din celulele infectate. (Jamieson DJ, 2021) Ultima fază implică tractul respirator inferior și implicit progresia către sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) și a fost denumită „stadiul hipoxic, al infiltratelor <în geam mat> și al progresiei către SDRA”. (Hammad, 2021) Se estimează că aproximativ 20% dintre pacienți progesează către acest stadiu care se caracterizează prin invazia virală a celulelor alveolare de tip 2 urmată de replicare în urma căreia se produc mai multe nuceocapside virale. Pneumocitele eliberează citokine, markeri inflamatori (interleukinele 1, 6, 8, 12), factorul de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ), interferoni (IFN- $\kappa$ , betaferon) și proteina chemoattractantă monocitară-1 (MIP1-a). Acest răspuns, denumit „furtuna de citokine” acționează ca un chemoattractant pentru neutrofile și pentru proteinele CD4 și CD8. Aceste celule sunt responsabile pentru combaterea virusului și induc la rândul lor răspuns inflamator și leziuni la nivel pulmonar. Celulele alveolare infectate (de tip 1) suferă procesul de apoptoză și eliberează astfel virioni care infectează pneumocitele de tip 2 adiacente cu pierderea atât a acestora cât și a celor de tip 1. Ca și consecință, leziunile alveolare difuze duc

,în cele din urmă, la sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). (Hammad, 2021)

Principala metodă de transmitere a infecției SARS CoV-2 se produce pe calea aerului, prin stropii de tuse sau strănut a unei persoane infectate care intră în contact cu mucoasa (nazală, bucală) a persoanei susceptibile. (Wiersinga WJ, 2020) Transmiterea a fost raportată și prin contacte cu obiecte contaminate. Transmiterea pe cale aeriană este rară, dar este posibilă în cazul procedurilor medicale cum ar fi intubația endotraheală, traheostomia sau bronhoscopia. (Hammad, 2021) Majoritatea infecțiilor au loc prin contacte apropiate ce sunt definite ca și contacte „face-to-face” de minim 15 minute și o distanță maximă de 2 metri. (Wiersinga WJ, 2020)

SARS-CoV-2 este predispus la evoluție genetică, rezultând mai multe variante care pot avea caracteristici diferite în comparație cu tulpinile sale ancestrale. Secvențierea genomică periodică a probelor virale are o importanță majoră, în special în cadrul unei pandemii globale, deoarece ajută la detectarea oricăror noi variante genetice ale SARS-CoV-2 ce pot prezenta o virulență mai crescută.

### **Impactul infecției cu virusul SARS-CoV-2 asupra sarcinii**

Sistemul imunitar se modifică în timpul sarcinii în așa fel încât se adaptează la creșterea unui făt semi-alogen intrauterin, rezultând un răspuns imunitar distinct la diferitele infecții din timpul sarcinii. (Jamieson DJ, 2021) Studiile au evidențiat o creștere a leucocitelor în sânge, cu o formulă leucocitară ce prezintă o scădere a limfocitelor și o creștere a raportului neutrofile-limfocite (NLR). (Chen G, 2020) Totodată, prin imunofenotipizare, s-a descoperit că pacienții cu COVID-19 formă severă prezintă mai puține celule T natural killer (NK), CD<sup>3+</sup>, CD<sup>4+</sup> și CD<sup>8+</sup> decât cei cu boală de formă medie sau ușoară iar în cazul sarcinii, se remarcă o scădere a limfocitelor NK în circulație indiferent de forma bolii. (Wastnedge EAN, 2021)

În timpul sarcinii s-au evidențiat modificări ale populației celulelor T helper CD<sup>4+</sup> față de fenotipurile T helper-2, fapt ce contribuie la promovarea răspunsului imun de tip umoral. De asemenea, există un echilibru între celulele T reglatoare (Treg) și celulele Th17 în timpul sarcinii,

cu o ușoară creștere a Treg în vederea prevenirii respingerii alogrefei fetale. (*Muyayalo KP, 2020*)

Ca și manifestări clinice, cele mai comune simptome ale infecției cu virusul SARS-CoV2 în populația generală sunt febra (91%), tusea (67%), fatigabilitatea (51%) și dispneea (30%). (*Wang CL, 2021*)

În cazul femeilor gravide, febra (68%) și tusea (34%) sunt cele mai frecvente manifestări clinice, urmate de dispnee și diaree. Simptomatologia clinică este similară în cazul pacientelor gravide și a celor neînsărcinate.

În funcție de severitatea bolii, infecția cu COVID-19 este clasificată ca fiind de formă ușoară (pneumonie simptomatică sau ușoară), medie (tahipnee  $\geq 30$  respirații/min sau saturație de oxigen  $\leq 93\%$  în repaus sau  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ ) sau severă (insuficiență respiratorie care necesită intubare endotraheală, șoc sau altă insuficiență de organ care necesită terapie intensivă), reprezentând 81%, 14% și 5% din cazuri în populația generală. Organizația Mondială a Sănătății a raportat un studiu de cohortă amplu de 147 femeile însărcinate, infectate cu COVID-19, dintre care doar 8% și respectiv 1% au prezentat forma medie și severă a bolii, iar 91% - formă ușoară. (*Report of the WHO, 2020*) La femeile însărcinate care dezvoltă pneumonie cu COVID-19, datele inițiale au arătat o rată similară de prezentare la unitatea de terapie intensivă (UTI) comparativ cu femeile care nu sunt însărcinate. (*Wang CL, 2021*)

Un studiu recent realizat atribuie infecției SARS-CoV2 potențialul declanșării preeclampsiei la femeile însărcinate. Studiul a analizat 42 de gravide, dintre care 34 de cazuri au prezentat COVID-19 forme ușoare și medii și 8 cazuri de forme severe. Din cele 8 cazuri severe, 6 dintre acestea au prezentat un sindrom asemănător preeclampsiei. (*Rolnik D.L, 2020*) Un alt studiu pe o cohortă de 2.184 paciente a relevat prezența virusului SARS-CoV2 la 33,2% dintre subiecți, iar dintre aceștia 123 au prezentat preeclampsie. Majoritatea acestora a fost reprezentată de paciente primipare. Studiul a concluzionat că prezența preeclampsiei și a hipertensiunii arteriale induse de sarcină reprezintă factori independenți ce asociază un risc crescut de morbiditate și mortalitate cauzate de virusul SARS-CoV2. (*Papageorghiou AT, 2021*)

Infecția placentei și transmiterea verticală a SARS-CoV-2 este rară. Într-o meta-analiză care a inclus 1.316 femei gravide infectate cu SARS-CoV, MARS-CoV și SARS-CoV-2, nu a fost detectată nicio transmitere a coronavirusurilor de la mamă la făt. (*Diriba K, 2020*) Studiul efectuat de Di Mascio și colab. pe o cohortă de 41 de femei însărcinate concluzionează că infecția cu virusul SARS-CoV2 este asociată cu o rată mai mare a nașterilor premature, a preeclampsiei, a nașterilor prin operație cezariană și a morții fetale intrauterine. De asemenea, în același studiu nu a fost identificată transmiterea ascendentă a virusului. (*Daniele Di Mascio et al, 2020*) Un studiu recent evidențiază anomalii semnificative în ceea ce privește morfologia placentei în rândul pacientelor infectate. (*Golden TN, 2020*) Examinarea a 16 placentes de la mame COVID pozitive dintre care 15 au aparținut nou-născuților vii și una unui deces fetal intrauterin, a demonstrat o prevalență crescută a malperfuziei vasculare materne comparativ cu lotul martor, evidențiindu-se un pattern care indică leziunile placentare ce este asociat cu rezultate perinatale adverse. (*Shanes ED, 2020*) Acest studiu a sugerat că COVID-19 ar putea contribui la inflamația placentară și, în consecință, ar putea duce la preeclampsie cu debut precoce. Atât infecțiile cu SARS-CoV-2, cât și tulburările hipertensive ale sarcinii scad activitatea ACE2, ceea ce duce la creșterea nivelurilor tisulare ale angiotensină II. Se pare că dereglarea sistemului renină-angiotensină-angiotensinogen la pacienții cu COVID-19 ar putea contribui la complicații hipertensive ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia. ACE2 este implicat în placentare și joacă un rol în rezultatele adverse multiple ale sarcinii, inclusiv avortul spontan, sarcina ectopică și preeclampsia. În ceea ce privește prezența sa în placentă, este probabil ca SARS-CoV-2 să se lege de ACE2, ceea ce duce la afectarea funcției placentare și a dezvoltării fetale. În studiul realizat de Chen și colab. din nouă gravide pozitive COVID-19 în al treilea trimestru, nu a fost observată nicio moarte fetală intrauterină, moarte neonatală sau asfixie neonatală. Deși patru nou-născuți s-au născut prematur, niciuna dintre aceste nașteri nu a fost legată direct de infecția cu COVID-19. Toți nou-născuții au avut un scor Apgar  $\geq 9$  la 5 minute. Probele de lichid amniotic și de sânge din cordonul ombilical colectate de la șase paciente

au fost testate negativ pentru COVID-19, sugerând că nu a existat nicio dovadă de infecție intrauterină cauzată de transmitere verticală la femeile care au dezvoltat pneumonie COVID-19 la sfârșitul sarcinii. În plus, se pare că nu există niciun risc de transmitere verticală prin alăptare. Același studiu a confirmat că virusul nu a fost detectat în colostrul pacientelor infectate cu COVID-19. (Chen H, 2020)

### **Impactul modificărilor imunologice și fiziologice ale sarcinii asupra infecției cu virusul SARS-CoV-2.**

Modificările nivelelor hormonale și ale funcției sistemului imunitar generate de sarcină pot crește vulnerabilitatea femeilor la infecții. Femeile însărcinate prezintă rate mai mari de mortalitate și complicații asociate infecțiilor virale comparativ cu populația generală. Virușii pot ajunge la nivelul placentei prin ascensiune directă prin tractul reproducător inferior sau prin transmitere hematogenă, tropismul viral pentru deciduă și placentă fiind apoi dependent de expresia receptorului viral în aceste țesuturi, precum și de răspunsul imun matern la acțiunea virală. Consecințele infecțiilor virale pot varia de la evenimente asimptomatice, benigne, sau către infecții ce pot provoca pierderea sarcinii sau apariția malformațiilor congenitale. Similar bacteriilor, virușii pot implica nu numai TLR-urile și NLR-urile exprimate de celulele imune dar și cele exprimate de celulele trofoblaste. Celulele trofoblaste sunt capabile să controleze replicarea virală și pot preveni transmiterea verticală a virusului către fătul în curs de dezvoltare. (Mor G, 2017)

Sarcina normală necesită o stare controlată de inflamație pentru ca placentă să aibă loc în fazele inițiale ale sarcinii. Aceste modificări ale sistemului imunitar promovează toleranța fătului semi-alogenic, protejând totodată mama de bolile infecțioase externe. În tulburările și complicațiile legate de sarcină, modificările imune care apar sunt asociate cu activarea imună cronică și inflamația care contribuie la modificări patologice ale țesutului reproducător. Statusul proinflamator a fost asociat cu rezultate nefavorabile asupra sarcinii, astfel că o sarcină „sănătoasă” este definită ca prezența unui status antiinflamator, sau de tip  $T_H2$ , iar o schimbare bruscă, spre un

status pro-inflamator ( $T_H1$ ), ar determina complicații ale sarcinii precum avortul spontan sau nașterea prematură. Acest lucru este însă infirmat de către studiile actuale ce prezintă mai multe etape ale statusului imunologic pe parcursul sarcinii. Astfel, în cazul implantării și a placentă este descris statusul imunologic proinflamator datorită proceselor de injurie tisulară. Statusul antiinflamator are loc după implantare și caracterizează etapa de dezvoltare fetală (săptămânile 13-27) când orice eveniment ce determină inflamație poate conduce la pierderea sarcinii sau naștere prematură. În momentul nașterii are loc switch-ul către statusul pro-inflamator, astfel încât factorul nuclear  $\kappa B$  este dovedit a fi cel care inițiază travaliul. (Mor G, 2017)

Modificările sistemului imunitar înăscut în timpul sarcinii implică, de asemenea, receptorii Toll-like (TLR), în special TLR4. Există trei nivele diferite de activare a TLR4 în timpul sarcinii. În primul rând, activarea TLR4 și răspunsul inflamator cresc în timpul primului trimestru, permițând implantarea blastocistului. Ulterior, o scădere a activării TLR4 are loc în timpul celui de-al doilea trimestru pentru a crea un răspuns antiinflamator pentru creșterea și dezvoltarea fetală. În cele din urmă, activarea TLR4 și răspunsul inflamator cresc din nou în al treilea trimestru pentru a sprijini travaliul și nașterea. Infecția cu COVID-19 duce la piroptoza celulelor gazdă și la eliberarea de modele moleculare asociate pericolului (DAMP) care pot acționa ca liganzi pentru moleculele TLR și pot declanșa un răspuns inflamator crescut. Sunt necesare studii pentru a determina dacă astfel de modificări ale sistemului imunitar au ca rezultat o susceptibilitate mai mare sau sunt protectoare împotriva COVID-19 în timpul sarcinii. (Young BC, 2014)

### **Discuții**

Conform literaturii de specialitate, multe studii au raportat o severitate mai mare a COVID-19 în rândul femeilor însărcinate în comparație cu femeile care nu sunt însărcinate. S-a raportat că femeile însărcinate cu SARS-CoV-2 prezintă o rată mai mare de avorturi spontane. La femeile cu COVID-19 și sarcină în evoluție, supravegherea materno-fetală, mai ales a prezenței restricției de creștere a fătului este necesară, având în vedere că

restricția de creștere a fătului a fost observată în majoritatea sarcinilor la pacientele COVID pozitive. Totodată, s-au raportat mai multe cazuri de naștere prematură și avort spontan la femeile însărcinate infectate cu SARS-CoV-2 comparativ cu cele neînsărcinate. De asemenea, se sugerează o asociere între COVID-19 cu preeclampsie și rolul preeclampsiei și al hipertensiunii arteriale induse de sarcină ca factori de risc pentru infecția cu SARS-CoV-2 și complicațiile acesteia. Sunt necesare mai multe studii pentru a confirma severitatea crescută a COVID-19 la femeile însărcinate și rolul acestuia în dezvoltarea complicațiilor sarcinii. În plus, având în vedere că este posibil ca femeile însărcinate cu COVID-19 să nu prezinte simptome tipice, cum ar fi febra, se sugerează că femeile însărcinate cu orice simptome care pot fi atribuite infecției cu COVID-19 să fie supuse unei examinări atente pentru a preveni rezultatele adverse ale sarcinii. (Wenling Y, 2020)

Infecția cu COVID-19 în sine nu este o indicație pentru nașterea prin cezariană. Momentul și modul de naștere ar trebui să fie individualizate în funcție de severitatea bolii, comorbiditățile materne preexistente, istoricul obstetrical, vârsta gestațională și statusul fetal. Nou-născuții provenind de la femei cu COVID-19 suspectat sau confirmat ar trebui să fie supuși unei examinări atente și să li se monitorizeze îndeaproape temperatura corpului, ritmul respirator și ritmul cardiac, precum și simptomele tractului digestiv. În plus, efectul protector al alăptării asupra nou-născuților este deosebit de puternic. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a permite mamelor infectate să alăpteze, inclusiv igiena respiratorie, igiena mâinilor și dezinfectia, utilizarea măștilor N-95 de către mamă în timpul alăptării în cazurile în care mamele sau nou-născuții sunt suspecți sau au confirmat COVID-19. (Wenling Y, 2020)

### Concluzii

Lucrarea prezentă reprezintă un review sistematic a infecției cu SARS-CoV-2 la femeile însărcinate și are în vedere patogeniza acestuia, manifestările clinice și complicațiile ce pot surveni în timpul sarcinii. Chiar dacă infecția SARS-CoV-2 a avut un răsunet general asupra sistemului medical și asupra pacientelor obstetricale internate în perioada pandemiei, există date limitate despre impactul COVID-19

asupra femeilor însărcinate și a nou-născuților. Studiile ce își propun analiza infecției SARS-CoV-2 ar trebui să acopere cât mai mult posibil diferitele stadii ale sarcinii, răsunetul asupra modificărilor imunologice asociate sarcinii cât și a altor sisteme precum și studii ce analizează evoluția în dinamică a pacientelor gravide infectate.

Situația epidemică a COVID-19 încă se răspândește, iar această revizuire a literaturii are limitări datorită cohortelor mici și a datelor insuficiente legate de patogeniza și complicațiile materno-fetale asociate acestui coronavirus. Prin urmare, sunt necesare investigații suplimentare pentru a elucida modul în care COVID-19 afectează femeile însărcinate și feteșii, precum și impactul exact al COVID-19 asupra femeilor însărcinate și asupra complicațiilor sarcinii.

### Bibliografie

- [1] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R., *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*, StatPearls (StatPearls), 2022.
- [2] Cevik M, Bamford CGG, Ho A., *COVID-19 pandemic – a focused review for clinicians*, Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 842–7.
- [3] Chen G, Wu D, Guo W, Cao y, Huang D, Wang H, et al., *Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019*, J Clin Invest, 2020; 130(5): 2620–9.
- [4] Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J., *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of COVID-19 infection in nine pregnant women*. Lancet, 2020; 395(12226): 809-815.
- [5] Daniele Di Mascio et al., *Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2020; MFM 2: 10-15.
- [6] Diriba K, Awulachew E, Getu E., *The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis*, Eur J Med Res., 2020; 25(1): 39–3.
- [7] Golden TN, Simmons RA., *Maternal and neonatal response to COVID-19*, Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020; 319(2): E315–E319.
- [8] Hammad, WAB et al, *Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 infection (COVID-19) in pregnancy – An overview*,

- European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2021: 263: 106–116.
- [9] Hoffman M, Kleine-Weber H, Schroeder S, SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, *Cell*, 2020: 181(2): 271–80. e8.
- [10] Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA., *Emerging Infections and Pregnancy*, *Emerg Infect Dis*, 2021, 12(11): 1638.
- [11] Montel V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, et al., *Inhibition of SARS-CoV-2 infection in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2*, *Cell*, 2020: 181: 905–13.
- [12] Mor G, Aldo P, Alvero AB., *The unique immunological and microbial aspects of pregnancy*, *Nature Reviews Immunology*, 2017: 17(8): 469–482.
- [13] Mousavizadeh L, Ghasemi S., Genotype and phenotype of COVID-19: *Their roles in pathogenesis*, *J Microbiol Immunol Infect*, 2021: 54(2): 159-163.
- [14] Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G, Liao AH., *COVID-19 and Treg/Th17 Imbalance: Potential Relationship to Pregnancy Outcomes*, *Am J Reprod Immunol*. 2020: 84(5): e13304.
- [15] Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al., *Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study*, *Am J Obstet Gynecol*. 2021: 225(3): 289–289.
- [16] Parasher A, *COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment*, *Postgraduate Med J*, 2020: 1–9.
- [17] Report of the WHO, *China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, 2020.
- [18] Rolnik D.L., *COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia?* *BJOG*. 2020: 127(11): 1381–1381.
- [19] Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA., *Placental pathology in COVID-19*, *Am J Clin Pathol*, 2020: 154(1): 23–32.
- [20] Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY., *Impact of COVID-19 on Pregnancy*, *Int J Med Sci*. 2021:18(3): 763-767.
- [21] Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. *Pregnancy and COVID-19*, *Physiol Rev*. 2021: 101(1): 303–18.
- [22] Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S., *Pregnancy and COVID-19: management and challenges*, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2020: 62:e62.
- [23] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. *Pathophysiology, transmission, diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, *JAMA* 324(8) (2020): 782–793.
- [24] Young BC, Stanic AK, Panda B, Rueda BR, Panda A, *Longitudinal Expression of Toll-Like Receptors on Dendritic Cells in Uncomplicated Pregnancy and Postpartum*, *Am J Obstet Gynecol*, 2014: 210(5): 445.e1-6.
- [25] Zhu N et al., *China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China*, 2020: *N Engl J Med* 382(8): 727-733.

**Contribuția autorilor:** Conceptualizare: SC, SB; validarea metodologiei SC, SB, MAM; colectarea datelor: SC, NC; analiza și interpretarea datelor: SC, DF, SB; scrierea și pregătirea textului original: SC; revizuire și editare: SC, SB, NC, DF, MAM

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.