



Universitatea
Transilvania
din Brașov

ȘCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Stela CIOBANU (CASAP)

**Complicațiile materno-fetale în infecția pandemică
cu virusul SARS-CoV-2**

**Maternal-fetal complications in pandemic infection
with SARS-CoV-2 virus**

REZUMAT

Conducător științific

Prof.dr. Marius Alexandru MOGA

BRAȘOV, 2022



D-lui (D-nei).....

COMPONENȚA Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Braşov
Nr..... din

Conf. Univ. Dr. Andrea Elena Neculau	Președinte, Universitatea Transilvania din Braşov
Prof. Univ. Habil. Dr. Marius Alexandru Moga	Conducător științific, Universitatea Transilvania, Braşov
Prof. Univ. Habil. Dr. Liana Pleş	Referent oficial, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", Bucureşti
Conf. Univ. Habil. Dr. Radu Chicea	Referent oficial, Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu
Prof. Univ. Habil. Dr. Ioan Scârnegiu	Referent oficial, Universitatea Transilvania

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat: **06.09.2022, ora 10:00, sala KP 18.**

Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vor fi transmise electronic în timp util, pe adresa casapstela@yahoo.com

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.
Va mulțumim.



CUPRINS

Pg.
Rez.

Listă tabele	6
Listă Figuri	10
Listă abrevieri	14

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I. INTRODUCERE	17	15
Capitolul II. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND INFECTIA CU SARS COV 2	19	16
II.1. Istoric și epidemiologie.....	19	16
II.2. Structura virusului SARS-COV 2	20	17
II.3. Metode de diagnostic ale Virusului COVID-19.....	23	18
II.3.1. Diagnosticul molecular	25	
II.3.2. Metode de testare bazate pe PCR.....	25	
II.3.3. Testarea antigen/anticorp	26	
II.3.4. Testarea anticorpilor	26	
II.3.5. Testarea antigenului	27	
II.3.6. Tomografia computerizată (CT) în diagnosticul COVID-19	28	
II.4. Simptomele COVID-19 la femeile însărcinate	29	19
II.5. Forma severă COVID-19 la femeile însărcinate.....	31	20
II.6. Efectul COVID-19 asupra sarcinii	32	22
II.7. Vaccinarea COVID-19 în sarcină	34	23
II.8. Tipurile de vaccinuri disponibile în România	35	24
II.9. Siguranța vaccinurilor.....	36	25
II.10. Eligibilitatea pentru vaccin în sarcină	36	27
II.11. Efecte potențiale ale vaccinului asupra mamei și fătului	36	28
II.11.1. Tromboza și trombocitopenie induse de vaccin	37	28
II.11.2. Miocardită sau miopericardită indusă de vaccin.....	37	29
II.11.3. Efecte fetale ale vaccinului	38	
II.11.4. Transferul de anticorpi SARS-CoV-2 de la mamă la făt.....	38	
II.12. Momentul recomandat pentru administrarea vaccinului în funcție de stadiul sarcinii sau alăptării	38	29



II.12.1. Momentul vaccinării în sarcină	38
II.12.2. Momentul vaccinării în perioada postpartum.....	39
II.12.3. Vaccinarea pe perioada alăptării	39
II.12.4. Momentul vaccinării pentru femeile care plănuiesc o sarcină sau urmează un tratament de infertilitate	40
II.13. Fiziologia placentei și interacțiunea cu infecția SARS-CoV-2	40
II.14. Transmiterea verticală a SARS-CoV-2	42
II.15. Imunologia COVID-19 în sarcină.....	44
II.16. Sistemul renină angiotensină în sarcină și COVID-19	44
II.17. Influența COVID-19 asupra avortului de trimestru I și II	46
II.18. Mecanisme imunologice ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra pierderilor de sarcină.....	46
II.18.1. Infecția cu SARS-CoV-2	46
II.18.2. Efectele Infecției cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii.....	47
II.19. Infecția cu SARS-CoV-2 și pierderea sarcinii	48
II.20. Sistemul endocrin și COVID-19	49
II.20.1. Hipotalamus și glanda pituitară	50
II.20.2. Glanda tiroidă	53
II.20.3. Glandele paratiroide și metabolismul calciului-fosfor	55
II.20.4. Gonadele.....	58
II.21. Modificări ale coagulării și riscul tromboembolic în sarcină.....	59
PARTEA SPECIALĂ	
Capitolul III. Introducere	63 33
Capitolul IV. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII	64 34
Capitolul V. MATERIAL ȘI METODĂ DE CERCETARE	65 35
V.1.1. Studiul calității vieții la pacientele cu infecție SARS-CoV-2.....	72 38
V.1.2. Prelucrarea grafică a datelor și analiza statistică.....	73 39
V.1.3. Măsuri prevăzute pentru respectarea normelor de bioetică și deontologie a cercetării	74 40
Capitolul VI. REZULTATE.....	75 41
VI.1. Cercetare privind incidența cazurilor diagnosticate cu Infecție Sars-Cov 2 în perioada 1 ianuarie 2020-martie 2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"	75



VI.1.1. Studiul comparativ al pacientelor în funcție de prezența sau absența infecției SARS-CoV-2 la internare	75	41
VI.1.2. . Studiu comparativ al nașterilor pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2	76	
VI.2. Cercetare privind datele epidemiologice ale pacientelor însărcinate în perioada 2020-2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" ..	77	42
VI.2.1. Studiu comparativ al pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de mediul de proveniență	77	42
VI.2.2. Studiu comparativ al pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de ocupație	79	44
VI.2.3. Studiu comparativ al vârstei pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	81	
VI.2.4. Studiu comparativ al pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de statutul de fumătoare/nefumătoare	83	
VI.3. Cercetare comparativă privind datele obstetricale ale pacientelor cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"	85	46
VI.3.1. Studiu comparativ al pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de paritate	85	
VI.3.2. Studiu comparativ al prezentației fetale la pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	87	
VI.3.3. Studiu comparativ al stării membranelor la pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	89	
VI.4. Analiză comparativă privind nașterea la pacientele cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"	91	47
VI.4.1. Studiu comparativ al indicațiilor de cezariană la pacientele internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	93	49
VI.5. Analiză comparativă privind starea nou-născuților la pacientele cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"	94	50
VI.5.1. Studiu comparativ al greutății nou-născuților la pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	94	50
VI.5.2. Studiu comparativ al greutății la naștere a nou-născuților pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	95	
VI.5.3. Studiu comparativ al scorului Apgar al nou-născuților pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	97	

VI.6. Analiză comparativă privind costurile la pacientele cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"	97	51
VI.7. Analiză pacienților cu Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" ..	98	53
VI.7.1. Studiul comparativ al investigațiilor paraclinice la pacientele internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	99	54
VI.8. Analiză statistică comparativă privind complicațiile materne apărute la pacientele cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"	104	60
VI.8.1. Studiu statistic comparativ al nașterii premature la pacientele internate cu și fără infecție SARS-CoV-2	105	60
VI.8.2. Studiu statistic comparativ al pacientelor în funcție de momentul ruperii membranelor, cu și fără infecție SARS-CoV-2	106	62
VI.8.3. Studiu statistic comparativ al pacientelor ce au suferit un avort spontan în trimestrul I, cu și fără infecție SARS-CoV-2.....	107	
VI.8.4. Studiu statistic comparativ al pacientelor ce au suferit un avort spontan în trimestrul II, cu și fără infecție SARS-CoV-2.....	109	
VI.8.5. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2, în funcție de oprirea sarcinii în evoluție	110	
VI.8.6. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate cu amenințare de avort cu și fără infecție SARS-CoV-2.....	111	
VI.8.7. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate în funcție de apariția tulburărilor de coagulare.....	113	
VI.8.8. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate în funcție de apariția sindromului de citoliză hepatică	114	
VI.8.9. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate în funcție de apariția sindromului inflamator	115	
VI.8.10. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate în funcție de apariția DPPNI.....	117	
VI.9. Analiză statistică comparativă privind complicațiile fetale apărute la feții pacientelor cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" ..	118	63
VI.9.1. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2, în funcție de moartea fetală	118	63



VI.9.2. Studiu statistic comparativ al nou-născuţilor pacienţilor internate cu şi fără infecţie SARS-CoV-2, în funcţie de momentul naşterii	120	
VI.9.3. Studiu statistic comparativ al pacienţilor internate cu şi fără infecţie SARS-CoV-2, în funcţie de apariţia suferinţei fetale	121	
VI.9.4. Studiu statistic comparativ al nou-născuţilor în funcţie de transmiterea infecţiei SARS-CoV-2	123	
VI.10. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali (inclusiv infecţia SARS-CoV-2) în apariţia complicaţiilor materno-fetale la lotul studiat.....	124	67
VI.10.1. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţia naşterii premature.....	124	
VI.10.2. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali asupra ruperii premature de membrane	127	
VI.10.3. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţiei tulburărilor de coagulare	130	
VI.10.4. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţiei sindromului de citoliză hepatică	133	
VI.10.5. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţia sindromului inflamator.....	136	
VI.10.6. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţiei mortii fetale	139	
VI.10.7. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţia suferinţei fetale	143	
VI.10.8. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţia prematurităţii.....	147	
VI.10.9. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferşilor factori cauzali în apariţia infecţiei SARS-CoV-2 la nou-născuţi	150	
VI.11. Evaluarea calităţii vieţii post infecţie SARS-CoV-2 a gravidelor internate în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" pe perioada studiului	154	
Capitolul VII. DISCUŢII	157	70
Capitolul VIII. CONCLUZII.....	161	74
Capitolul IX. APLICABILITATEA PRACTICĂ A STUDIULUI. CONTRIBUŢII PERSONALE	162	75
Anexa 1 – REZUMATUL TEZEI.....	188	92



CONTENT

List of tables.....	6
List of figures.....	10
List of abbreviations.....	14
GENERAL PART	
Chapter I. INTRODUCTION.....	17
Chapter II. STATE-OF-THE-ART.....	19
II.1. History and epidemiology.....	19
II.2. The structure of SARS-COV-2 virus.....	20
II.3. Diagnostic methods of the COVID-19 virus.....	23
II.3.1. Molecular diagnosis.....	25
II.3.2. PCR-based test methods.....	25
II.3.3. Antigen/antibody testing.....	26
II.3.4. Antibody testing.....	26
II.3.5. Antigen testing.....	27
II.3.6. Computed tomography (CT) in the diagnosis of COVID-19.....	28
II.4. Symptoms of COVID-19 in pregnant women.....	29
II.5. Severe form of COVID-19 in pregnant women.....	31
II.6. The effect of COVID-19 on pregnancy.....	32
II.7. COVID-19 vaccination in pregnancy.....	34
II.8. Types of vaccines available in Romania.....	35
II.9. Safety of vaccines.....	36
II.10. Eligibility for vaccine in pregnancy.....	36
II.11. Potential effects of the asurpa vaccine on the mother and the fetus.....	36
II.11.1. Vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia.....	37
II.11.2. Vaccine-induced myocarditis or myopericarditis.....	37
II.11.3. Fetal effects of vaccine.....	38
II.11.4. Transfer of SARS-CoV-2 antibodies from mother to fetus.....	38
II.12. The recommended time for administering the vaccine according to the stage of pregnancy or lactation.....	38
II.12.1. Time of vaccination in pregnancy.....	38
II.12.2. Time of vaccination in the postpartum period.....	39



II.12.3. Vaccination during breastfeeding	39
II.12.4. Vaccination timing for women planning a pregnancy or undergoing infertility treatment	40
II.13. Placental physiology and interaction with SARS-CoV-2 infection	40
II.14. Vertical transmission of SARS-CoV-2	42
II.15. Immunology of COVID-19 in pregnancy	44
II.16. Renin angiotensin system in pregnancy and COVID-19.....	44
II.17. The influence of COVID-19 on first and second trimester abortion.....	46
II.18. Immunological mechanisms of SARS-CoV-2 infection on pregnancy loss	46
II.18.1. Infection with SARS-CoV-2	46
II.18.2. Effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy.....	47
II.19. SARS-CoV-2 infection and pregnancy loss.....	48
II.20. Endocrine system and COVID-19	49
II.20.1. Hypothalamus and pituitary gland	50
II.20.2. Thyroid gland	53
II.20.3. Parathyroid glands and calcium-phosphorus metabolism	55
II.20.4. Gonads.....	58
II.21. Coagulation changes and thromboembolic risk in pregnancy	59
THE SPECIAL PART	
Capitolul III. Introduction.....	63
Capitolul IV. PURPOSE AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH	64
Capitolul V. RESEARCH MATERIAL AND METHOD	65
V.1.1. Quality of life study in patients with SARS-CoV-2 infection.....	72
V.1.2. Graphical data processing and statistical analysis.....	73
V.1.3. Measures provided for compliance with the norms of bioethics and deontology of research	74
Capitolul VI. RESULTS.....	75
VI.1. Research on the incidence of cases diagnosed with Sars-Cov 2 infection in the period January 1, 2020-March 2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	75
VI.1.1. Comparative study of patients according to the presence or absence of SARS-CoV-2 infection at admission.....	75



VI.1.2. Comparative study of the births of patients with and without SARS-CoV-2 infection	76
VI.2. Research on the epidemiological data of pregnant patients in the period 2020-2022 within the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea	77
VI.2.1. Comparative study of patients with and without SARS-CoV-2 infection depending on the environment of origin	77
VI.2.2. Comparative study of patients with and without SARS-CoV-2 infection according to occupation	79
VI.2.3. Comparative study of the age of hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection	81
VI.2.4. Comparative study of patients with and without SARS-CoV-2 infection according to smoker/non-smoker status.....	83
VI.3. Comparative research regarding the obstetrical data of patients with or without Sars-Cov 2 infection, admitted between 01.01.2020-03.08.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	85
VI.3.1. Comparative study of patients with and without SARS-CoV-2 infection according to parity	85
VI.3.2. Comparative study of fetal presentation in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection.....	87
VI.3.3. Comparative study of the state of membranes in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection.....	89
VI.4. Comparative analysis regarding childbirth in patients with or without Sars-Cov 2 infection, hospitalized between 01.01.2020 and 08.03.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	91
VI.4.1. Comparative study of indications for caesarean section in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection	93
VI.5. Comparative analysis regarding the condition of newborns in patients with or without Sars-Cov 2 infection, hospitalized between 01.01.2020-03.08.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	94
VI.5.1. Comparative study of the weight of newborns in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection.....	94
VI.5.2. Comparative study of the birth weight of newborns hospitalized with and without SARS-CoV-2 infection.....	95
VI.5.3. Comparative study of the Apgar score of newborns hospitalized with and without SARS-CoV-2 infection.....	97



VI.6. Comparative analysis regarding the costs of patients with or without Sars-Cov 2 infection, admitted between 01.01.2020 and 08.03.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	97
VI.7. Analysis of patients with Sars-Cov 2 infection, hospitalized between 01.01.2020-03.08.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	98
VI.7.1. Comparative study of paraclinical investigations in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection.....	99
VI.8. Comparative statistical analysis regarding maternal complications occurring in patients with or without Sars-Cov 2 infection, hospitalized between 01.01.2020-03.08.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	104
VI.8.1. Comparative statistical study of premature birth in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection.....	105
VI.8.2. Comparative statistical study of patients according to the time of rupture of the membranes, with and without SARS-CoV-2 infection.....	106
VI.8.3. Comparative statistical study of patients who suffered a spontaneous abortion in the first trimester, with and without SARS-CoV-2 infection	107
VI.8.4. Comparative statistical study of patients who suffered a spontaneous abortion in the second trimester, with and without SARS-CoV-2 infection	109
VI.8.5. Comparative statistical study of hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection, depending on pregnancy stopped in development.....	110
VI.8.6. Comparative statistical study of hospitalized patients with threatened abortion with and without SARS-CoV-2 infection	111
VI.8.7. Comparative statistical study of hospitalized patients according to the occurrence of coagulation disorders.....	113
VI.8.8. Comparative statistical study of hospitalized patients according to the occurrence of hepatic cytolysis syndrome.....	114
VI.8.9. Comparative statistical study of hospitalized patients according to the occurrence of inflammatory syndrome.....	115
VI.8.10. Comparative statistical study of hospitalized patients according to the occurrence of abruptio placentae	117
VI.9. Comparative statistical analysis regarding fetal complications occurring in the faces of patients with or without Sars-Cov 2 infection, admitted between 01.01.2020-03.08.2022 in the Obstetrics and Gynecology Clinical Hospital "Dr.I.A.Sbârcea"	118
VI.9.1. Comparative statistical study of hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection, according to fetal death.....	118



VI.9.2. Comparative statistical study of newborns of hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection, depending on the moment of birth.....	120
VI.9.3. Comparative statistical study of hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection, according to the occurrence of fetal distress	121
VI.9.4. Comparative statistical study of newborns according to the transmission of SARS-CoV-2 infection	123
VI.10. Explanatory multivariable regression regarding the weight of various causal factors (including SARS-CoV-2 infection) in the occurrence of maternal-fetal complications in the studied group	124
VI.10.1. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of premature birth	124
VI.10.2. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors on premature rupture of membranes.....	127
VI.10.3. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of coagulation disorders	130
VI.10.4. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of hepatic cytolysis syndrome	133
VI.10.5. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the appearance of the inflammatory syndrome	136
VI.10.6. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of fetal death.....	139
VI.10.7. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of fetal distress.....	143
VI.10.8. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of prematurity.....	147
VI.10.9. Explanatory multivariable regression regarding the weight of different causal factors in the occurrence of SARS-CoV-2 infection in newborns	150
VI.11. Evaluation of the quality of life after SARS-CoV-2 infection of pregnant women hospitalized in the "Dr.I.A.Sbârcea" Obstetrics-Gynecology Clinical Hospital during the study period.....	1
54	
Capitolul VII. DISCUSSIONS.....	157
Capitolul VIII. CONCLUSIONS.....	161
Capitolul IX. PRACTICAL APPLICABILITY OF THE STUDY. PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	162
Anexa 1 – SUMMARY OF THESIS.....	188

Prefață

COVID-19 a creat provocări uriașe în sistemul medical din lume. Toate sistemele de sănătate sunt vulnerabile și există pași practici pe care îi pot face toate țările, nu doar pentru a crește resursele disponibile, dar și pentru a asigura capacitatea de adaptare și utilizare a acestor resurse în mod diferit, în scenarii cât mai variate.

Capacitatea sistemului medical de a se transforma și de a evolua este esențială în a face față provocărilor structurale pe termen lung. Aceasta se bazează pe funcțiile de bază ale sistemului de sănătate :guvernanță, finanțare, generare de resurse și servicii delivrare și își organizează constatările în jurul unui set de strategii pe care factorii de decizie le pot folosi pentru a consolida rezistența sistemelor lor de sănătate.

COVID-19 a produs o perturbare fără precedent în modul în care este furnizată și primită asistența medicală. Modificările includ scăderea vizitelor de asistență medicală în persoană, întârzierile în diagnosticarea și inițierea tratamentului, utilizarea telemedicinii și modificări ale tratamentelor și monitorizării acestuia.

Impactul psihologic și comportamental al pandemiei de COVID-19 asupra mediului de sănătate abia acum iese la iveală.

În Obstetrică-Ginecologie, poate mai mult decât în alte specializări, ne adresăm unei populații de femei pe cât de puternice, pe atât de vulnerabile, și anume femeilor însărcinate. Sub acest imbold s-a dezvoltat această teză, încercând să surprindă diada mamă-făt într-o perioadă dificilă pentru întreaga omenire.

În partea de început a tezei de doctorat am cuprins partea generală, ce reprezintă stadiul actual al cunoașterii extras din studiile publicate și literatura de specialitate. Fiind un subiect în continuă dezvoltare și dezbateri, am încercat să surprind toate aspectele infecției SARS-CoV-2 și impactul acestuia asupra populației obstetricale.

Partea specială reprezintă un studiu prospectiv ce surprinde complicațiile materno-fetale prin prisma parametrilor clinici și paraclinici studiați și nu în ultimul rând vizează calitatea vieții acestor paciente. Primul capitol al părții speciale este reprezentat de o scurtă introducere, urmat de Scopul și obiectivele cercetării. Metodologia de cercetare (Capitolul V) cuprinde un cumul de instrumente folosite în realizarea acestei teze.

Capitolul VI este cel mai amplu și mai complex și este compus din rezultatele în urma programului de cercetare realizat pentru elaborarea prezentei teze. Rezultatele sunt structurate pe subcapitole în funcție de particularitățile studiate, astfel încât să răspundă la toate obiectivele lucrării.

Capitolul VII cuprinde Discuțiile ce creează o paralelă între teza de doctorat și literatura de specialitate, trecând prin principalele aspecte abordate în lucrare. Se conturează asemănări între rezultatele obținute și se subliniază aspectele diferite.

În Capitolul VIII sunt trasate Concluziile, ca o sinteză a celor mai importante rezultate obținute. Nu în ultimul rând se conturează elementele de noutate și de contribuție personală.



La finalul acestei etape din viaţa mea, la finalul activităţii de cercetare în cadrul Şcolii Doctorale, am onoarea să mulţumesc tuturor celor care au luat parte la acest lung proces. Sub îndrumarea Domnului Prof. Dr. Marius Alexandru MOGA, am reuşit să desfăşor întreaga activitate de cercetare, sfaturile şi indicaţiile acordate de dumnealui fiind un adevărat reper, fapt pentru care îi adresez mulţumiri. Cu profund respect, aş vrea să-i multumesc domnului Prof. Dr. Aurel MIRONESCU fără de care începutul acestei activităţi de cercetare nu ar fi fost posibil. De asemenea, adresez mulţumiri comisiei de îndrumare, Conf. Univ. Dr. Costin Vlad ANASTASIU şi Dr. Med. Petrina Rossana APOSTU, pentru sfaturile acordate de-a lungul elaborării tezei şi nu în ultimul rând comisiei de evaluare a tezei, pentru efortul de a-mi evalua teza.

Ţin să multumesc Universităţii Transilvania din Braşov şi în mod special Şcolii Doctorale pentru acceptarea mea în cadrul programului de doctorat şi pentru şansa acordată de a finaliza această cercetare.

Mulţumesc în mod special familiei mele care m-a susţinut în mod necondiţionat pe parcursul acestui drum. Şi nu în ultimul rând, ţin să mulţumesc colegilor care m-au sprijini în crearea acestui studiu.



PARTEA GENERALĂ

Capitolul I. INTRODUCERE

Noul coronavirus SARS-CoV-2 a fost raportat pentru prima dată în decembrie 2019 în oraşul Wuhan, provincia Hubei, China. Medicii au remarcat cazuri de pneumonie de origine necunoscută, care au fost ulterior caracterizate ca fiind cauzate de un nou betacoronavirus. (Pedersen & Ho, 2020) În câteva luni, SARS-CoV-2 a devenit o urgenţă globală care are ca rezultat un spectru larg de boli, de la infecţii asimptomatice până la insuficienţă respiratorie severă. Boala cauzată de SARS-CoV-2 a fost denumită COVID-19.

SARS-CoV-2 este un ARN monocatenar învelit (dimensiunea genomului de 30 kb), format din patru proteine structurale (glicoproteină de suprafaţă tip "spike", proteină de înveliș, proteină membranară și proteină nucleocapsidă) și proteine nestructurale care sunt ținte active ale cercetării în curs de desfășurare a vaccinurilor. (Tung Thanh Le, 2020) (Ahmed et al., 2020) SARS-CoV-2 are o asemănare de peste 80% cu SARS-CoV 4, 5, 6 care a provocat un focar în 2002 și împărtășește 50% asemănare cu secvența din coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS) care a provocat un focar în 2012. (H. Wang et al., 2020) Rata mortalității SARS-CoV-2 este scăzută în comparație cu SARS și MERS; cu toate acestea, aproximativ 1% dintre persoanele infectate dezvoltă sindrom de detresă respiratorie acută severă (ARDS) care necesită un nivel critic de îngrijire. În timp ce căile de transmitere a SARS-CoV-2 rămân în curs de investigare activă, se crede că metodele predominante sunt în prezent prin aerosoli și de la nivelul suprafețelor. (Pedersen & Ho, 2020) Deși o mare parte din lume se concentrează asupra efectelor respiratorii letale ale COVID-19, în special la vârstnici, informațiile emergente sugerează că COVID-19 pune femeile tinere și copiii acestora la un risc crescut de complicații ale sarcinii. De exemplu, în cea mai mare parte din studii ce au inclus femei însărcinate infectate cu COVID-19, aproape 50% dintre acestea, au născut prematur, iar femeile infectate au avut rate mai mari de pre-eclampsie și ruptură prematură de membrane decât femeile neinfectate. (D. Di Mascio et al., 2020) (Zaigham & Andersson, 2020) Dacă acest virus poate fi transmis pe verticală în timpul sarcinii rămâne în curs de investigare; cu toate acestea, prezența sa în placentă și laptele matern a fost documentată deja în câteva studii recente. (Algarroba et al., 2020; Hosier et al., 2020) (Bastug et al., 2020; Khalil et al., 2020) Mecanismele care stau la baza efectelor COVID-19 asupra femeilor însărcinate sunt, de asemenea, necunoscute și sunt în curs de investigare.

Modificările fiziologice care apar în timpul sarcinii, inclusiv modificări ale imunității, pot crește susceptibilitatea la infecții virale. În plus, sistemul imunitar înnașcut și adaptativ imatur al fătului în curs de dezvoltare îi face extrem de susceptibil la infecții cu potențiale consecințe dăunătoare pentru dezvoltarea și funcționarea creierului fetal și neonatal. Având în vedere răspândirea rapidă a SARS-CoV-2 la nivel global, este important să înțelegem riscurile imediate și pe termen lung ale virusului pentru diada mamă-copil.

Capitolul II. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND INFECTIA CU SARS COV 2

II.1. Istoric și epidemiologie

Oamenii au fost martorii a trei pandemii mortale până în secolul XXI, care sunt asociate cu noile coronavirusuri: SARS, sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și COVID-19. Toate aceste virusuri, care sunt responsabile pentru cauzarea infecțiilor acute ale tractului respirator, sunt de natură foarte contagioasă cu o mortalitate ridicată. Boala COVID-19 apărută recent este o infecție virală cu transmitere înaltă cauzată de un alt nou coronavirus zoonotic numit sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Similar celorlalte două coronavirusuri, cum ar fi SARS-CoV-1 și MERS-CoV, este probabil ca SARS-CoV-2 să fi provenit de la lilieci, care au servit drept rezervoare stabile pentru diferite coronavirusuri. Deși încă nu se știe cum se transmite SARS-CoV-2 de la lilieci la oameni, transmiterea rapidă de la om la om a fost confirmată pe scară largă. Boala a apărut pentru prima dată în Wuhan, China, în decembrie 2019 și s-a răspândit rapid pe tot globul, a infectat 48.539.872 de persoane și a provocat 1.232.791 de decese în 215 țări, iar infecția se răspândește în continuare. (Khan et al., 2020)

Se crede că originea COVID-19 este o piață angro de fructe de mare din Hunan, care vinde și diferite tipuri de animale sălbatice, inclusiv șerpi, păsări, lilieci, iepuri și broaște etc. Analiza secvenței diferitelor specii de coronavirus a dezvăluit că SARS-CoV-2 este un virus recombinat între coronavirusul lilieciilor și un coronavirus dintr-o sursă necunoscută, care este suspectat a fi pangolinul. (Zheng, 2020) După declarația oficială despre noul SARS-CoV-2 ca o cauză potențială a focarului de COVID-19 din Wuhan, China, cea mai critică întrebare în mintea guvernelor și a oficialilor de sănătate publică a fost posibilitatea ca SARS-CoV-2 să provoace o pandemie globală. O pandemie afectează diverse aspecte ale sistemelor de sănătate și necesită o planificare extinsă cu privire la aprovizionare, disponibilitatea resurselor umane și asigurarea sustenabilității sistemului de sănătate pe toată durata epidemiei. (J. T. Wu et al., 2020) Mai mult, au fost necesare măsuri drastice pentru a limita pandemia. De exemplu, implementarea unor restricții stricte de distanțare socială și de mobilitate, cum ar fi închiderea școlilor, birourilor publice, grădinilor etc. și avizelor/interdicțiilor stricte de călătorie, care perturbă grav stabilitatea socială și economică.

Începând cu 10 martie, peste 48.000 de cazuri confirmate și ~ 3.000 de decese au fost raportate pe tot globul. În cele din urmă, OMS a declarat COVID-19 drept pandemie la 11 martie 2020. (Whitworth, 2020) În special, după 15 martie, a fost observată o creștere bruscă a numărului de cazuri infectate și a ratei de deces, iar până la sfârșitul lunii martie, numărul persoanelor confirmate a crescut la peste 640.000, iar rata mortalității a depășit >18%. Inițial, cel mai mare număr de cazuri a fost raportat în China; cu toate acestea, până la jumătatea lunii martie, Europa înregistrase un număr mai mare de cazuri decât oriunde în lume, în timp ce cazurile de COVID s-au răspândit în peste 160 de țări și teritorii care implică șase continente. Până acum, ministerele sănătății, organizațiile de sănătate publică, centrele de cercetare medicală și alte agenții de sănătate din întreaga lume au lucrat neobosit pentru a minimiza amenințarea acestei pandemii masive. Cu toate acestea, nu doar că s-a dovedit a fi o urgență medicală, dar va fi considerată una

dintre cele mai mari tragedii umane după cel de-al Doilea Război Mondial. A afectat grav activitățile economice și a avut efecte socio-economice imense cu implicații largi asupra comerțului global, călătoriilor și lanțurilor de aprovizionare, astfel a perturbat considerabil viața de zi cu zi a oamenilor de pe tot globul.

II.2. Structura virusului SARS-COV 2

Grupul de studiu al coronavirusului al Comitetului Internațional pentru Taxonomia Virusurilor a clasificat coronavirusurile în familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae. Pe baza caracterizării genotipice și serologice, Coronavirinae este împărțit în 4 genuri: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus și Deltacoronavirus. (Cui et al., 2019; Fung & Liu, 2019; Woo et al., 2012) Doar 6 specii de HCoV care provoacă boli umane erau cunoscute înainte de decembrie 2019. Patru dintre ele provoacă simptome comune de răceală la indivizii imunocompromiși: acestea sunt HCoV-229E și HCoV-OC43, identificate pentru prima dată la mijlocul anilor 1960 (Hamre & Procknow, 1966; Kahn & McIntosh, 2005; Tyrrell & Bynoe, 1966); HCoV-NL63, identificat pentru prima dată în 2004 (Fouchier et al., 2004; van der Hoek et al., 2004); și HCoV-HKU1, identificat pentru prima dată în 2005. (Lau et al., 2006) Celelalte 2 tulpini, care cauzează boli fatale, sunt SARS-CoV, identificat pentru prima dată în 2003 și MERS-CoV, identificat pentru prima dată în 2012. (Holmes, 2003; Zaki et al., 2012) SARS-CoV-2 are 96% din secvența de nucleotide identică cu cea a coronavirusul RaTG13 a liliecilor, un coronavirus asemănător SARS, prin urmare, aparține genurilor Betacoronavirus.

Genomul SARS-CoV-2 conține 4 proteine structurale care sunt responsabile pentru legarea receptorului virus-celula gazdă, asamblarea virionului, morfogeneza și eliberarea particulelor de virus din celula gazdă. Proteina E a SARS-CoV-2 este cea mai mică dintre toate proteinele structurale găsite în membrana virală și se localizează în reticulul endoplasmatic și complexul Golgi din celulele gazdă. (Nieto-Torres et al., 2011) Proteina E, împreună cu M și N, este cunoscută pentru a facilita formarea particulelor asemănătoare virusului. Glicoproteina M este o proteină transmembranară situată în membrana virală și este cea mai abundentă proteină structurală dintr-un virion, de aproape o sută de ori mai abundentă decât proteina E. Proteina M joacă un rol major în ansamblul viral împreună cu proteinele E și N. (Siu et al., 2008; Vennema et al., 1996; Voss et al., 2006) Proteina N este responsabilă pentru împachetarea ARN-ului genomului viral (gARN) într-o ribonucleocapsidă elicoidală (RNP). SARS-CoV-2 are, de asemenea, 8 proteine accesorii derivate din ARN-ul subgenomic: 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b și orf14 și sunt distribuite între genele structurale. (C. Wang et al., 2020; A. Wu et al., 2020; Zumla et al., 2016)

Coronavirusurile folosesc un complex de ARN polimerază dependentă de ARN (RdRp) pentru replicarea genomului și transcripția genelor lor. (Snijder et al., 2016) Complexul SARS-CoV-2 RdRp este compus dintr-o subunitate catalitică nsp12 și două subunități accesorii nsp7 și nsp8, care cresc legarea și procesivitatea șablonului RdRp. (Subissi et al., 2014)

Proteina S este o mașină moleculară multifuncțională care joacă roluri cheie în etapele incipiente ale infecției virale prin interacțiunea cu factorii de susceptibilitate a gazdei, inclusiv receptorii și proteazele.

Proteinele S sunt proteine transmembranare de tip I în formă de cuişoare și au 3 segmente: un ectodomeniu mare, o transmembrană cu pasaj unic și o coadă intracelulară. Ectodomeniul proteinelor S constă din subunitatea S1, care conține un domeniu de legare la receptor (RBD) și subunitatea de fuziune membranară (S2). Recunoașterea receptorului celulei gazdă de către RBD pe proteinele S este etapa inițială a infecției virale, iar interacțiunile de legare dintre vârful coronavirusului și receptorul său este unul dintre cei mai critici factori pentru celula gazdă și transmiterea între specii. Coronavirusurile umane recunosc o varietate de receptori gazdă; în mod specific, HCoV-229E recunoaște aminopeptidaza umană N (hAPN) (Wentworth & Holmes, 2001), MERS-CoV se leagă la dipeptidil peptidaza-4 (DPP4) (Raj et al., 2013), HCoV-OC43 și HCoV-HKU1 leagă anumite tipuri de acid sialic O-acetilat (Hulswit et al., 2019), iar HCoV-NL63 și SARS-CoV recunosc enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). (Li et al., 2003) Structurile recente, împreună cu studiile funcționale, au sugerat că proteinele SARS-CoV-2 S utilizează ACE2 și serin-proteaza transmembranară tip 2 (TMPRSS2) pentru intrarea în celula gazdă, care sunt foarte similare cu mecanismele exploatate de SARS-CoV. (Hoffmann et al., 2020) Proteinele S, comune în rândul tuturor coronavirusurilor, sunt o țintă majoră pentru declanșarea anticorpilor; prin urmare, detaliile structurale și moleculare ale proteinei S și interacțiunile sale cu receptorii înrudiți ar fi vitale în dezvoltarea vaccinurilor și a medicamentelor antivirale împotriva SARS-CoV-2.

II.3. Metode de diagnostic ale Virusului COVID-19

De mai bine de doi ani, COVID-19 s-a răspândit rapid în multe țări, atrăgând atenția globală, deoarece infecția poate fi fatală. (Zhou et al., 2021) Coronavirusul aparține familiei coronaviridae (Zhang et al., 2020b). Secvențierea genomului noului coronavirus izolat din fluidele de lavaj bronhoalveolar al pacienților a evidențiat asemănări de 96% și 80% cu genomul virusului lilieilor coronavirus RaTG13 și, respectiv, virusul sindromului respirator acut sever (SARS-CoV). (Lu et al., 2020) Acest coronavirus este cunoscut sub numele de SARS-CoV-2.

Datorită dezvoltării tehnologiilor de biologie moleculară, metodele de diagnostic molecular s-au dezvoltat rapid. Printre acestea, testele bazate pe reacția în lanț a polimerazei (PCR) sunt considerate standardul de aur pentru detectarea virusului datorită sensibilității și specificității lor ridicate. (Shen et al., 2020) Cu toate acestea, detectarea bazată pe PCR are multe limitări, cum ar fi necesitatea unei probe de înaltă puritate, echipamente scumpe de laborator, pregătirea specialiștilor și timp lung de reacție. (V. M. Corman et al., 2020) Alte metode de diagnostic molecular, cum ar fi repetările palindromice scurte interspațiate în mod regulat grupate (CRISPR) și secvențierea genelor au aceleași dezavantaje. Prin urmare, cercetătorii au căutat să dezvolte metode alternative de diagnostic, cum ar fi testarea proteinelor și tomografia computerizată. Fiecare metodă are propriile sale avantaje, dar și unele limitări. Figura II.3-1 prezintă cele mai reprezentative tehnici și tehnici noi dezvoltate pentru diagnosticarea SARS-CoV-2.

Figura II-1. Tehnici de detectare SARS-CoV-2: (A) organizarea genomului; dimensiunea ARN-ului genomic de lungime completă este de 29.903 nt; (b) structura virală și antigene; (c) mARN-uri sub-genomice canonice; (d) tehnicile tipice de detectare; (e) anticorpi SARS-CoV-2; (f) diferite surse de probe pentru detectarea virală. (Rong et al.)

II.4. Simptomele COVID-19 la femeile însărcinate

Femeile însărcinate nu par a fi mai mult sau mai puțin susceptibile să contracteze infecția decât populația generală. (Docherty et al., 2020) Studiul multinațional INTERCOVID asupra femeilor nevaccinate, a arătat că femeile însărcinate cu diabet preexistent, obezitate și diabet gestațional insulino-necesitant au șanse semnificativ mai crescute de a contracta infecția cu SARS-CoV-2 comparativ cu femeile însărcinate fără aceste comorbidități. Femeile cu diabet au riscul de infectare cu SARS-CoV-2 aproape dublu (RR 1,94, 95% CI 1,55–2,42), cele supraponderale și obeze au un risc crescut cu 20% (RR 1,20, 95% CI 1,06–1,37) și femeile care au dezvoltat diabetul zaharat gestațional dependent de insulină au un risc crescut de infecție cu SARS-CoV-2. (RR 1,79, 95% CI 1,06–3,01). (Eskenzi et al., 2021)

Majoritatea femeilor însărcinate care sunt infectate cu SARS-CoV-2 sunt asimptomatice. PregCOV-19 Systematic Review (John Allotey et al., 2020) a creat un raport raport despre screening-ul universal în timpul sarcinii și a constatat că aproximativ 73% (95% CI 62–82) dintre femei erau asimptomatice, în timp ce un alt studiu din SUA au raportat că 86% dintre femeile care au fost admise în travaliu și care s-au testat pozitive pentru SARS-CoV-2 au fost asimptomatice. (Reale et al., 2021) Cele mai multe femei simptomatice experimentează numai simptome ușoare sau moderate de răceală/gripă. Analiza sistematică PregCOV-19 (John Allotey et al., 2020) a inclus peste 64 000 de femei însărcinate din întreaga lume cu COVID-19 suspectat sau confirmat. În această revizuire rata generală a diagnosticului de COVID-19 la femeile însărcinate internate în spital din orice alt motiv a fost de 10%. Cele mai frecvente simptome ale COVID-19 la femeile însărcinate au fost tuse (41%) și febră (40%). Simptome mai puțin frecvente au fost dispneea (14%), mialgia (15%), pierderea simțului gustului (11%) și diareea (6%).

Femeile însărcinate cu COVID-19 au avut mai puține șanse de a avea febră sau mialgie decât cele care nu sunt însărcinate comparativ cu femeile de aceeași vârstă. Studiul PRIORITY (Pregnancy CoRonavirus Outcomes RegilsTry) un studiu de cohortă prospectiv în curs de desfășurare a femeilor însărcinate din SUA a descoperit că printre primele simptome predominante la femeile infectate au fost tusea (20%), durerea în gât (16%), mialgiile (12%) și febra (12%). În acest grup de 594 de femei simptomatice, un sfert au avut simptome persistente la 8 săptămâni sau mai mult după debut. (Afshar et al., 2020)

În prezent, nu este clar dacă sarcina va avea un impact asupra procentului de femei care dezvoltă semne și simptome prelungite după o infecție acută cu SARS-CoV-2, așa-numitul „COVID de lungă durată” sau stare post COVID-19. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) a elaborat un ghid rapid care pune în evidență îngrijirea persoanelor care dezvoltă efectele COVID pe termen lung. (Knight et al., 2020)

Varianta Omicron poate fi asociată cu o boală mai puțin severă decât varianta Delta, dar este mai infecțioasă și probabil asociată cu efecte adverse materne și neonatale, în special la femeile însărcinate care nu sunt vaccinate.

În concluzie se poate afirma că:

- Femeile însărcinate fără comorbidități au același risc să contracteze infecția ca populația generală.
- Femeile însărcinate cu comorbidități precum diabetul preexistent, indice de masă corporală (IMC) > 25 kg/m², diabetul gestațional insulino-necesar prezintă un risc crescut de apariție a infecției cu SARS-CoV-2.
- Majoritatea femeilor însărcinate care sunt infectate cu SARS-CoV-2 sunt asimptomatice.
- Majoritatea femeilor simptomatice prezintă doar simptome ușoare sau moderate asemănătoare răcelii/gripei.
- Principalele simptome ale COVID-19 în sarcină sunt tusea, febra, durerea în gât, dispnee, mialgie, pierderea simțului gustului și diaree.

II.5. Efectul COVID-19 asupra sarcinii

Nașterea prematură este cea mai mare cauză de morbiditate și mortalitate neonatală în Marea Britanie, cu o rată de aproximativ 7% de bebeluși născuți prematur. Rata nașterilor premature la femeile cu COVID-19 simptomatic pare a fi de două până la trei ori mai mare decât rata de fond. (D'Onofrio et al., 2013)

Analiza sistematică PregCOV-19 a estimat riscul de naștere prematură la aproximativ 17%. Majoritatea acestor nașteri premature (94%) au fost iatrogene. În studiul inițial UKOSS,29 vârsta gestațională medie la naștere a fost de 38 de săptămâni de gestație (IQR 36–39 de săptămâni de gestație). (J. Allotey et al., 2020)

Dintre femeile care au născut, 27% au avut nașteri premature: 47% dintre acestea au fost iatrogene în interes matern și 15% au fost iatrogene în interes fetal. Studiul UKOSS actualizat a confirmat că nașterea prematură a fost mai probabilă pentru femeile cu COVID-19: 19% din femeile cu COVID-19 simptomatic și 9% dintre femeile cu COVID-19 asimptomatic au născut înainte de 37 de săptămâni de gestație. În comparație cu o cohortă de femei însărcinate fără SARS-CoV-2, femeile însărcinate cu COVID-19 simptomatic aveau mai multe șanse să dea naștere înainte de 32 de săptămâni de gestație (OR ajustată [aOR] 3,98, IC 95% 1,48–10,70) și înainte de 37 de săptămâni de gestație (aOR 1,87, 95% CI 1,23–2,85). (Vousden et al., 2021)

Studii ulterioare au confirmat riscul crescut de naștere prematură la mamele cu infecție simptomatică COVID-19. Femeile însărcinate cu COVID-19 asimptomatic nu par, totuși, să aibă un risc semnificativ crescut de naștere prematură. (Cruz-Lemini et al., 2021)

O revizuire sistematică publicată a 42 de studii a raportat un risc crescut de greutate mică la naștere (OR 1,89, 95% CI 1,14–3,12) asociat cu infecția maternă cu COVID-19 și un alt studiu multinational a raportat, de asemenea, o rată mai mare a greutății scăzute la naștere (RR 1,58, IC

95% 1,29–1,94) printre femeile infectate cu COVID-19. Aceste dovezi se adaugă la posibilitatea ca infecția maternă cu COVID-19 provoacă RCIU. (Villar et al., 2021; Wei et al., 2021)

Pentru copiii născuți din femei cu COVID-19, rezultatele generale sunt favorabile, peste 95% dintre nou-născuții incluși în evaluarea sistematică PregCOV-19 au raportat că s-au născut în stare buna. (J. Allotey et al., 2020) Un studiu amplu din SUA a raportat, de asemenea, rezultate liniștitoare referitoare la nou-născuții din timpul pandemiei. Din totalul de 1481 de nașteri, 116 (8%) femei (care au născut 120 de nou-născuți) au fost testate pozitiv pentru SARS-CoV-2. Toți cei 120 de nou-născuți au fost testați la 24 de ore de viață, niciunul nu a fost pozitiv pentru SARS-CoV-2. Din 79 de nou-născuți care au repetat testul SARS-CoV-2 la 5–7 zile de la naștere (rată de urmărire de 66%), toate testele au fost negative; 72 de nou-născuți au fost, de asemenea, testați la 14 zile, niciunul nu a fost pozitiv. Niciunul dintre nou-născuți nu a avut semne de COVID-19. (Salvatore et al., 2020)

În ciuda a peste 100 de milioane de infecții confirmate cu COVID-19 în întreaga lume, nu s-a raportat creșterea incidenței anomaliilor congenitale.

Există dovezi că infecția cu COVID-19 provoacă o serie de anomalii histologice placentare nespecifice, incluzând modificări vasculare fetale și materno, malperfuzie, corioamnionită, patologie acută inflamatorie, patologia inflamatorie cronică și tromboză interviloasă. Studiile au descris caracteristici histologice specifice ale placentelor asociate cu cazuri de nașterea unui făt mort și avort spontan la sfârșitul trimestrului II în legătură cu infecția, atât cu variantele Alpha cât și cu variantele Delta. Leziuni placentare severe dovedite în contextul infecției placentare cu COVID-19, cum ar fi necroza trofoblastică și hemoragia masivă, care provoacă deteriorarea rapidă a funcției placentare au fost legate de un număr de nașteri de feți morți la femeile infectate cu COVID-19. (Dubucs et al., 2022; Fitzgerald et al., 2022) Într-un alt studiu, 10 din 50 de placentă de la femeile pozitive cu COVID-19, nevaccinate au prezentat dovezi ale infecției placentare. Cinci dintre acestea au fost asociate cu naștere de feți morți cu modificări placentare severe, în timp ce restul de cinci a avut mai multe modificări focale în asociere cu posibilă RCIU. (Dubucs et al., 2022) Un alt studiu a arătat aceleași descoperiri histologice pentru infecția placentare asociată cu COVID-19 (variantele Alfa), care a dus la șase nașteri de feți morți, toate atribuite insuficienței placentare, dintre care trei au fost asociate cu anomalii de coagulare, iar trei dintre acestea au prezentat în zilele înainte de nașterea reducerea mișcărilor fetale. (Fitzgerald et al., 2022) Ambele studii au raportat că modificările placentare ce duc la nașterea de feți morți nu s-au corelat cu severitatea simptomelor COVID-19 resimțite de femeie, majoritatea având doar simptome ușoare. RCIU nu a fost o caracteristică în aceste cazuri astfel încât aceste modificări histologice au dus la disfuncția placentară rapidă și naștere de feți morți. Prin urmare, este posibil ca disfuncția placentară severă poate apărea relativ brusc, ceea ce pare să nu aibă legătură cu severitatea simptomatologiei, ci cu infecția placentară cu COVID-19. Aceasta poate fi asociată cu o coagulopatie asemănătoare coagulării intravasculare diseminate (CID), caracterizată prin număr scăzut de trombocite și fibrinogen scăzut și este strâns legat de un rezultat perinatal sever.

Există mai puține date disponibile despre impactul infecției cu COVID-19 asupra pierderii sarcinii în primul și al doilea trimestru. Un studiu la nivel național în SUA nu a raportat nicio creștere a riscului de pierdere fetală înainte de 20 de săptămâni de gestație din cauza infecției cu COVID-19.

COVID-19 matern este asociat cu o rată crescută a naşterilor prin cezariană. Conform studiului UKOSS, 59% dintre femei au născut prin operaţie cezariană; aproximativ jumătate dintre acestea au fost în interes matern sau fetal. Restul au fost din motive obstetricale (de ex. Lipsa de progresiune a travaliului, naştere anterioară prin cezariană) sau cererea maternă (6%). Dintre femeile care au o născut prin cezariană, 20% au necesitat anestezie generală (AG). Aproximativ două treimi din femeile care au avut anestezie generală au fost intubate din cauza detresei respiratorii materne, iar restul de o tremie pentru facilitarea naşterii de urgenţă. (Knight et al., 2020)

Astfel se poate afirma că:

- COVID-19 matern simptomatic este asociat cu o probabilitate crescută de naştere prematură iatrogenă.
- Infecţia cu COVID-19 în timpul sarcinii poate fi asociată cu o incidenţă crescută de feţi mici pentru vârsta gestaţională (SGA).
- Se pare că morbiditatea neonatală pentru copiii născuţi din femei cu COVID-19 este legată de naşterea prematură, mai degrabă decât de infecţiile cu COVID-19 în sine.
- În timp ce naşterea unui făt mort rămâne un fenomen rar, infecţia maternă cu COVID-19 este asociată cu un risc crescut de naştere de feţi morţi.

II.6. Vaccinarea COVID-19 în sarcină

Contextul vaccinului COVID-19 (în populaţia care nu este gravidă):

- Studiile de fază 3 ale celor patru vaccinuri aprobate în prezent au evaluat protecţia împotriva COVID-19 după două doze din trei şi după o singură doză.
- Înainte de apariţia variantei Omicron a COVID 19:
 - Vaccinul Pfizer-BioNTech a avut o eficacitate de 95% (95% CI 90,0–97,9%) împotriva COVID-19 simptomatic. (F. P. Polack et al., 2020)
 - Vaccinul Oxford-AstraZeneca a avut o eficacitate de 66,7% (IC 95% 57,4– 74,0%) împotriva COVID-19 simptomatic. (Voysey et al., 2021)
 - Vaccinul Moderna a avut o eficacitate de 94,1% (95% CI 89,3–96,8%). (Baden et al., 2020)
 - Vaccinul Janssen a avut o eficacitate de 66,1% (95% CI 55,0–74,8%). (Sadoff et al., 2021)
- Monitorizarea reală a confirmat că o doză de Pfizer-BioNTech sau Vaccinurile Oxford-AstraZeneca conferă aproximativ 60% protecţie împotriva COVID-19 (variante Alpha şi Delta) simptomatic, cu toate acestea conferă mai puţină protecţie împotriva variantei Omicron. (Bernal et al., 2020)
- Monitorizarea reală a confirmat că o doză de Pfizer-BioNTech sau Vaccinurile Moderna conferă aproximativ 75% protecţie împotriva COVID-19 simptomatic care scade la 25% după 25 de săptămâni. Două doze de vaccin Oxford-AstraZeneca conferă în jur de 45–50% protecţie împotriva Omicron, care este aproape fără efect după 20 de săptămâni. (Agency)

- O doză de rapel de Pfizer-BioNTech sau Moderna conferă aproximativ 60–75% protecție față de Omicron, care scade la 25–40% după 15 săptămâni.
- Vaccinarea cu două doze de vaccinuri Pfizer-BioNTech sau Oxford-AstraZeneca sunt eficiente împotriva bolilor simptomatice secundare infecției cu varianta Delta (Abu-Raddad et al., 2021)
- Cei care au primit două doze și un rapel (sau trei doze) de vaccin (date combinate despre Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca și Moderna) sunt 88% mai puțin probabil să fie internați în spital cu varianta Omicron decât cei care au nu a fost vaccinați. (Agency)
- Femeile trebuie informate că vaccinarea antigripală este sigură și se recomandă în sarcină pentru a proteja atât femeia cât și bebelușul de efectele adverse ale îmbolnăvirii grave de gripă în timpul sarcinii.
- Femeile pot primi vaccinuri împotriva COVID-19 și gripă în același timp.

II.7. Tipurile de vaccinuri disponibile în România

Din februarie 2022, patru vaccinuri COVID-19 sunt aprobate în România pentru utilizare: vaccinul PfizerBioNTech, vaccinul Oxford-AstraZeneca, vaccinul Moderna, vaccinul Janssen.

Vaccinurile Pfizer-BioNTech și Moderna sunt vaccinuri cu ARN mesager (ARNm) în care ARNm care codifică proteina spike SARS-CoV-2 este injectată printr-un înveliș de nanoparticule lipidice. ARNm nu intră în nucleul celulei gazdă, deci rămâne separat de AND-ul gazdei. ARNm din vaccin este defalcat de celula gazdă în câteva zile.

Vaccinurile Oxford-AstraZeneca și Janssen sunt vaccinuri cu vector viral în care ADN care codifică proteina de vârf SARS-CoV-2 este injectată într-un vector de adenovirus modificat. Vectorul adenovirus a fost modificat astfel încât să nu se poată replica, iar proteina spike nu este exprimată pe adenovirusul însuși. Mai degrabă, vectorul adenovirus servește doar la eliberarea și introducerea ADN-ului proteic în celula gazdă. Celula gazdă produce apoi proteina spike și aceasta determină un răspuns imun protector.

Vaccinurile actuale împotriva COVID-19 oferă un grad mai mic de protecție împotriva Omicron, nivelul de protecție scăzând mai rapid în lunile post vaccinare. (Ren et al., 2022)

Cu toate acestea, vaccinarea protejează persoanele împotriva coronavirusului simptomatic și scade spitalizarea.

Datele UKHSA au demonstrat importanța unei doze de rapel pentru protecție împotriva variantei Omicron. De exemplu, un booster Pfizer-BioNTech sau Moderna după două doze inițiale ale vaccinurilor Oxford-AstraZeneca sau Pfizer BioNTech au sporit protecția împotriva infecției simptomatice cu Omicron de la 0–10% protecție pre-rapel până la 50–80% la o săptămână. Nivelurile de protecție de aproximativ 40–70% au persistat la 10 săptămâni după doza de rapel în funcție de regimul exact de vaccinare administrat.

II.8. Fiziologia placentei și interacțiunea cu infecția SARS-CoV-2

Rolul placentei în infecția cu SARS-CoV-2 este puțin înțeles. Deși se pare că poate avea loc transmiterea verticală la făt, mecanismele care stau la baza acestui tip de transmitere sunt incerte.

Placenta este de obicei o barieră eficientă care previne infecția maternă care se răspândește la făt prin transmitere verticală. Este bine recunoscut că anumiți agenți patogeni pot depăși această barieră și pot avea efecte uneori devastatoare asupra sarcinii în curs de dezvoltare. (Coyne & Lazear, 2016) Citomegalovirusul (CMV), virusul herpes simplex (HSV), virusul varicelo-zoster și Zika virusul (ZIKV) pot provoca sindroame congenitale, cu rate variabile de transmitere și severitate, iar efectele depind, parțial, de vârsta sarcinii la care apare infecția. Multe dintre aceste infecții pot avea doar efecte minore asupra mamei și este puțin recunoscută corelația dintre simptomologia maternă și severitatea efectelor fetale. Experiența infecțiilor virale în timpul sarcinii a condus la trei observații cheie referitoare la infecțiile congenitale. În primul rând, prezența virusului pe suprafața placentară nu indică neapărat infecție placentară—transmiterea verticală a virușilor depinde de apariția unor breșe la nivelul barierei placentare. În al doilea rând, infecția virală a celulelor placentare nu înseamnă neapărat că există transmitere la făt. În al treilea rând, chiar și atunci când infecția fetală apare, răspunsurile sunt heterogene; astfel, infecție fetală nu înseamnă întotdeauna leziuni fetale.

Placenta umană este hemocorială, adică sângele matern este în contact direct cu vilozitățile coriale placentare. Placenta este formată predominant din celule numite trofoblasti, dintre care există trei tipuri principale: celulele sincitiotrofoblaste multinucleare - căpтуșesc arborele vilozităților și sunt în contact direct cu sânge matern; citotrofoblast vilos - celulele care stau la baza sincitiotrofoblastului, celule extravilozose invazive - celule trofoblaste ce ancorează vilozitățile coriale de uter și îi modifică vascularizația. O serie de mecanisme potențiale pot fi implicate în transmiterea verticală a virusurilor:

- afectarea directă a arborelui vilos, cu rupturi în stratul protector de sincitiotrofoblast;
- răspândirea virală de la nivelul endoteliului matern infectat până la trofoblastul extravilos;
- transport de celule imune materne infectate prin sincitiotrofoblast sau transport paracelular sau transcelular (de exemplu, transcitoză mediată de imunoglobuline) în capilarele fetale;
- infecție ascendentă din vagin. (Coyne & Lazear, 2016)

Au existat o serie de prezentări de caz care examinează placenta femeilor cu COVID-19. Expresia SARS-CoV-2 a fost detectată în probe prelevate din placenta din mijlocul trimestrului, dar rămâne neclar dacă prezența virusului s-a datorat infecției primare sau a fost facilitată de afectarea placentară din alte patologii. SARS-CoV-2 a fost găsit pe RT-PCR și biopsie de la nivelul unui fat avortat spontan la 19 săptămâni de gestație. (Whittaker et al., 2020) SARS-CoV-2 a fost, de asemenea, foarte mult regăsit în biopsiile placentare și de cordon ombilical la o sarcină ce a urmat o întrerupere la 22 de săptămâni de gestație. (Mao et al., 2022) Sarcina a fost întreruptă ca urmare a desprinderii placentare și preeclampsiei materne severe cu trombocitopenie și coagulopatie. În acest caz, microscopia electronică a dezvăluit particule asemănătoare virusului în citosolul celulelor placentare, cu toate acestea, nu a fost detectată nicio expresie virală în țesuturile fetale testate. În

ambele cazuri, macrofagele se infiltrează, iar la histologia placentară au fost observate depozite de fibrină, pe care autorii le-au atribuit că ar fi cel mai probabil asociate cu infecția virală. (D. Baud et al., 2020) Cu toate acestea, o astfel de intervilozită poate fi, de asemenea, idiopatică, autoimună sau asociată cu alte infecții, și astfel ar putea să nu aibă legătură cu prezența SARS-CoV-2. La un alt caz studiat s-au identificat atât teste pozitive pentru SARS-CoV-2 atât placentare, cât și din lichidul amniotic. La examinarea microscopică, placenta a avut și semne de depunere de fibrină perivilozitare cu infarcte și intervilozită. În acest caz, nou-născutul a fost testat pozitiv pe teste nazale și rectale, și a avut nevoie de NICU pentru suport respirator. (Vivanti et al., 2020)

Alte două publicații raportează constatări histologice placentare la femeile cu infecție SARS-CoV-2. Într-un alt studiu al placentelor de la 20 de femei, acestea s-au dovedit a fi pozitive pentru SARSCoV-2 la testele de rutină la momentul nașterii (32 până la 40 săptămâni gestație), dintre acestea 10 placentele au prezentat semne de posibil malperfuzie vasculară fetală sau tromboză vasculară fetală. (Baergen & Heller, 2020)

Un alt studiu a examinat placentele de la 16 femei cu infecție SARSCoV-2, 11 dintre acestea diagnosticate aproape de naștere, iar 5 au fost diagnosticate mai devreme. (Shanes et al., 2020) Placentele au provenit de la sarcini cu vârsta de gestație între 16 și 40 de săptămâni. S-a raportat că doisprezece din cele 15 placentele din al treilea trimestru au prezentat semne de malperfuzie vasculară maternă cum ar fi infarcte vilozite, vilozități aglutinate sau arteriopatie deciduală. Examenul histopatologic a fost indicat în contextul existenței infecției materne cu SARS-CoV-2 în majoritatea cazurilor, iar semnele histologice ale malperfuziei vasculare placentare sunt oarecum subiective, astfel aceste constatările trebuie interpretate cu prudență. Sunt necesare cercetări suplimentare, inclusiv examinarea standardizată a probelor placentare de la femeile cu SARS-CoV-2 de către anatomopatolog care să nu cunoască statutul infecțios al mamei. În plus, aceste constatări ar trebui să fie corelate cu starea clinică a fătului, în mod ideal cu urmărirea acestuia pe termen lung. (Kreis et al., 2020)

II.9. Transmiterea verticală a SARS-CoV-2

Infecția virală a celulelor placentare nu înseamnă neapărat infecție fetală sau vătămare fetală. Până în prezent, 15 rapoarte includ rezultate ale testelor neonatale pentru SARS-CoV-2 (Breslin et al., 2020; R. Chen et al., 2020; Ferrazzi et al., 2020), iar cazurile pozitive aparând într-un număr mai mic. (Marín Gabriel et al., 2020; N. Yu et al., 2020)

Bolile respiratorii neonatale semnificative par a fi rare, chiar și în prezența unui test pozitiv pentru SARS-CoV-2. Nu este clar din rapoartele de testare SARS-CoV-2 pe bază de PCR dacă infecția apare în uter sau în timpul travaliului sau al nașterii; sau dacă transmiterea are loc de la mama infectată sau de la personalul spitalicesc asimptomatic. Însă disponibilitatea testelor de anticorpi a oferit noi dovezi că poate avea loc transmisia verticală. Unii bebeluși născuți din mame cu COVID-19 au concentrații crescute ale ambelor tipuri de imunoglobulină (Ig) M și IgG pentru SARS-CoV-2. Deși IgG poate fi transferată pasiv de la mamă la făt in utero, IgM are o greutate moleculară mai mare și nu poate traversa placenta. Circulația SARS-CoV-2 IgM la nou-născut indică, prin urmare, transmiterea verticală a virusului, deși toți sugarii din rapoartele de până acum

au fost asimptomatici și testați negativ pentru ARN viral SARS-CoV-2 la naștere. (H. Zeng et al., 2020)

Mecanismele de invazie virală a placentei nu sunt încă clar stabilite. În plămâni, SARS-CoV-2 utilizează receptorul ACE2 pentru a pătrunde în celule și serin proteaza TMPRSS2 este implicată în scindarea glicoproteinei spike pentru a permite fuziunea. Trei studii au analizat date de secvențiere a ARN-ului unicelular pentru a determina dacă ACE2 +/TMPRSS2 sunt exprimate pe celulele placentare. Li et al. au efectuat o analiză secundară a profilurilor transcriptomului unicelular disponibile de la decidua și probe de placenta la 6-12 săptămâni de gestație, cu date suplimentare dintr-un studiu anterior a două mostre de placenta la termen. (M. Li et al., 2020) S-a raportat expresia genei ACE2 în celulele stromale și perivasculare deciduale din primul trimestru, și în citotrofoblastul vilos și sincitiotrofoblast atât în probele din primul trimestru cât și la termen. În orice caz, alt studiu folosind același set de date pentru primul trimestru a găsit doar o expresie foarte scăzută a ACE2 în populațiile de celule placentare și deciduale. (L. Zhang et al., 2020)

Un studiu suplimentar a studiat embrionii umani pentru a investiga posibile căi de transmitere în primul trimestru și au găsit expresia ACE2 și coexpresia a TMPRSS2 în trofoblast, blastocist și hipoblast, ceea ce sugerează că infecția fetală prin aceasta calea este posibilă. (Weatherbee et al., 2020)

Având în vedere lipsa coexpresiei ACE2 și TMPRSS2 în placenta, prin urmare, pare probabil ca SARS-CoV-2 să intre în țesuturile placentare printr-un mecanism alternativ. Un număr de alte proteaze au fost, de asemenea, implicate. DPP4 și CD147 sunt ambele înalt exprimate în placenta pe tot parcursul gestației și poate avea un rol în intrarea în celule. (Kreis et al., 2020) S-a demonstrat că furina, tripsina și catepsinele B și L au capacitatea de a scinda glicoproteina de vârf și legarea la situsul S1/S2. În plus, plasmina poate scinda acest site și a fost identificat ca o posibilă țintă terapeutică cu acid tranexamic, pentru a preveni intrarea în celule. ARN viral SARS-Cov-2 a fost detectat în lichidul amniotic în cazurile de boală maternă gravă, desi pozitivitatea neonatală la naștere a fost variabilă. (Mao et al., 2022)

Femeile însărcinate infectate cu SARS-CoV-2 sunt susceptibile la pneumonie și la naștere prematură înainte de <37 și 34 de săptămâni de gestație și riscul de avort spontan la începutul sarcinii poate fi crescut. (D. Di Mascio et al., 2020) (C. Huang et al., 2020; Zaigham & Andersson, 2020) Liu și colab., au raportat că într-o cohortă de 13 gravide infectate cu COVID-19, aproape 50% (6/13) au născut prematur. (Y. Liu et al., 2020) Zeng și colab., au descris cazuri de infecție neonatală cu debut precoce într-un studiu de cohortă pe 33 de femei însărcinate din Wuhan cu SARS-CoV-2 confirmat și au identificat starea infecției și cursul clinic al nou-născuților. Dintre cei 33 de nou-născuți, 3 au fost testați pozitiv pentru SARS-CoV-2 și au prezentat simptome de COVID-19, inclusiv febră, sindrom de detresă respiratorie sau dificultăți de respirație. Toți cei trei nou-născuți au fost născuți prin operație cezariană din cauza stării fetale incerte. Acest studiu a concluzionat că, având în vedere procedurile stricte de control și prevenire a infecțiilor în vigoare în timpul acestor nașteri, cei 3 sugari au dobândit probabil infecția de la mame înainte de naștere. (L. Zeng et al., 2020) Un alt grup a publicat un caz al unui nou-născut născut dintr-o mamă cu COVID-19 confirmat, care a fost născut prin cezariană într-o cameră cu presiune negativă și nu a fost ținut de mama sa după naștere. La 2 ore după naștere, acest sugar a fost testat pozitiv atât pentru IgG, cât și pentru

IgM SARS-CoV-2. Prezența IgM a sugerat transmiterea maternă-fetală a anticorpilor, dar copilul nu a dezvoltat niciun simptom de COVID-19. (L. Zeng et al., 2020) O revizuire sistemică și de meta-analiză ce a analizat datele din 17 studii, inclusiv 2567 de sarcini, a identificat cele mai frecvente consecințe ale infecției cu SARS-CoV-2, acestea fiind nașterea prematură iatrogenă și nașterea prin operație cezariană. Incidența deceselor perinatale a fost observată la mai puțin de 1% (12 nașteri cu feți morți și 4 decese neonatale), iar 1%-2% dintre nou-născuți au fost pozitivi cu SARS-CoV-2. (Khalil et al., 2020)

Cu toate acestea, alte studii au concluzionat că nu există dovezi de transmitere verticală. De exemplu, un studiu a demonstrat că, într-o cohortă de 9 femei care au fost confirmate cu pneumonie COVID-19, niciun copil nu a fost testat pozitiv pentru SARS-CoV-2 prin lichid amniotic, sânge din cordonul ombilical, test din gât sau lapte matern. (Juan et al., 2020) (H. Chen et al., 2020) Un alt studiu cu 38 de gravide infectate cu SARS-CoV-2 în al treilea trimestru de sarcină nu a raportat niciun deces matern sau cazuri de transmitere verticală la nou-născut după testarea tuturor probelor neonatale și a câtorva placentă pentru SARS-CoV-2. (Schwartz, 2020) Huntley și colab., au examinat 13 studii cuprinzând 538 de sarcini și au raportat un deces neonatal la 0,3% (1/313) dintre nou-născuți și nicio transmitere verticală. (Huntley et al., 2020) Chen și colab., au raportat o incidență de 20% a nașterii premature dintr-un număr de 118 sarcini, dar nicio transmitere verticală. (Huntley et al., 2020) Preponderența dovezilor de până acum nu indică un rol semnificativ pentru transmiterea verticală, dar rămâne un scop să înțelegem impactul COVID-19 asupra morbidității și mortalității materne.

II.10. Imunologia COVID-19 în sarcină

Sarcina este o afecțiune imunologică în care fătul semi-alogen crește în uterul mamei. Mediul imunologic în timpul sarcinii se modifică pe măsură ce sarcina trece inițial prin Th1 (răspunsul pro-inflamator) în timpul primului trimestru, apoi se schimbă în Th2 (răspunsul antiinflamator) până în al doilea trimestru și se polarizează din nou spre un fenotip Th1 la sfârșitul celui de al treilea trimestru concomitent cu inițierea nașterii. (Mor et al., 2017) În plus, numărul de celule imunitare variază, de asemenea, în timpul sarcinii, cu o prevalență mai mare a celulelor imune înnăscute (celule NK, monocite) decât celulele imunitare adaptive (mai puține celule B și T). (Mor et al., 2017) Infecția cu SARS-CoV-2 pare să inducă o reducere a numărului de limfocite în comparație cu monocitele inflamatorii, ceea ce ar putea induce o furtună de citokine care duce la Sindrom de detresă respiratorie acută și insuficiență multi-sistemică de organe. (Villar et al., 2019) (Channappanavar & Perlman, 2017) În sprijinul acestei ipoteze, plasma de la pacienții cu COVID-19 infectați cu formă severă, a prezentat niveluri crescute de interleukine (IL-2, IL-6, IL-7 și IL-10), factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), interferon- γ -proteina inductibilă 10 (IP-10 sau CXCL10), proteina chemoattractantă a monocitelor 1 (MCP-1), proteina inflamatorie a macrofagelor 1 alfa (MIP-1 α) și factorul de necroză tumorală α (TNF- α). (Channappanavar & Perlman, 2017; C. Huang et al., 2020; Tetro, 2020) Nivelul ridicat de TNF- α în timpul sarcinii este asociat cu defecte în dezvoltarea timpurie a embrionului. (Yockey & Iwasaki, 2018) (Fried et al., 2017) O revizuire sistematică recentă a identificat un nivel crescut de proteină C reactivă (CRP) la

majoritatea femeilor gravide pozitive pentru COVID-19. (Juan et al., 2020) Luată împreună, furtuna de citokine (citokine pro-inflamatorii) indusă de SARS-CoV-2 ar putea pune femeile însărcinate la un risc mai mare prin cauzarea unei stări proinflamatorii crescute cu potențialul de a afecta dezvoltarea creierului fetal, astfel, crescând riscul de autism, tulburări de sănătate mintală sau schizofrenie. (Mor et al., 2017) (Al-Haddad et al., 2019) (Shi et al., 2005)

În prezent, nu există studii raportate privind interacțiunile celulelor imune deciduale cu SARS-CoV-2, dar există studii privind efectul SARS-CoV-2 asupra leucocitelor din sângele periferic. O diferență cheie observată în leucocitele din sângele periferic la cei care suferă de simptome severe de COVID-19, față de cei cu simptome ușoare, a fost o scădere a IFN- γ și TNF- α în celulele T CD4+ din grupul cu simptome severe. În plus, au fost observate niveluri crescute de granzimă B și perforină în celulele T CD8+. (Zheng et al., 2020) Acest studiu a constatat, de asemenea, o creștere a epuizării celulelor T CD8+ în grupul sever, ceea ce sugerează că epuizarea CD8+ T poate afecta capacitatea pacienților de a genera un răspuns imun adecvat la SARS-CoV-2. (F. Wang et al., 2020; Zheng et al., 2020) Limfopenia asociată la pacienții confirmați cu SARS-CoV-2 a fost, de asemenea, raportată pe scară largă. (D. Wang et al., 2020) Rămâne de determinat dacă există o modificare a celulelor NK deciduale sau a populațiilor de celule T la interfața materno-fetală în placentele pozitive pentru COVID-19.

II.11. Mecanisme imunologice ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra pierderilor de sarcină

II.11.1. Infecția cu SARS-CoV-2

Virusul SARS-CoV-2 este un virus ARN învelit cu catenă pozitivă. Există aproximativ 29 de proteine virale diferite identificate; cele mai importante sunt proteinele nucleocapside (N), membrana (M), spike (S) și învelișul (E). Capsida a fost formată în afara genomului de proteina N, iar genomul este în continuare împachetat de un plic asociat cu proteine structurale (proteina M, proteina S și proteina E). (M. Y. Wang et al., 2020) Enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) este receptorul gazdă pentru intrarea în celulele SARS-CoV-2. Proteinele S sunt distribuite uniform pe suprafața virusului, permițând o interacțiune mai mare cu ACE2. După legarea la ACE2, serin proteaza 2 transmembranară celulară (TMPRSS2), situată pe membrana celulei gazdă, promovează intrarea virusului în celulă prin activarea proteinei S. (M. Y. Wang et al., 2020)

Inițial, SARS-CoV-2 infectează celulele epiteliale nazale și apoi se răspândește la epiteliul bronșic și la celulele epiteliale alveolare de tip II, care au expresie ACE2 și TMPRSS2. După atingerea pneumocitelor, în formele moderate/severe de COVID-19, are loc o replicare virală intensă, declanșând răspunsuri imune locale și sistemice. (M. Y. Wang et al., 2020) Transmiterea și severitatea COVID-19 par să fie legate de încărcătura virală în tractul respirator superior și, respectiv, inferior. (Cevik et al., 2021) De obicei, pneumonia respiratorie virală cu hipoxemie critică este cea mai frecventă manifestare clinică a COVID-19 sever. În timpul fazei acute a bolii, COVID-19 afectează de obicei alte organe, fie direct, fie prin complicații sistemice ale răspunsului inflamator pulmonar intens cunoscut sub numele de furtună de citokine. (M. Y. Wang et al., 2020)

II.11.2. Efectele Infecţiei cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii

Studiile au arătat că o varietate de organe extrapulmonare sunt potențiale ținte pentru SARS-CoV-2. În plus, proteinele ACE2 sunt exprimate în diferite organe precum inimă, rinichi, ficat, tractul digestiv și creier. (Dong et al., 2020) De zeci de ani, cercetătorii au descris expresia ACE2 și TMPRSS2 în endometru, embrion și diferite tipuri de celule ale placentei umane, inclusiv sincitiotrofoblast, citotrofoblast, trofoblast invaziv și intravascular, celule deciduale, mușchi neted vascular al vilozităților primare și endoteliul ombilical arterial și venos. (Valdés et al., 2006a; Vaz-Silva et al., 2009; Weatherbee et al., 2020) Recent, expresia ACE2 și TMPRSS2 a fost detectată în trofotodermul uman din embrionii timpurii, precum și în toate cele trei trimestre de sarcină. (Cui et al., 2021) Pe de altă parte, expresia ACE2 și TMPRSS2 a fost corelată negativ cu vârsta gestațională, ACE2 și TMPRSS2 fiind puternic exprimate în țesuturile trofoblastice din primul trimestru și puțin exprimate sau nedetectabile în placenta din trimestrul trei. (Bloise et al., 2021)

Prin urmare, mediile uterine preconcepționale și timpurii ale sarcinii sunt potențial vulnerabile la infecția cu SARS-CoV-2. Astfel, apariția COVID-19 în perioada periconcepțională poate crește riscul de avort spontan.

Sistemul renină-angiotensină (RAS) este compus dintr-un set de peptide, enzime și receptori implicați în procesul de sarcină. Componentele RAS sunt distribuite în întreaga unitate uteroplacentară. Angiotensinogenul, renina, ACE, angiotensina I, angiotensina II și receptorii de angiotensină (tip 1 și tip 2) se găsesc în placenta, uter (endometru și miometru), membranele fetale și lichidul amniotic. La începutul sarcinii, nivelurile ridicate de estrogeni stimulează producția hepatică de angiotensinogen, crescând în consecință nivelurile plasmatice și uterine. Studiile au arătat că modificările RAS sunt legate de complicații obstetricale, cum ar fi preeclampsia. (Anton & Brosnihan, 2008; Qi et al., 2020)

ACE2 și TMPRSS2 sunt înalt exprimate în celulele stromale endometriale umane în timpul fazei secretorii și sunt necesare pentru decidualizarea celulelor stromale endometriale umane. (Vaz-Silva et al., 2009) În plus, ACE2 este, de asemenea, o componentă importantă a sistemului placentar renină-angiotensină uman (RAS), care este suprareglat în primul trimestru și este implicat în neovascularizarea endometrială în timpul perioadei peri-implantare, precum și în dezvoltarea placentară. (Qi et al., 2020) Pe parcursul sarcinii, expresia RAS placentară este scăzută. Când femeile cu avort spontan recurent au fost comparate cu femeile fertile, s-a constatat că expresia componentelor RAS este dereglată. (Qi et al., 2020) Complexul SARS-CoV-2-ACE2 reglează negativ ACE2, ducând la o scădere a nivelurilor plasmatice de angiotensină-(1-7), care, la rândul său, potențează vasoconstricția și starea de hipercoagulabilitate, contribuind la insuficiența reproductivă și la alte complicații obstetricale. (Narang et al., 2020)

II.12. Infecția cu SARS-CoV-2 și pierderea sarcinii

Riscul crescut de eșec al implantării embrionului și avort spontan a fost raportat în perioada periconcepțională la femeile cu COVID-19. S-a speculat că eșecul de reproducere s-a datorat inflamației sistemice și interferenței cu semnalizarea moleculară a trofotoderm-endometrului, mai degrabă decât unei acțiuni directe a SARS-CoV-2 la locul de implantare. (Sills & Wood, 2020)

Imunopatologia COVID-19, însoțită de niveluri ridicate de IL-6, IL-8, TNF-alfa și alte citokine, ar duce la răspunsuri imune dezechilibrate Th1/Th2. În consecință, „furtuna de citokine” a COVID-19 induce o stare de hipercoagulabilitate care este dăunătoare dezvoltării normale a blastocistului/fătului in utero (micromediu endometrial toxic și hipoperfuzie secundară formării de microtrombi), precum și un răspuns imun uterin nefavorabil la implantarea embrionului. (Sills & Wood, 2020) Într-adevăr, anomaliile răspunsului imun matern în timpul periimplantării și sarcinii timpurii, cu un răspuns proinflamator predominant (Th1 și Th17) și stările trombofile au fost legate de eșecul recurent al implantării și de avortul spontan. (Kwak-Kim et al., 2014; H. Liu et al., 2020; Yang et al., 2010)

SARS-CoV-2 a fost găsit în diverse fluide corporale, inclusiv sânge, lichid cefalorahidian, lichid pericardic, lichid pleural, urină, material seminal, saliva și țesuturile oculare. (Bora et al., 2020; Chang et al., 2020; Farina et al., 2020; Y. H. Huang et al., 2020; Mei et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; W. Wang et al., 2020) ARN-ul SARS-CoV-2 plasmatic a fost detectat la 27% dintre participanții spitalizați și 13% dintre pacienții urmăriți în regim ambulator cu COVID-19. În plus, încărcătura virală (măsurată printr-o probă nazofaringiană, salivă orofaringiană sau aspirat sau plasmă endotraheală) a pacienților cu COVID-19 a fost asociată cu severitatea bolii (severitate mai gravă a bolii respiratorii, număr absolut scăzut de limfocite și markeri crescuți ai inflamației, inclusiv Proteina C-reativă și IL-6) și mortalitate. (Fajnzyblber et al., 2020) Deși dinamica SARS-CoV-2 în timpul fazei active a bolii trebuie elucidată în continuare, infecția endometrială, deciduală și placentară este posibilă prin răspândirea hematologică a SARS-CoV-2. Într-adevăr, infecția placentară SARS-CoV-2 a fost descrisă prin teste moleculare și imunohistochimice, precum și prin microscopie electronică. Prezența SARS-CoV-2 a fost confirmată într-o placentă de 22 de săptămâni, fiind localizată în primul rând pe celulele sincitiotrofoblaste la interfața materno-fetală. (Hosier et al., 2020)

Potrivit unei meta-analize recente realizate de Sharps et al., studiile asupra modificărilor morfologice placentare observate la gravidele diagnosticate cu COVID-19 sunt efectuate în principal în al treilea trimestru. SARS-CoV-2 a fost găsit în 21% din probele placentare din cazurile de COVID-19. Malperfuzia vasculară maternă (46 % din cazuri), malperfuzie vasculară fetală (35,3 % din cazuri) și semne de inflamație la nivelul placentei au fost cele mai frecvente patologii ale placentelor afectate. Alte modificări placentare observate în placentele din al doilea și al treilea trimestru includ depunerea de fibrină, infarctul și tromboza vasculară și interviloasă. (Sharps et al., 2020) Modificările placentare sunt mai frecvente în cazurile severe de COVID-19, dar au fost raportate și la pacienții cu formă ușoară COVID-19 și chiar în cazurile asimptomatice. (Ferraiolo et al., 2020)

În august 2020 a fost publicat un studiu de caz al unei femei de 26 de ani însărcinate în primul trimestru, cu un copil în viață și antecedente de avort spontan în primul trimestru. În a opta săptămână de sarcină, ea a prezentat infecție cu COVID-19. Evaluarea ecografică a evidențiat un deces fetal la 13 săptămâni de gestație (corespunzător ca dimensiune la 10 săptămâni și 5 zile). Virusul a fost detectat în citotrofoblastul și sincitiotrofoblastul din primul trimestru, la 6 săptămâni de la detectarea virusului din tractul respirator, deși testul repetat de gât a fost negativ. Fătul a avut revărsat pleural bilateral extins și edem subcutanat, indicând hidrops fetal. Mai mult, SARS-CoV-2

a fost găsit în lichidul amniotic (prin RT-PCR) și membranele fetale (prin imunofluorescența proteinelor spike). Histopatologia placentei a evidențiat vilozități avasculare proeminente cu depunere extinsă de fibrină perivasculară, liza sincitiotrofoblastului local, depunere extinsă de fibrină deciduală și vase de sânge mari, dilatate. Prezența unui număr mare de leucocite, inclusiv leucocite polimorfonucleare, în patul decidual și spațiul intervilos a indicat o inflamație larg răspândită. (Shende et al., 2021)

Ulterior, a fost raportat un avort spontan al unei sarcini gemelare 13 săptămâni de gestație la o femeie de 28 de ani cu formă ușoară de COVID-19. Infecția fetală cu SARS-CoV-2 a fost confirmată folosind PCR, imunofluorescență și replicare virală în organele fetale (plămâni și rinichi) și placentă, ceea ce a fost în concordanță cu o transmitere in utero a SARS-CoV-2. (Valdespino-Vázquez et al., 2021)

Prin urmare, pe baza datelor din literatura actuală, infecția cu SARS-CoV-2 în perioada preconcepțională și în prima jumătate a sarcinii poate crește riscul de avort spontan. Conform mecanismelor imunopatologice, insuficiența reproductivă este cauzată de un răspuns imun matern proinflamator (sistemic și/sau uterin), de evenimente tromboembolice sau de o acțiune directă a virusului în mediul uterin (endometru, deciduă și trofoblast) (Fig. .1). Mai mult, riscul pare să fie mai mare la pacienții cu forma severă de COVID-19, dar și la femeile asimptomatice.



PARTEA SPECIALĂ



Capitolul III. Introducere

Infecția pandemică COVID 19 a luat naștere la începutul anului 2020, răspândindu-se cu repeziciune în România. Numărul cazurilor a luat amploare, iar în scurt timp întregul sistem medical a trecut prin schimbări radicale, adaptându-se la noua realitate. Spitalulului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" nu a făcut excepție, iar măsurile interprinse au vizat siguranța personalului medical și bunăstarea pacientelor internate și al copiilor nou-născuți.

În acest sens, odată cu restructurarea și rearanjarea secțiilor, a devenit obligatorie testarea tuturor pacientelor internate și investigarea amanunțită a pacientelor diagnosticate cu infecție SARS-Cov-2. Astfel, s-a creat o rutină în efectuarea analizelor de sânge, cum ar fi hemograma, testele de coagulare, biochimia și nu în ultimul rând investigarea funcției pulmonare prin radiografia sau computer tomograf.

Femeile însărcinate au o susceptibilitate mai mare la agenții patogeni respiratori datorită modificărilor adaptative anatomice și fiziologice ale sistemului respirator care apar în timpul sarcinii, iar aceste infecții virale pot induce complicații ale sarcinii.

Toate aceste date au condus la crearea acestui studiu, datele acestor paciente fiind valoroase din punct de vedere al cunoașterii acestui nou virus, dar și al altor posibile pandemii.

Calitatea vieții personalului medical s-a modificat considerabil pentru a putea asigura în continuare servicii medicale la cele mai înalte standarde.

Demn de menționat că în perioada pandemiei s-au consumat resurse materiale și medicale colosale, care ulterior au devenit o povară pentru structurile care se ocupă cu gestionarea deșeurilor.

Capitolul IV. SCOPUL ŞI OBIECTIVELE CERCETĂRII

SARS-COV-2 este o infecție nou apărută cu impact major asupra întregului mapamond, devenind rapid una dintre pandemiile ce vor marca istoria lumii. Datele despre acest virus sunt în continuă investigare.

Îmi propun în acest studiu să ilustrez date privind incidența reală a pacientelor care au fost diagnosticate cu COVID-19 pe perioada sarcinii și au fost internate în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov.

De asemenea îmi propun să subliniez principalele complicații materno-fetale apărute în decursul celor trei trimestre de sarcină și conduita obstetricală aplicată în vederea soluționării cât mai eficiente a acestora. La final, voi compara rezultatele obținute cu datele publicate în literatura de specialitate până la momentul actual.

Scopul acestei teze este să elaboreze o strategie de management a gravidelor cu infecție Sars-Cov-2 diagnosticate pe perioada sarcinii care dezvoltă sau nu complicații materne sau fetale. Având în vedere că în România nu există o sinteză atât de elaborată a pacientelor obstetricale, această teză ar putea servi drept reper în crearea unui ghid național.

Obiectivele specifice ale acestei lucrări, sunt următoarele:

- Analiza datelor epidemiologice a pacientelor ce au fost diagnosticate cu Infecție Covid-19, factorii demografici materni, statutul socio-economic, modalitatea de management a sarcinilor și a nașterilor, severitatea formei dezvoltate și transmiterea pe verticală
- Stabilirea unor noi scheme optime de management aplicată pe perioada sarcinii care ar putea îmbunătăți evoluția acesteia
- Întocmirea unei conduite obstetricale corecte pentru a scădea numărul complicațiilor materno-fetale
- Analiza datelor epidemiologice prin prisma complicațiilor materno-fetale aparute pe perioada pandemiei
- Stabilirea unor potențiale legături dintre factorul de risc COVID 19 și multiplele complicații aparute în diverse momente al sarcinii (trimestrul I, trimestrul II, trimestrul III) și în momentul nașterii
- Sublinierea unor aspecte ce vizează calitatea vieții pacientelor pe perioada pandemiei prin prisma măsurilor de combatere a virusului SARS-Cov-2
- Analiza raportul cost-beneficii în managementul gravidelor cu infecție SARS-CoV-2
- Evidențierea ponderii infecției Sars-Cov-2 în apariția complicațiilor feto-materne

Capitolul V. MATERIAL ŞI METODĂ DE CERCETARE

Cercetarea s-a realizat în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. Aceasta s-a bazat un studiu prospectiv desfășurat pe o perioadă de 2 ani și 3 luni (01.01.2020-08.03.2022).

Designul studiului a implicat o cercetare de cohortă, longitudinală, prospectivă, care a inclus populația gravidelor internate în perioada mai sus menționată. (Figura V-1)

Formarea coortei inițiale a constat din selectarea tuturor pacienților internate în perioada 01.01.2020- 08.03.2022, indiferent de diagnosticul de internare. Au fost internate aproximativ 10 mii de paciente. Pentru a crea lotul de studiu s-au aplicat următoarele criterii de includere:

- Paciente însărcinate în trimestru I, II, sau III
- Paciente transferate din alte unități spitalicești diagnosticate infecție SARS-CoV-2
- Paciente care nu se află în evidență cu boli psihice
- Paciente care au împlinit vârsta de 16 ani

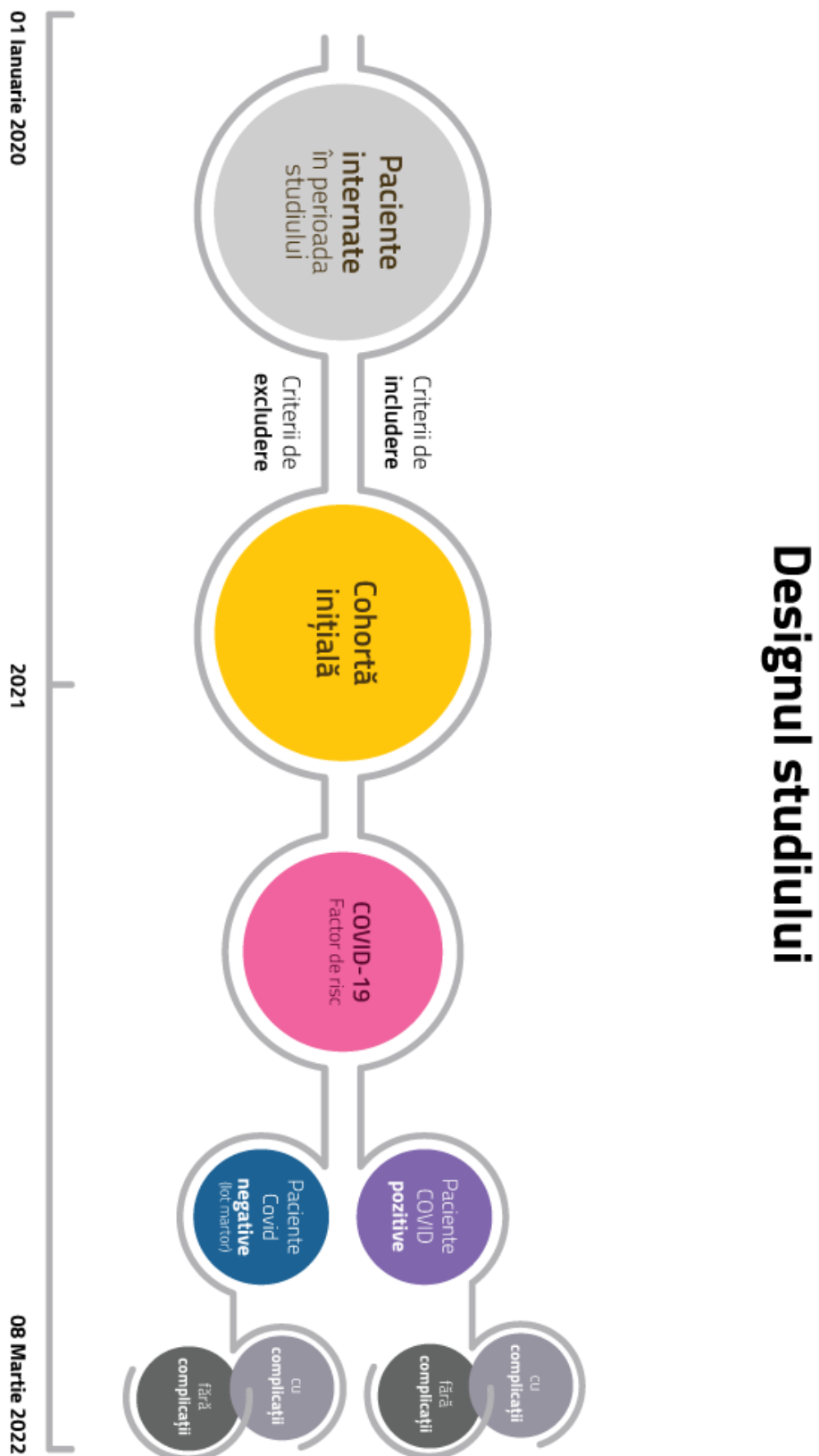
Am folosit următoarele criterii de excludere:

- Paciente care nu au împlinit vârsta de 16 ani la momentul internării
- Paciente care se află în evidență cu boli psihiatrice.

După trecerea pacienților prin aceste filtre a rezultat o cohortă inițială formată din două loturi: un lot de paciente diagnosticate cu infecție SARS-CoV-2, în număr de 555 și respectiv un lot martor de 287 gravide care nu au avut testul COVID-19 pozitiv la internare sau de-a lungul perioadei de studiu.

Pentru diagnosticarea pacienților cu infecția COVID 19 s-au utilizat tehnici de detecție a virusului. Prima tehnică a constat într-un test rapid destinat detectării calitative a anticorpilor IgG și IgM față de SARS-CoV-2 în probe umane de sânge integral, ser și plasma. (Figura V-1) A doua tehnică realizată a constat în detectarea ARN Viral SARS-CoV-2 printr-un aparat Real Time – PCR, ce folosește o tehnică de amplificare a materialului genetic viral, fiind un test specific de detectare al infecției.

Figura V-1. Designul studiului



Datele necesare realizării acestei teze au fost înregistrate și extrase din foile de observație clinică și paraclinică ale pacienților, din registrele de naștere, din fișele de terapie intensive și din buletinele de examinare imagistică, pe măsura includerii lor în prezentul studiu. Datele au fost analizate diferențiat pentru rezultatele obținute, fiind comparate ulterior cu datele din literatura de specialitate. Studiul a generat astfel 2 loturi de paciențe, după cum urmează:

- Lotul "expus" factorului de risc, presupus în ipoteza de cercetare (diagnosticate cu infecție SARS-CoV-2), reprezentat de paciente însărcinate, în trimestrul I, II, sau III de sarcină, internate în Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov
- Un lot martor de paciente, „neexpus” factorului de risc presupus în ipoteza de cercetare (care nu au fost diagnosticate cu infecție SARS-CoV-2), însărcinate, în trimestrul I, II, sau III pe perioada internării.

Efectele urmarite de cercetator (outcomes) au fost reprezentate de apariția în ambele loturi a complicațiilor clasice feto-maternale după cum urmează:

- a. Complicații materne:
 - Nașterea prematură
 - Ruptură prematură de membrane
 - Avortul spontan de trimestru I
 - Avort spontan de trimestru II
 - Oprirea sarcinii din evoluție
 - Amenințare de avort
 - Tulburări de coagulare (inclusiv CID)
 - Sindrom de citoliză hepatică
 - Sindrom inflamator
 - Decolare prematură de placentă normal inserată
- b. Complicații fetale
 - Moarte fetală intrauterină
 - Prematuritate
 - Suferință fetală acută și cronică (RCIU)
 - Infecție SARS-CoV-2

Rezultatele finale legate de efectele urmarite au fost cuantificate la finalul studiului și s-au concretizat prin exprimarea lor tabelară în relație cu loturile studiate.

Din punct de vedere epidemiologic s-au calculat parametri clasici legați de riscuri, cum ar fi RR și RA. Pentru aceștia, în compartimentul analizei statistice s-au făcut estimări cu ajutorul CI 95%.

Etapă de statistică descriptivă a concretizat expunerea din punct de vedere epidemiologic a datelor biologice ale pacienților, preluate din condicile de naștere și din foile de observație.

Ulterior, pentru prelucrare, acestea au fost introduse într-o bază de date comună, realizată cu ajutorul programului Microsoft Excel. Pentru alcătuirea acestei baze de date au fost urmăriți și înregistrați următorii parametri biomedicali pentru fiecare caz în parte:



1. date despre mamă: vârsta mamei, proveniența, numărul sarcinilor și nașterilor, vârsta gestațională, analizele de laborator și imagistică;
2. date privind infecția Covid 19: simptomatologia, severitatea bolii, tratamentul, necesitatea admisie în Unitatea de terapie intensivă;
3. date privind nașterea și fătul: vârsta gestațională la care s-a produs nașterea, tipul nașterii, greutatea fătului la naștere, scorul Apgar, infectarea nou-născutului;

V.1.1. Studiul calității vieții la pacientele cu infecție SARS-CoV-2

Pentru a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra calității vieții am creat un chestionar cu întrebări ce vizează aprecierea evoluției generale, afectarea psiho-emoțională, percepția asupra schimbărilor cauzate de infecția virală, precum și aprecierea măsurilor intraspitalicești de combatere a transmisiei virusului. Chestionarul a fost trimis în format digital gravidelor care au fost internate în Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie "Dr. I. A. Sbârcea", Braşov, în perioada martie 2020 - martie 2022, iar rezultatele cuprind răspunsurile persoanelor ce au răspuns solicitării. Chestionarul a fost completat de un lot de 110 de persoane gravide.

Tabel V-1. Chestionar privind calitatea vieţii post infecţie SARS-CoV-2

Nr. Crt. Chestionar calitatea vieţii post infecţie SARS-CoV-2	
1	Apreciaţi stărea generale în momentul externării prin comparaţie cu momentul internării.
2	În ce măsură v-aţi simţit indispus, deprimat sau fără speranţă pe parcursul internării?
3	A existat apariţia unor simptome de natură psihosomatică (ex: insomnii, nesiguranţă, anxietate) pe perioada internării?
4	În ce măsură aţi fost afectat emoţional de problemele dvs. de sănătate de când infecţia SARS-CoV-2 a fost confirmată sau a apărut simptomatologia?
7	În ce măsură consideraţi că evoluţia pozitivă a stării dumneavoastră de sănătate a fost afectată de infecţia SARS-CoV-2?
6	În ce măsura aţi simţit impactul lipsei vizitelor persoanelor dragi pe parcursul internării?
5	În ce măsură consideraţi că a fost afectată calitatea vieţii dumneavoastră post-COVID?
8	În ce măsură consideraţi că măsurile luate împotriva infecţiei SARS-CoV-2 au ajutat la stopare sau diminuarea transmisiei virusului?
9	În ce măsură consideraţi că a fost afectată comunicarea pacient-personalul spitalului?
10	În ce măsură aţi propune revizuirii în managementul stopării transmiterii infecţiei SARS-COV-2 în cadrul SCOG-BV?

V.1.2. Prelucrarea grafică a datelor şi analiza statistică

Prelucrarea statistică şi grafică a datelor utilizate în vederea realizării studiului prospectiv din perioada 1 ianuarie 2020-3 martie 2023 a fost efectuată cu ajutorul programelor **Microsoft Excel**, **GraphPad prism 9.2.0** şi **GPower3.1**. Rezultatele obţinute au fost redactate ca variabile. Apoi au fost realizate corelaţii pentru tipurile de variabile obţinute prin analiză utilizând **GraphPad prism 9.2.0** şi **GPowerWin3**. Analiza multivariabilă în scop explicativ s-a realizat cu ajutorul regresiei logistice sau regresiei liniare, pentru a afla astfel rolul pe care anumite covariabile l-ar putea avea asupra efectului ţintă. S-au considerat ca fiind semnificative statistic ipotezele la care s-a obţinut un p mai mic de 0.05.



Programul **GraphPad prism 9.2.0** are capacitatea de a returna coeficientul de corelație dintre două variabile în contextul unui nivel de semnificație statistic, definit printr-o valoare $p < 0.05$. Model excelent, 0.8-0.9= model foarte bun, 0.7-0.8= model bun, 0.6-0.7=model intermediar (corect),

V.1.3. Măsurile prevăzute pentru respectarea normelor de bioetică și deontologie a cercetării

Pe perioada studiului prospectiv, s-au respectat normele de bioetică și deontologie a cercetării științifice. În studiul de față nu am utilizat date explicite despre pacienți care le-ar putea dezvălui identitatea, numărul foilor de observație și nici alte date personale de identificare.

Analiza documentelor medicale a fost realizată cu acordul Comisiei de Etică al Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov.

Pacienții incluși în studiu au semnat la internare acordurile informate privind participarea la învățământul medical și, de asemenea, consimțământul informat privind prelucrarea datelor cu caracter personal (GDPR).

Capitolul VI. REZULTATE

VI.1.1. Studiu comparativ al naşterilor pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2

Tabel VI-1. Distribuția naşterilor pacientelor Covid negative și Covid pozitive în perioada 2020-2021

Luna	2020		2021	
	Non-Covid	Covid	Non-Covid	Covid
Ianuarie	372	0	363	28
Februarie	320	0	299	11
Martie	348	0	369	32
Aprilie	380	4	321	26
Mai	409	7	353	6
Iunie	379	24	347	2
Iulie	344	36	381	0
August	371	13	370	3
Septembrie	412	14	397	13
Octombrie	367	16	345	55
Noiembrie	347	49	322	38
Decembrie	311	41	367	5

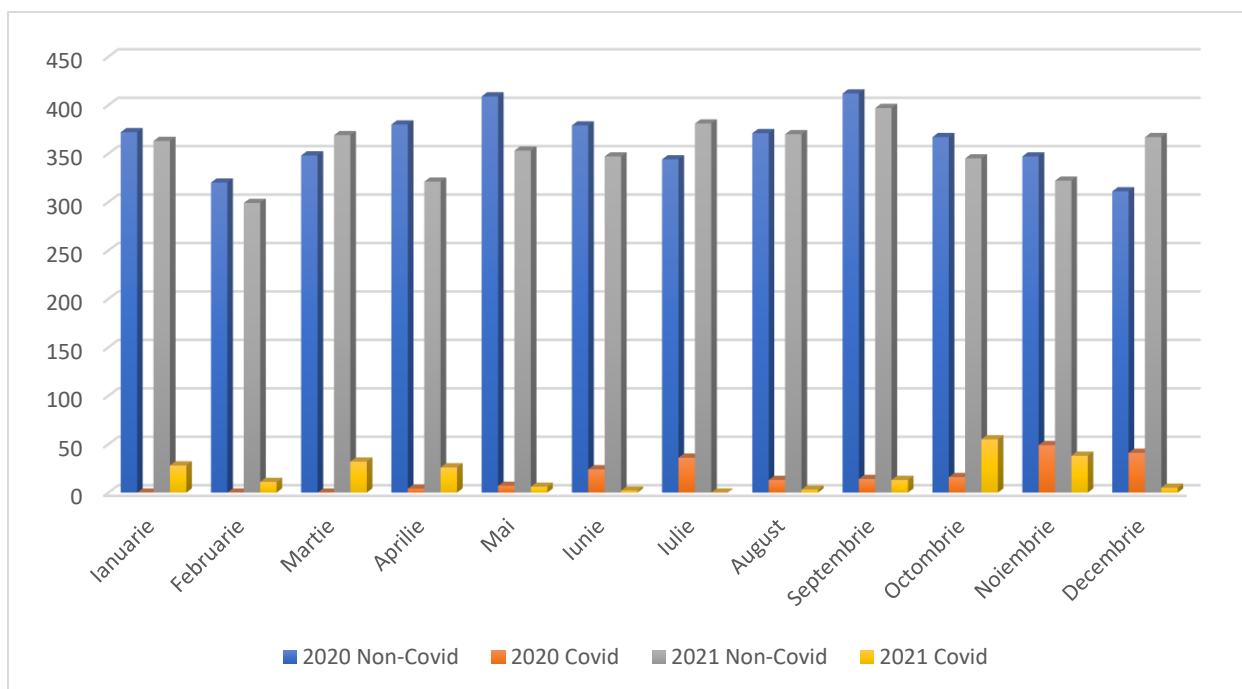


Figura II.12-1. Repartiția pe luni a pacienților internate în funcție de prezența sau absența infecției SARS-CoV-2

VI.2. Cercetare privind datele epidemiologice ale pacienților însărcinate în perioada 2020-2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"

VI.2.1. Studiu comparativ al pacienților cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de mediul de proveniență

Tabel VI-2. Distribuția pacienților COVID pozitive în funcție de mediul de proveniență

RURAL	293
URBAN	262

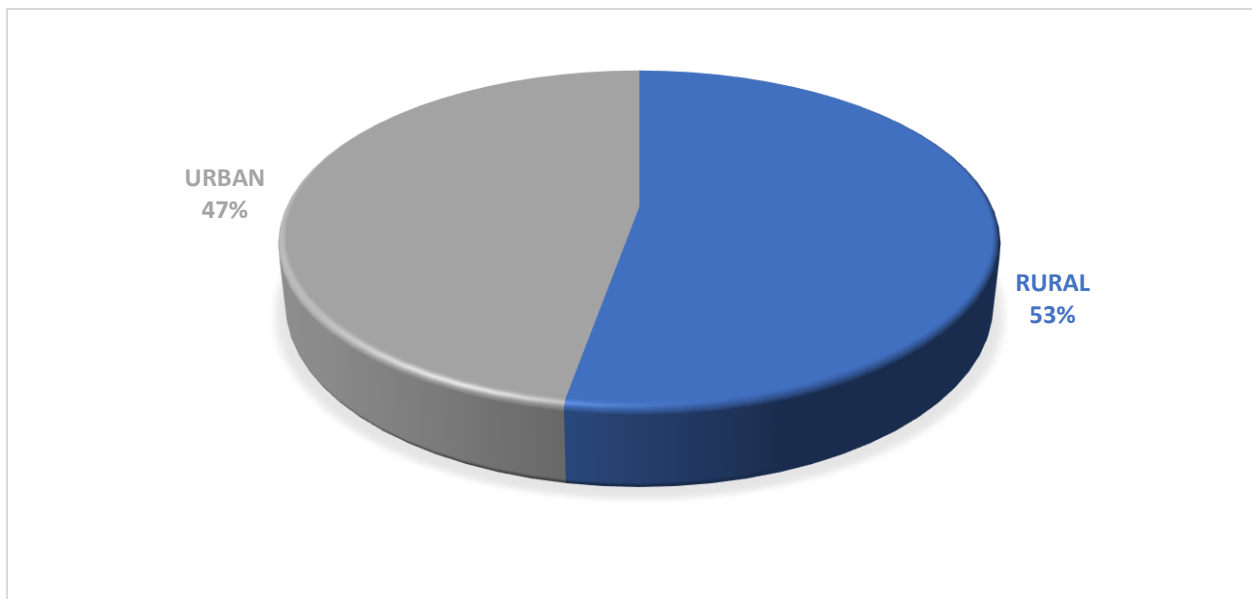


Figura VI.2-1. Structura lotului pacienților COVID pozitive în funcție de mediul de proveniență

Tabel VI-3. Distribuția pacienților din lotul martor în funcție de mediul de proveniență

RURAL	175
URBAN	112

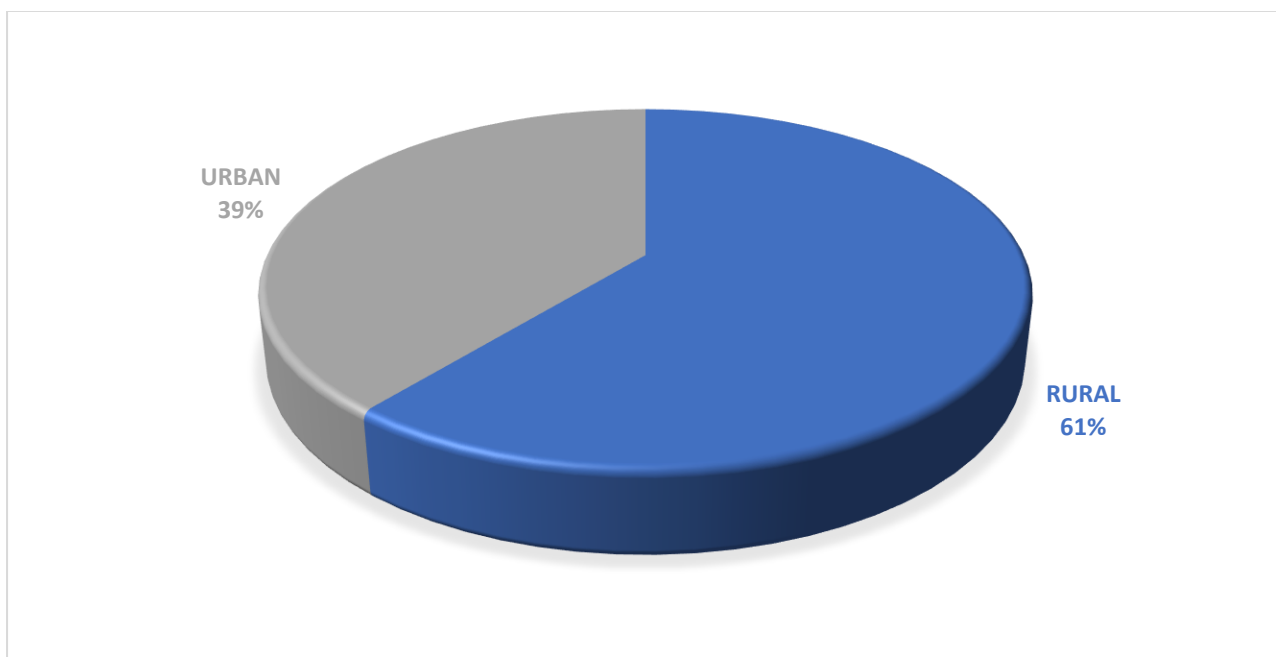


Figura VI.2-2. Structura lotului martor în funcție de mediul de proveniență

Tabel VI-4. Studiu statistic comparativ al pacienţilor cu şi fără infecţie SARS-CoV-2 în funcţie de mediul de provenienţă

Table Analyzed	provenienţă c vs m
P value and statistical significance	
Test	Chi-square with Yates' correction
Chi-square, df	4,805, 1
z	2.192
P value	0.0284
P value summary	*
One- or two-sided	Two-sided
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

VI.2.2. Studiu comparativ al pacienţilor cu şi fără infecţie SARS-CoV-2 în funcţie de statutul de fumătoare/nefumătoare

Tabel VI-5. Distribuţia pacienţilor COVID pozitive în funcţie de statutul de fumătoare/nefumătoare

Fumatoare	165
Nefumatoare	341

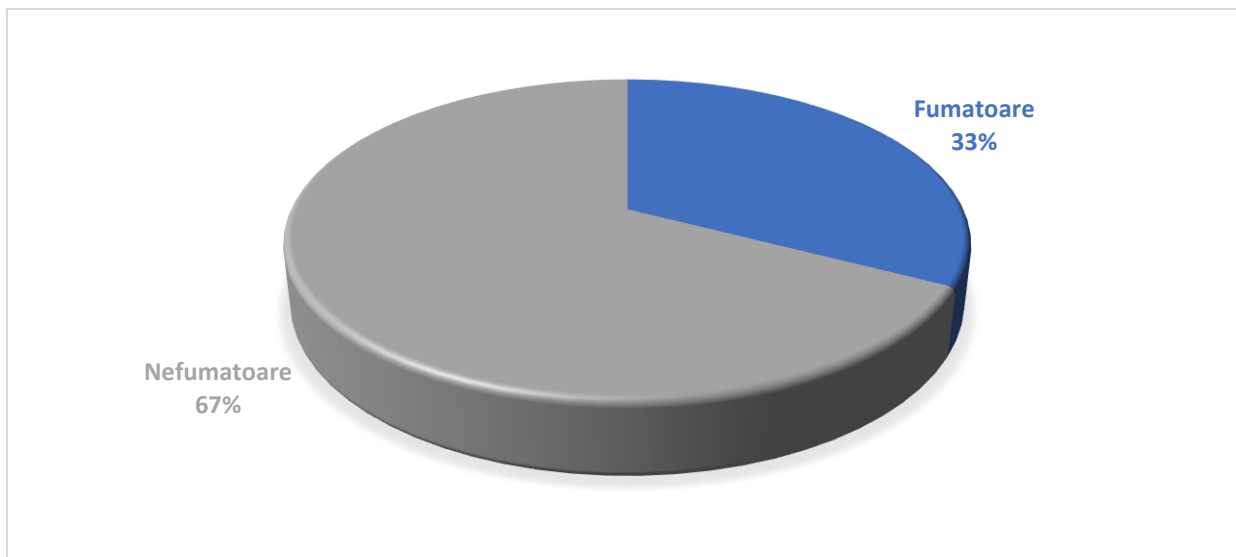


Figura VI.2-3. Structura lotului pacienților COVID pozitive în funcție de statutul de fumătoare/ nefumătoare

Tabel VI-6. Distribuția pacienților COVID negative în funcție de statutul de fumătoare/ nefumătoare

Fumatoare	86
Nefumatătoare	197

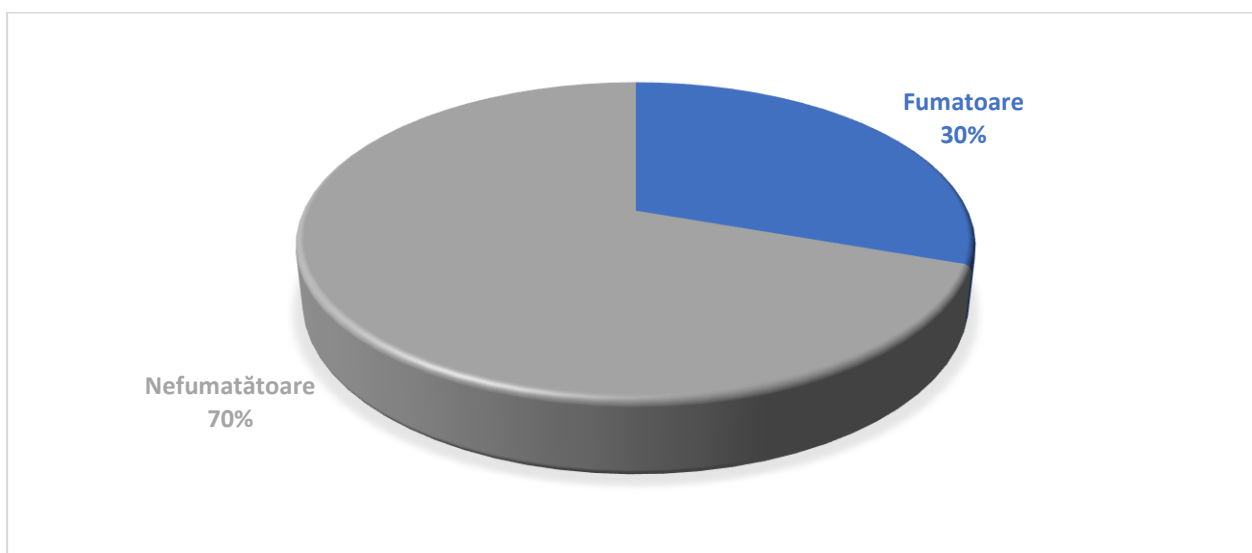


Figura VI.2-4. Structura lotului pacienților fără infecție COVID în funcție de statutul de fumătoare/ nefumătoare

Tabel VI-7. Analiză statistică comparativă al pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de statul de fumătoare/nefumătoare

P value and statistical significance	
Test	Fisher's exact test
P value	0.577
P value summary	ns
One- or two-sided	Two-sided
Statistically significant (P < 0.05)?	No

VI.3. Cercetare comparativă privind datele obstetricale ale pacientelor cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"

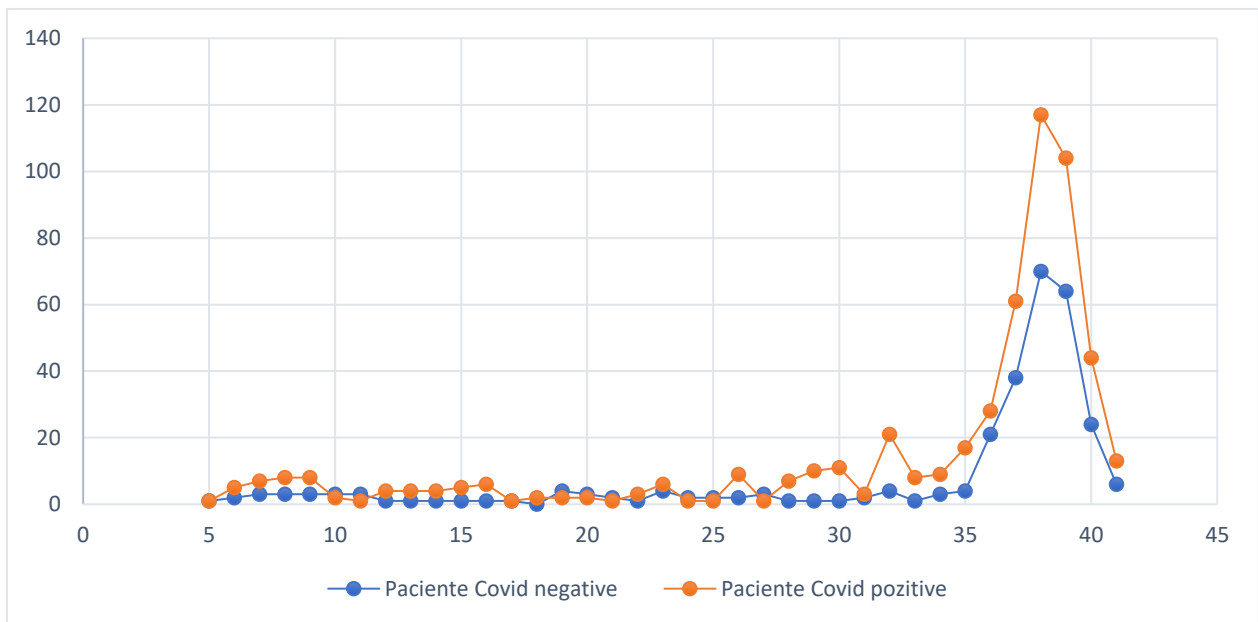


Figura VI.3-1. Analiză comparativă al pacientelor din lotul de studiu în funcție de vârsta gestațională de la momentul internării

VI.4. Analiză comparativă privind naşterea la pacientele cu sau fără Infecţie Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020–08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Dr.I.A.Sbârcea”

Tabel VI-8. Distribuția pacientelor COVID pozitive în funcție de tipul nașterii

Naștere spontană	181
Operatie cezariană	241

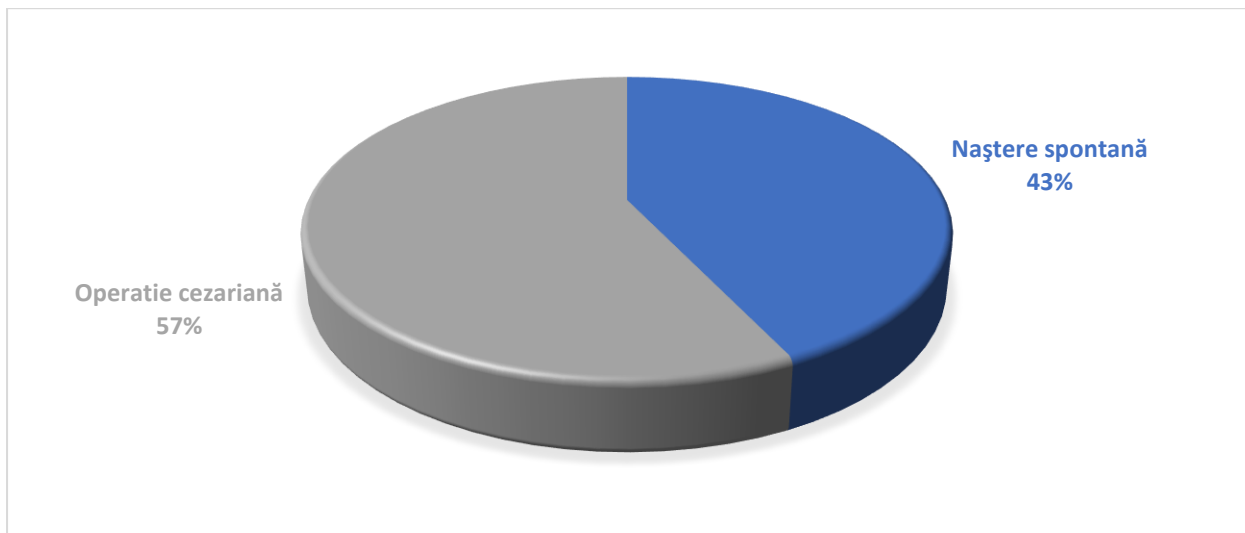


Figura VI.4-1. Repartiția pacientelor din lotul de studiu în funcție de tipul nașterii

Tabel VI-9 Distribuția pacientelor din lotul martor în funcție de tipul nașterii

Naștere spontană	124
Operatie cezariană	132

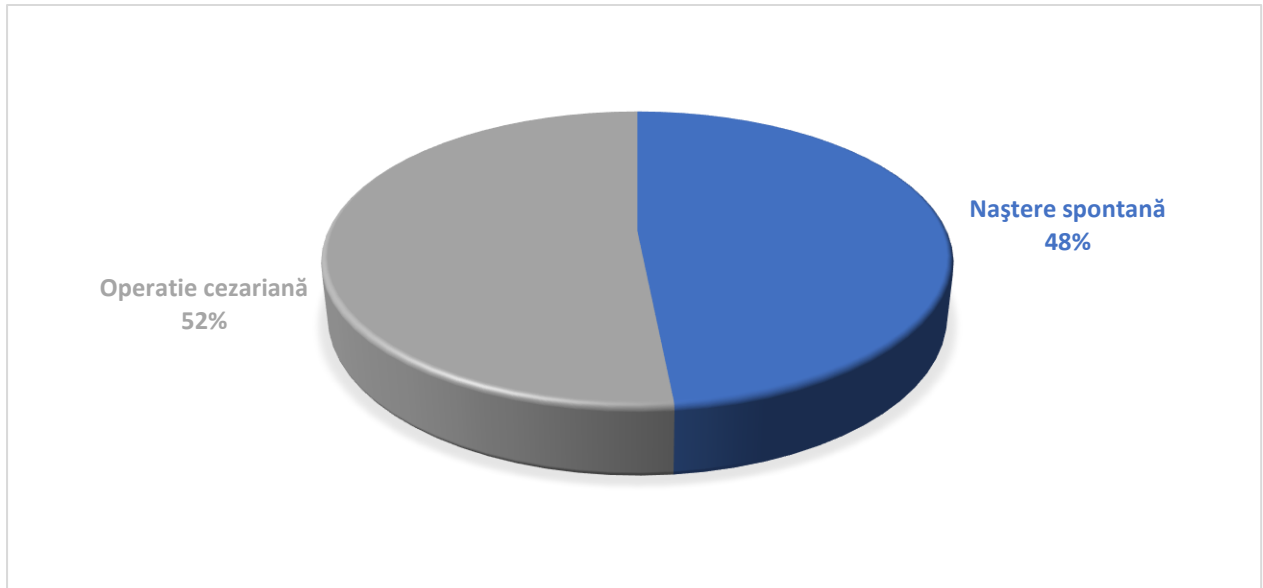


Figura VI.4-2. Repartiția pacienților din lotul martor funcție de tipul nașterii

Tabel VI-10. Analiză statistică comparativă al pacienților cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de tipul nașterii

P value and statistical significance	
Test	Fisher's exact test
P value	0.1759
P value summary	ns
One- or two-sided	Two-sided
Statistically significant (P < 0.05)?	No

VI.4.1. Studiu comparativ al indicațiilor de cezariană la paciențele internate cu și fără infecție SARS-CoV-2

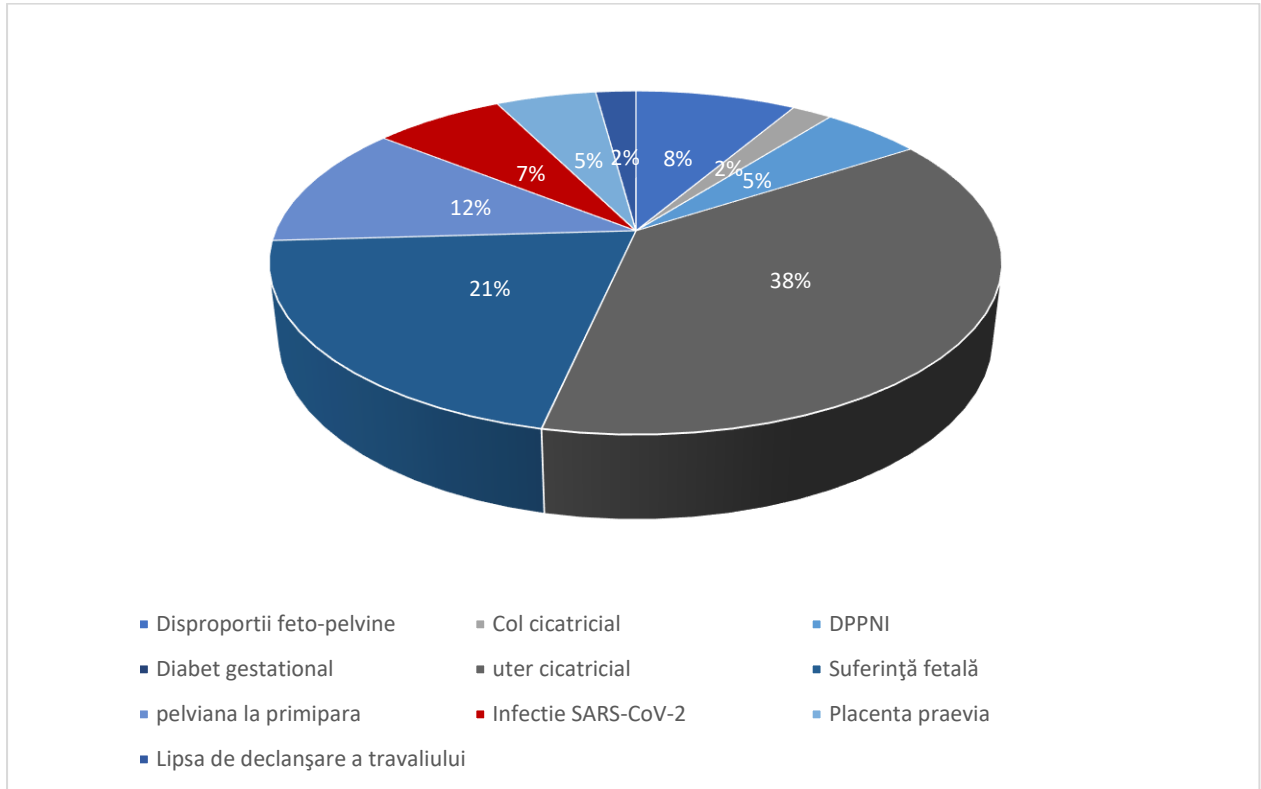


Figura VI.4-3. Distribuția pacienților cu infecție SARS-CoV-2 în funcție de indicația cezarienei

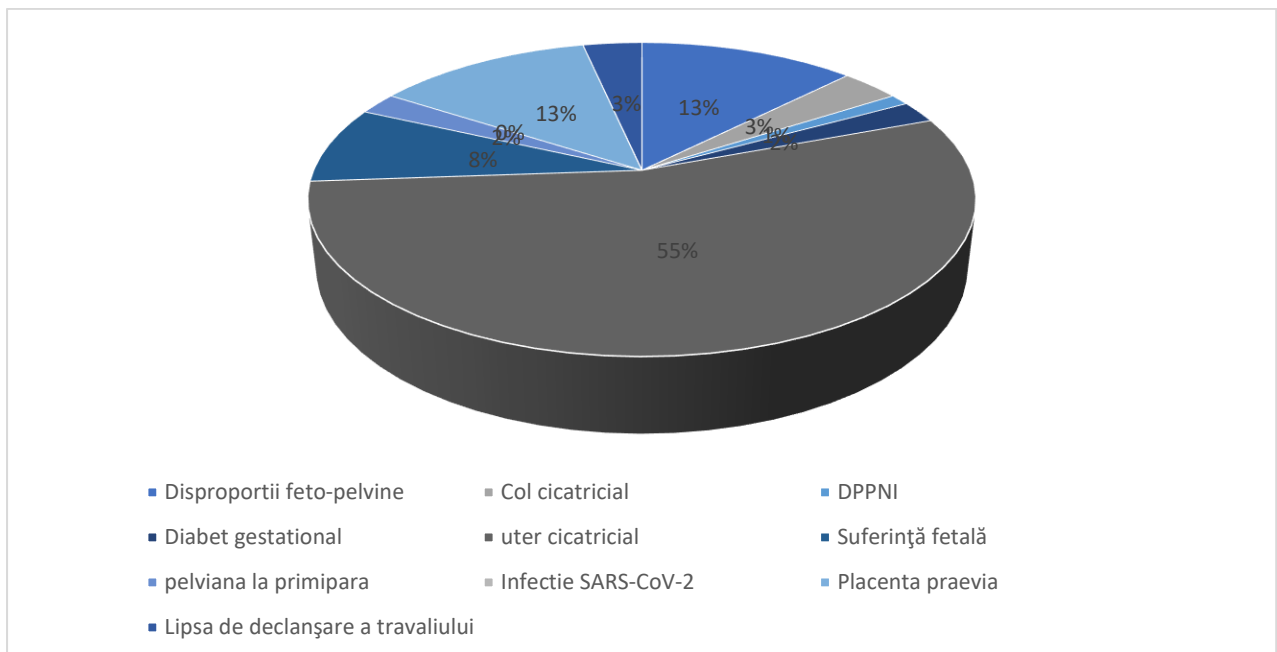


Figura VI.4-4. Distribuția pacienților fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de indicația cezarienei

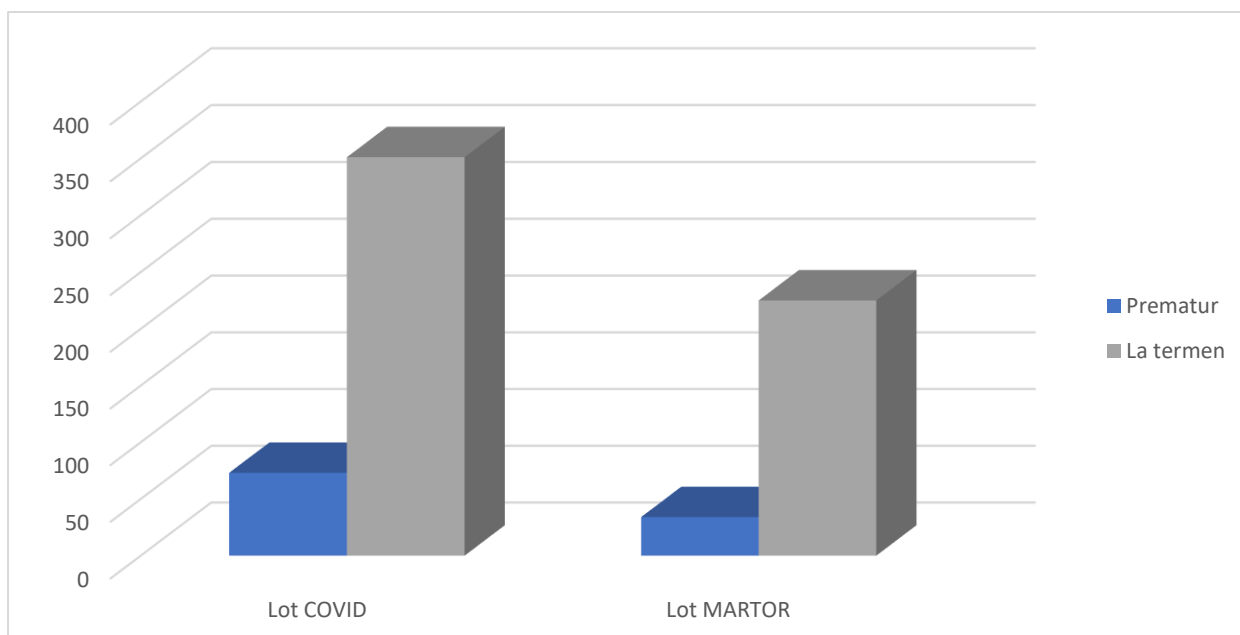


Figura VI.4-5. Analiză comparativă al pacienților din lotul de studiu în funcție de momentul nașterii

VI.5. Analiză comparativă privind starea nou-născuților la paciențele cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"

VI.5.1. Studiu comparativ al greutății nou-născuților la pacienților internate cu și fără infecție SARS-CoV-2

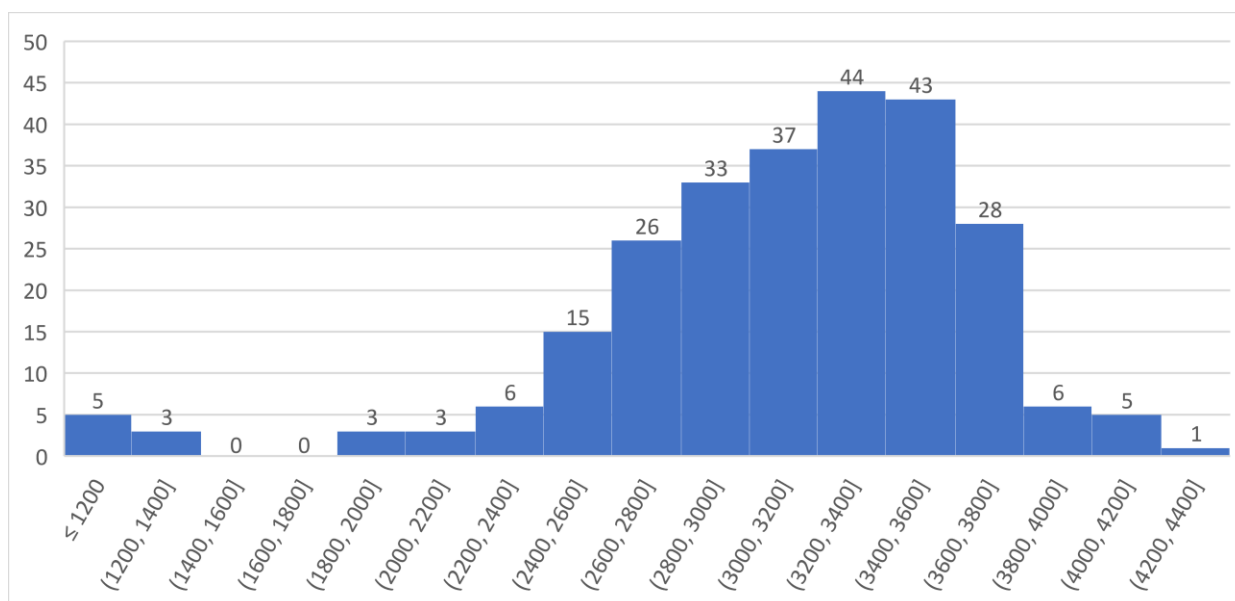


Figura VI.5-1. Histograma reprezentând greutatea la naștere a nou-născuților din lotul martor

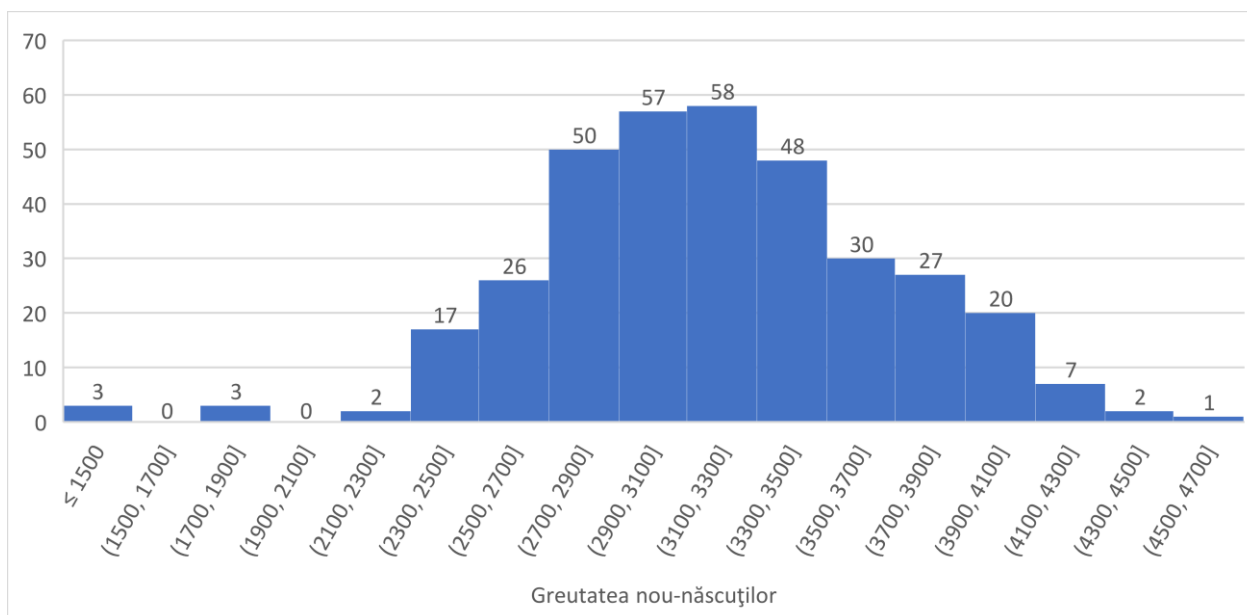


Figura VI.5-2. Histograma reprezentând greutatea la naştere a nou-născuţilor pacienţilor cu infecţie SARS-CoV-2

VI.6. Analiză comparativă privind costurile la pacientele cu sau fără Infecţie Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"

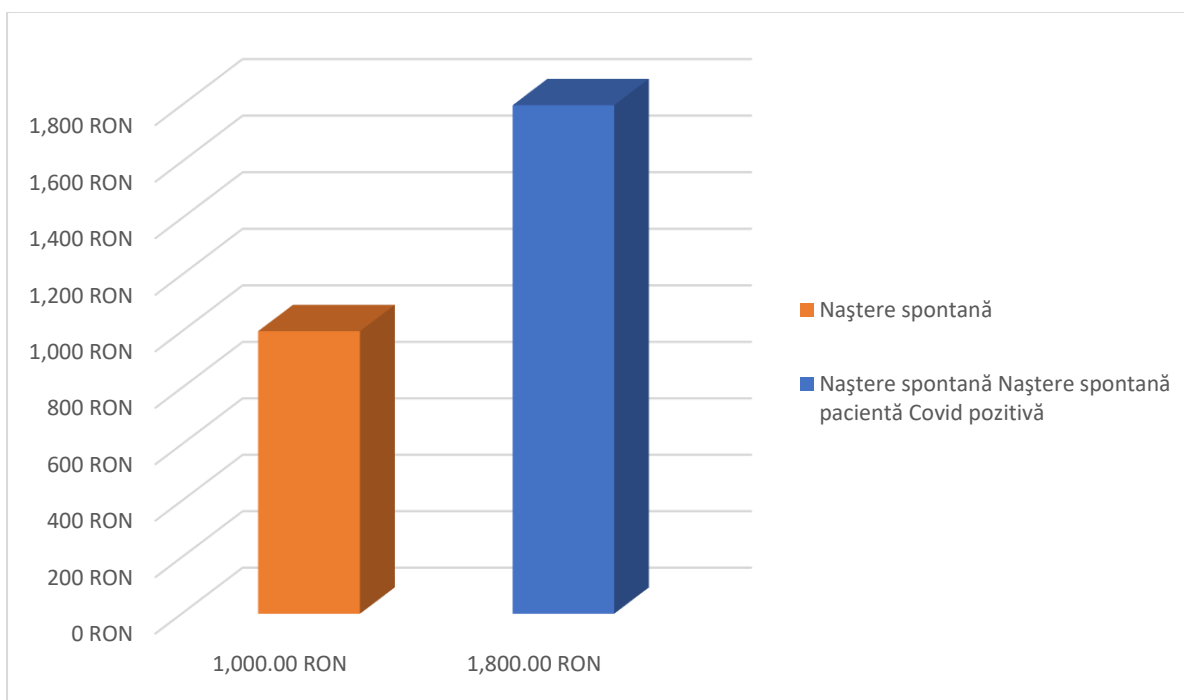


Figura VI.6-1. Grafic comparativ al costului unei naşteri spontane la pacientele cu şi fără infecţie SARS-CoV-2

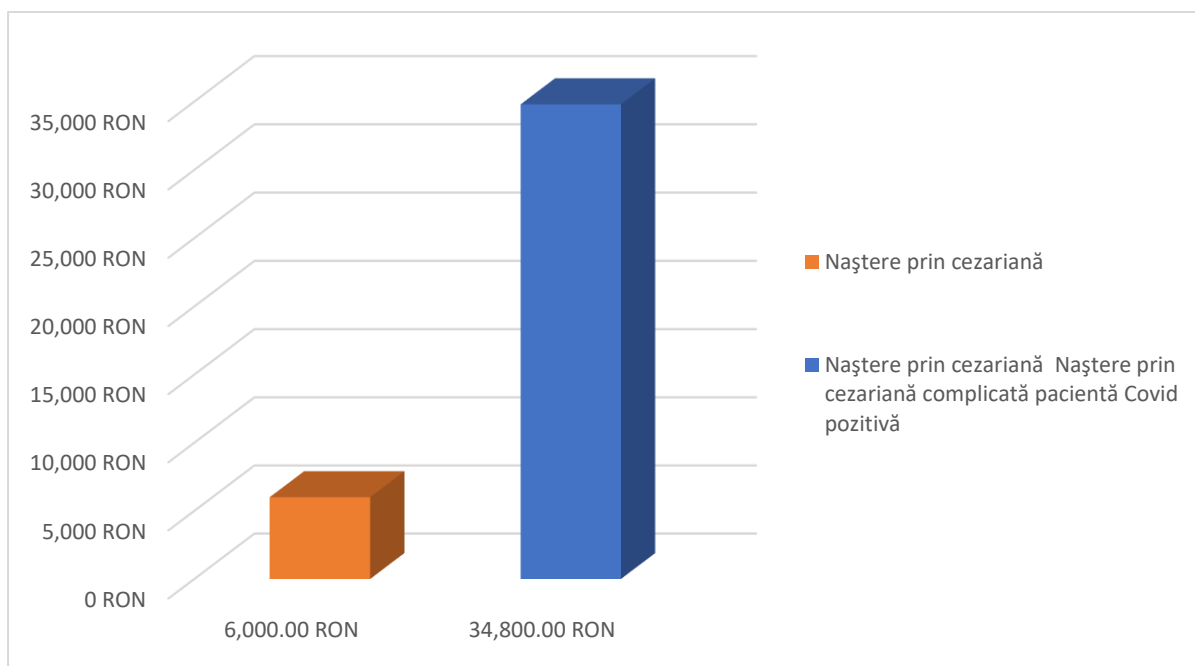


Figura VI.6-2. Grafic comparativ al costului unei naşteri spontane la pacientele cu şi fără infecţie SARS-CoV-2

VI.6.1. Studiul comparativ al investigaţiilor paraclinice la pacientelor internate cu şi fără infecţie SARS-CoV-2

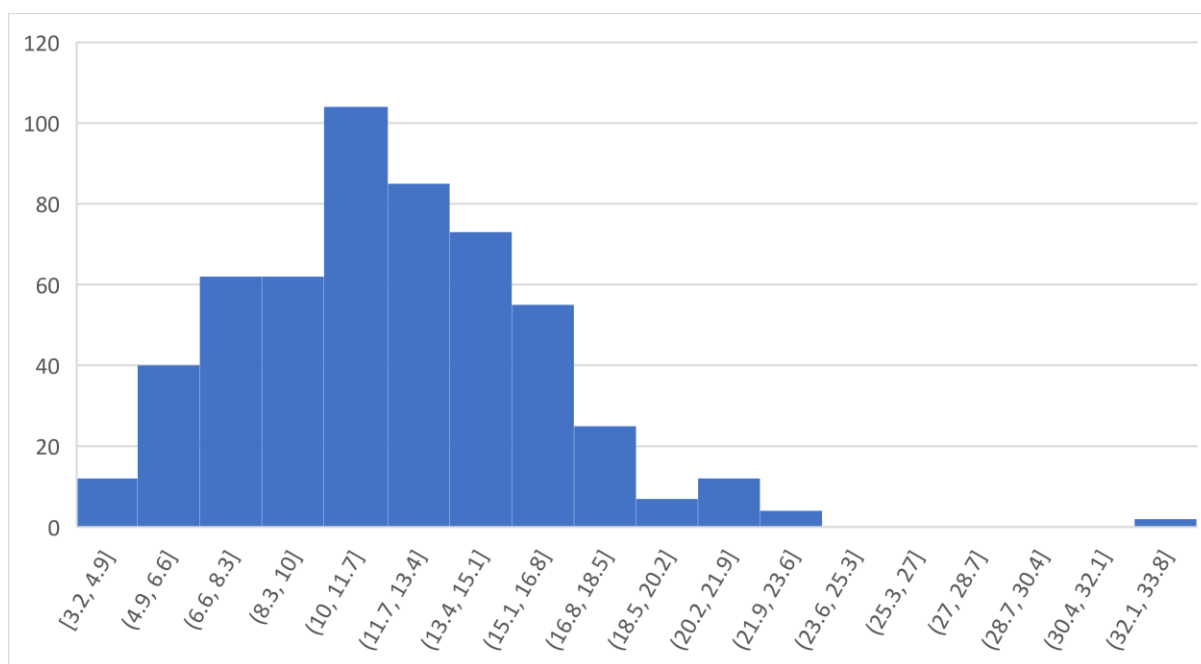


Figura VI.6-3. Histograma reprezentând numărul de leucocite la pacientele cu infecţie SARS-CoV-2 (10⁹/l)

VI.7. Analiză statistică comparativă privind complicațiile materne apărute la pacientele cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"

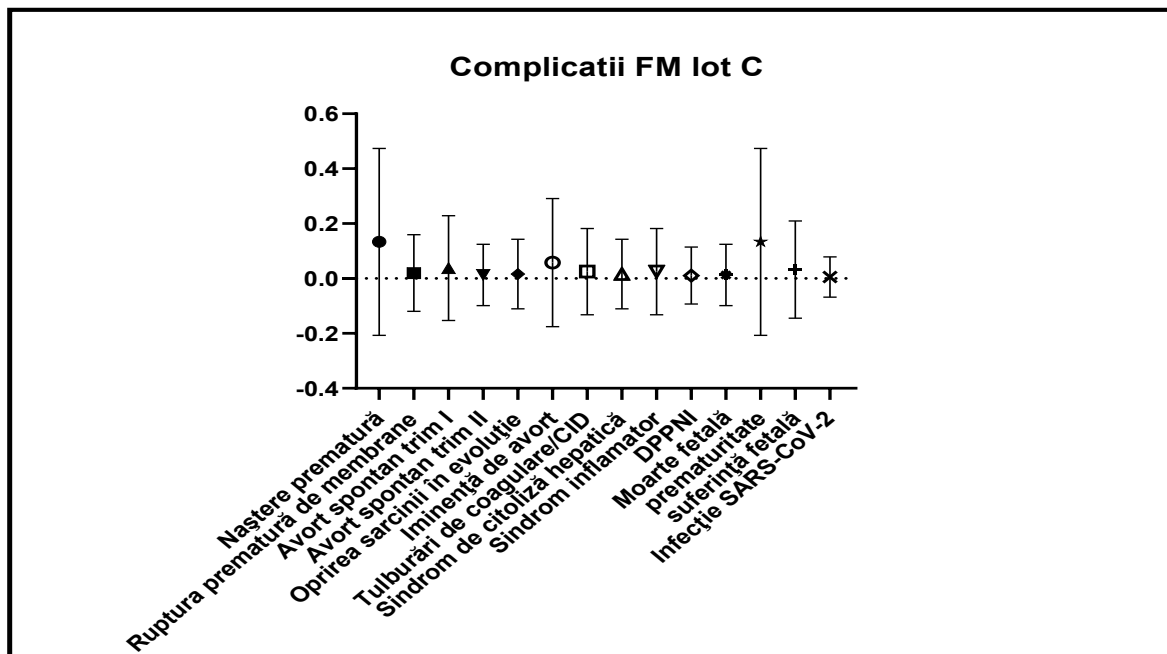


Figura VI.7-1. Analiza statistică a complicațiilor materno-fetale studiate în cadrul lotului pacientelor cu infecție SARS-CoV-2

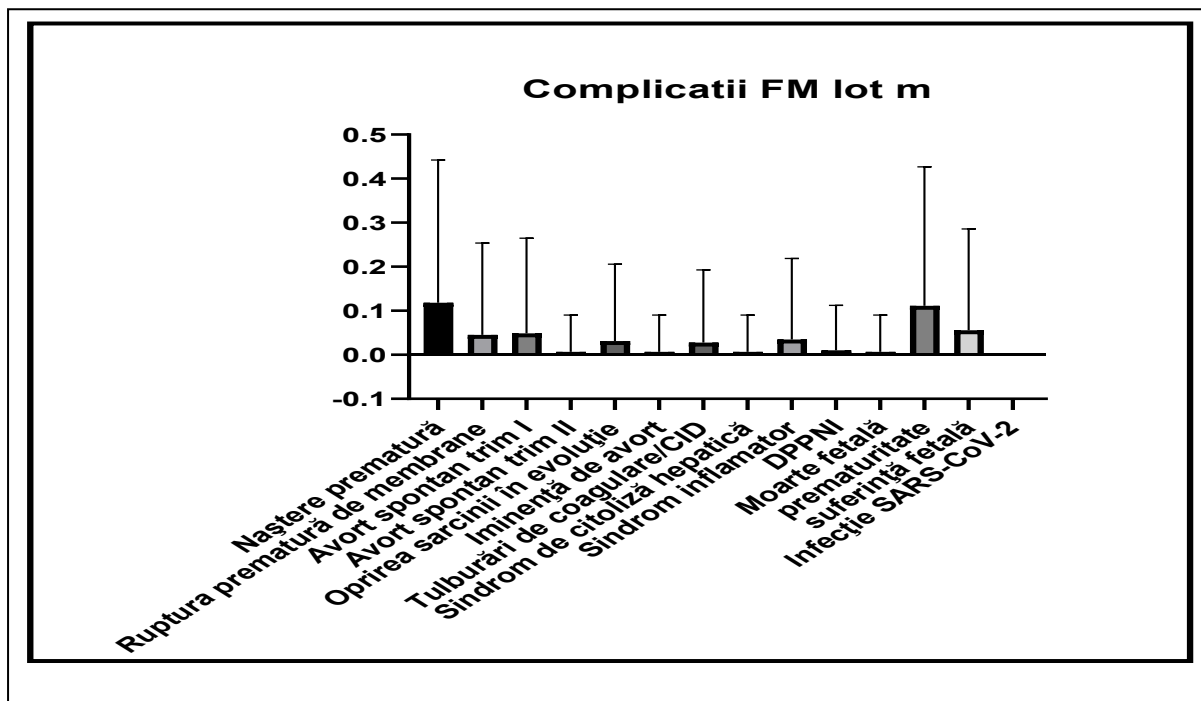


Figura VI.7-2. Analiza statistică a complicațiilor materno-fetale studiate în cadrul lotului martor

VI.7.1. Studiu statistic comparativ al naşterii premature la pacientele internate cu şi fără infecţie SARS-CoV-2

Tabel VI-11. Distribuţia pacienţilor din lotul de studiu în funcţie de tipul naşterii, prematură sau la termen

	Naştere prematură	Naştere la termen
Lot Martor	11,85%	88,15%
Lot Covid	13,33%	86,67%

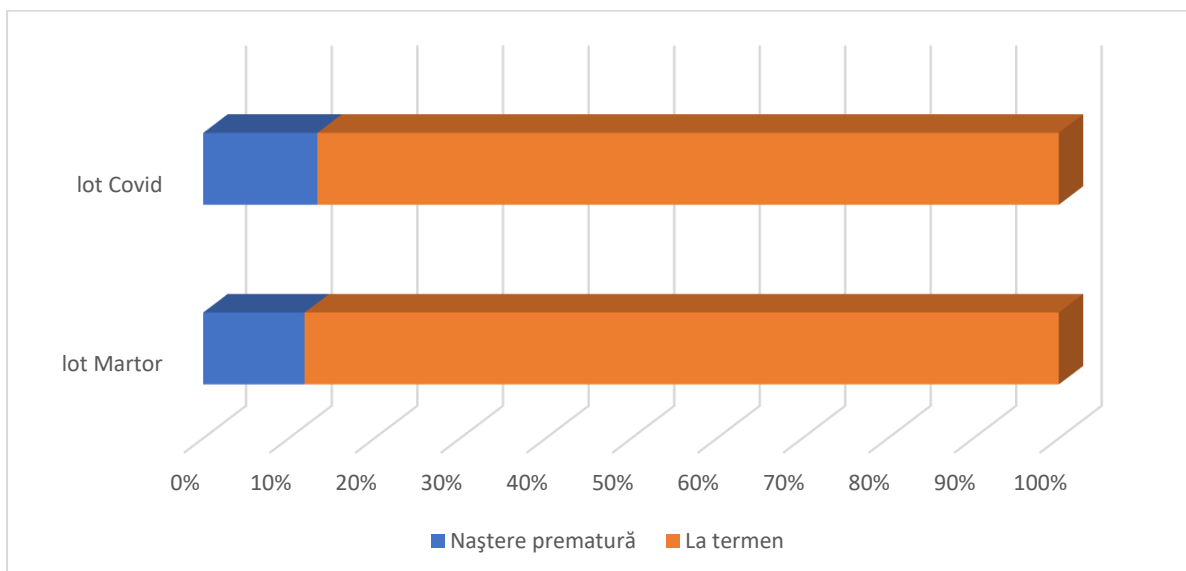


Figura VI.7-3. Structura lotului de studiu în funcţie de tipul naşterii, prematură sau la termen

Tabel VI-12. Analiza statistică comparativă a pacienţilor cu şi fără infecţie SARS-CoV-2 în funcţie de momentul naşterii

Table Analyzed	Naştere prematură RR
P value and statistical significance	
Test	Fisher's exact test
P value	0.5876
P value summary	ns
One- or two-sided	Two-sided

Statistically significant (P < 0.05)?	No	
Effect size	Value	95% CI
Relative Risk	0.8885	0,6068 to 1,292
Reciprocal of relative risk	1.125	0,7739 to 1,648
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.7.2. Studiu statistic comparativ al pacientelor în funcție de momentul ruperii membranelor, cu și fără infecție SARS-CoV-2

Tabel VI-13. Distribuția pacientelor din lotul de studiu în funcție momentul ruperii membranelor

	Membrane rupte prematur	Fără membrane rupte prematur
Lot Martor	13	274
Lot Covid	11	544

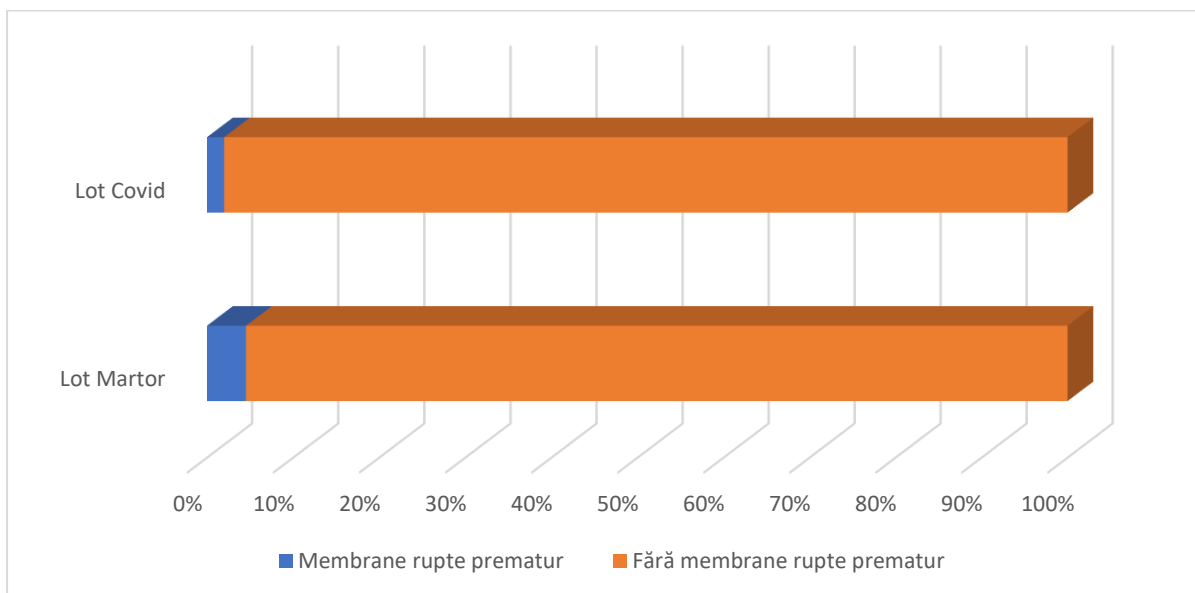


Figura VI-1. Structura lotului de studiu în funcție de momentul ruperii membranelor

Tabel VI-14. Analiza statistică comparativă a pacienților cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de momentul ruperii membranelor

Table Analyzed	Ruptura prematură de membrane	
P value and statistical significance		
Test	Fisher's exact test	
P value	0.0476	
P value summary	*	
One- or two-sided	Two-sided	
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes	
Effect size	Value 95% CI	
Relative Risk	2.285	1,056 to 4,936
Reciprocal of relative risk	0.4376	0,2026 to 0,9469
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.7.3. Studiu statistic comparativ al pacienților ce au suferit un avort spontan în trimestrul I, cu și fără infecție SARS-CoV-2

Tabel VI-15. Distribuția pacienților din loturile de studiu în funcție de avortul spontan

	Avort spontan	Fără Avort spontan
Lot Martor	14	273
Lot Covid	21	534

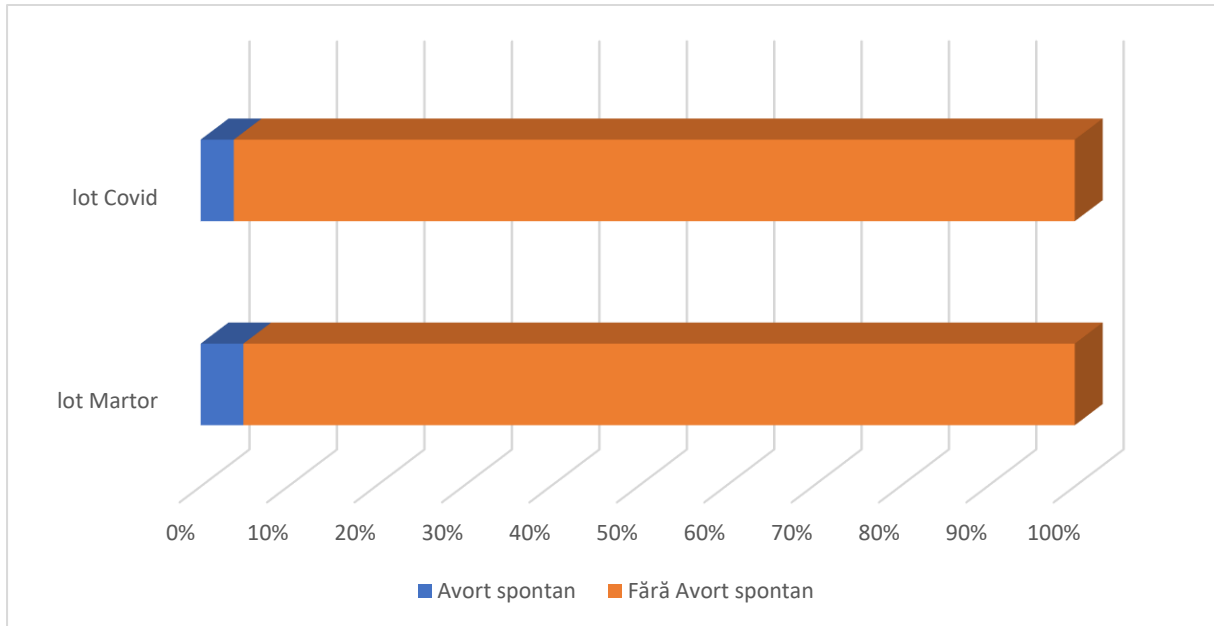


Figura VI-2. Structura lotului de studiu în funcție de prezența avortului spontan din trimestrul I

Tabel VI-16. Analiza statistică comparativă a pacienților cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de prezența avortului de trimestru I

Table Analyzed	Avort spontan trim. I	
P value and statistical significance		
Test	Fisher's exact test	
P value	0.4691	
P value summary	ns	
One- or two-sided	Two-sided	
Statistically significant (P < 0.05)?	No	
Effect size	Value	95% CI
Relative Risk	1.289	0,6718 to 2,463
Reciprocal of relative risk	0.7757	0,4061 to 1,489
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.7.4. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate cu ameninţare de avort cu şi fără infecţie SARS-CoV-2

Tabel VI-17. Repartiţia loturilor de studiu în funcţie de prezenţa ameninţării de avort

	Cu ameninţare de avort	Fără ameninţare de avort
Lot Martor	2	285
Lot Covid	32	523

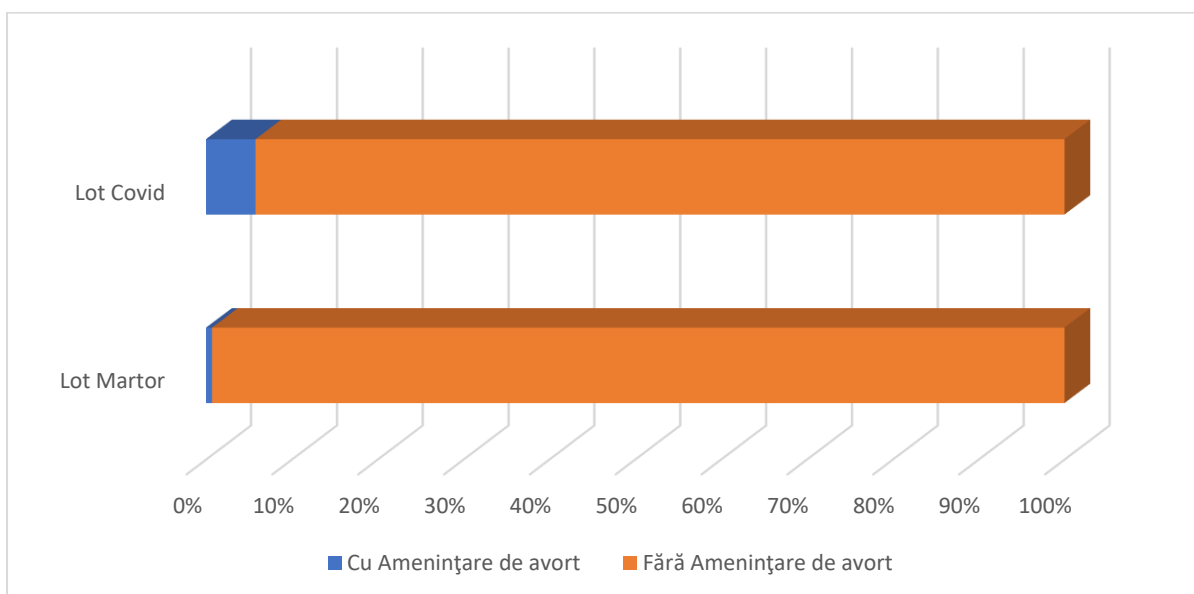


Figura VI-3. Repartiţia loturilor de studiu în funcţie de prezenţa ameninţării de avort

Tabel VI-18. Analiza statistică comparativă a pacientelor din loturile de studiu în funcţie de ameninţarea de avort

Table Analyzed	Ameninţare de avort
P value and statistical significance	
Test	Fisher's exact test
P value	0.0001
P value summary	***
One- or two-sided	Two-sided

Statistically significant (P < 0.05)?	Yes	
Effect size	Value	95% CI
Relative Risk	0.1209	0,03211 to 0,4500
Reciprocal of relative risk	8.274	2,222 to 31,14
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.7.5. Studiu statistic comparativ al pacienților internate în funcție de apariția tulburărilor de coagulare

Tabel VI-19. Repartiția loturilor de studiu în funcție de prezența tulburărilor de coagulare

	Cu tulburări de coagulare	Fără tulburări de coagulare
Lot Martor	8	279
Lot Covid	14	541

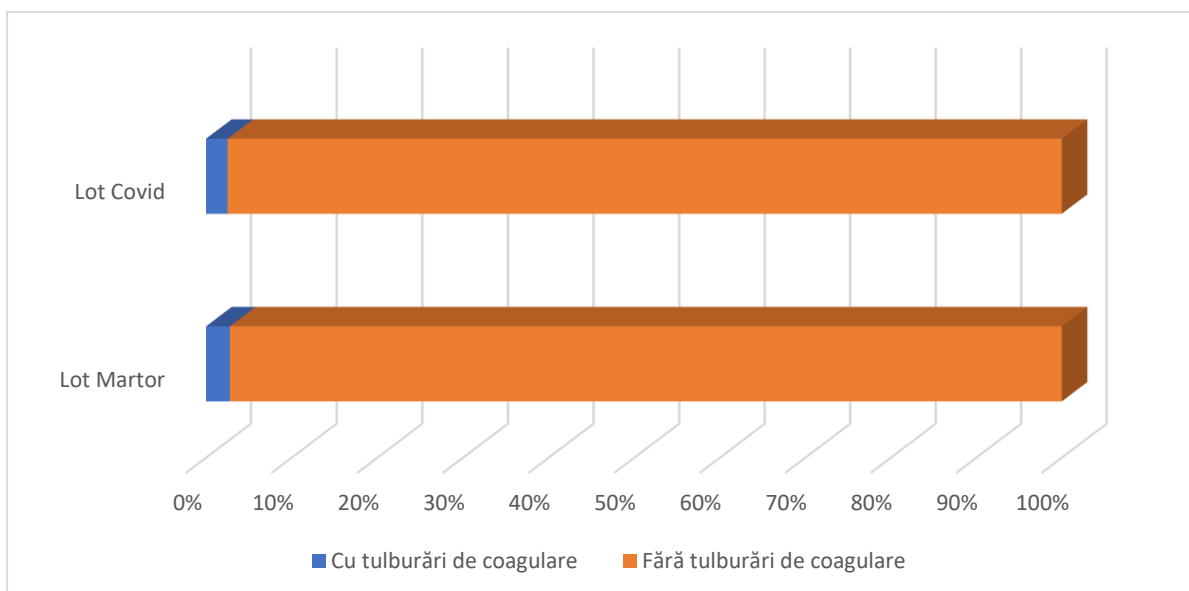


Figura VI-4. Structura loturilor de studiu în funcție de prezența tulburărilor de coagulare

Tabel VI-20 Analiza statistică comparativă a pacienților cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de apariția tulburărilor de coagulare

Table Analyzed	Tulburări de coagulare	
P value and statistical significance		
Test	Fisher's exact test	
P value	0.8223	
P value summary	ns	
One- or two-sided	Two-sided	
Statistically significant (P < 0.05)?	No	
Effect size	Value	95% CI
Relative Risk	1.105	0,4795 to 2,534
Reciprocal of relative risk	0.905	0,3947 to 2,086
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.8. Analiză statistică comparativă privind complicațiile fetale apărute la feții pacientelor cu sau fără Infecție Sars-Cov 2, internate în perioada 01.01.2020-08.03.2022 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea"

VI.8.1. Studiu statistic comparativ al pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2, în funcție de moartea fetală

Tabel VI-21. Repartiția loturilor de studiu în funcție de apariția morții fetale

	Moarte fetală	Fără moarte fetală
Lot Martor	2	285
Lot Covid	7	548

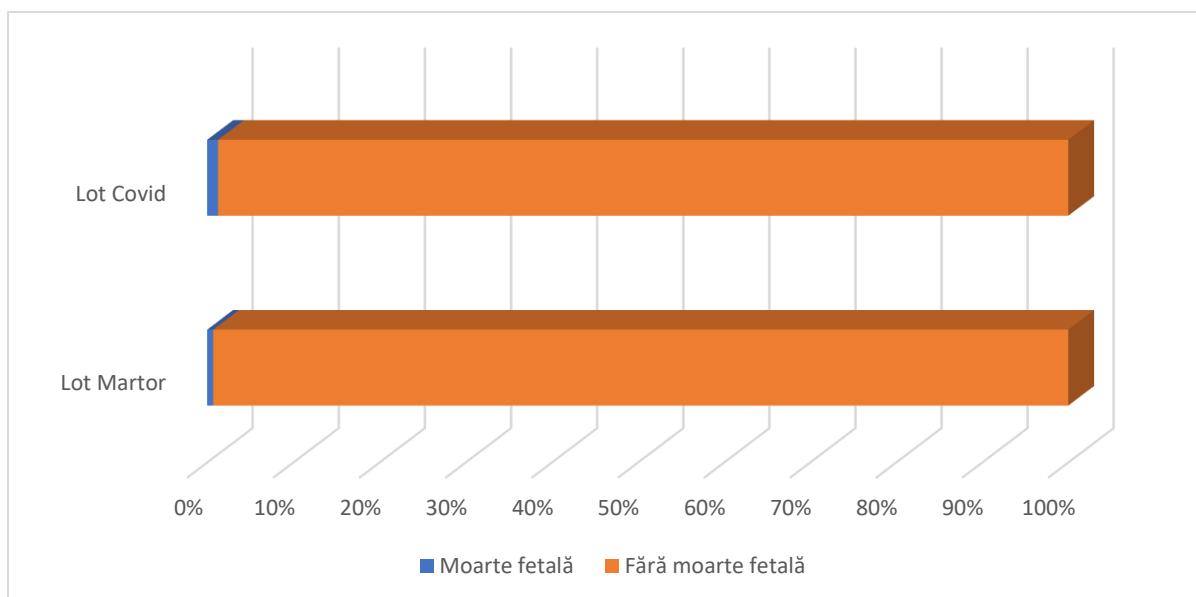


Figura VI-5. Structura loturilor de studiu în funcție de apariția morții fetale

Tabel VI-22. Analiza statistică comparativă a pacienților cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de apariția morții fetale

Table Analyzed	Moarte fetală	
P value and statistical significance		
Test	Fisher's exact test	
P value	0.7257	
P value summary	ns	
One- or two-sided	Two-sided	
Statistically significant (P < 0.05)?	No	
Effect size	Value	95% CI
Relative Risk	0.5525	0,1309 to 2,317
Reciprocal of relative risk	1.81	0,4315 to 7,639
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.8.2. Studiu statistic comparativ al nou-născuţilor pacientelor internate cu și fără infecție SARS-CoV-2, în funcție de momentul nașterii

Tabel VI-23. Repartiția nou-născuților pacientelor din loturile de studiu în funcție de momentul nașterii

	Prematuri	La termen
Lot Martor	32	255
Lot Covid	74	481

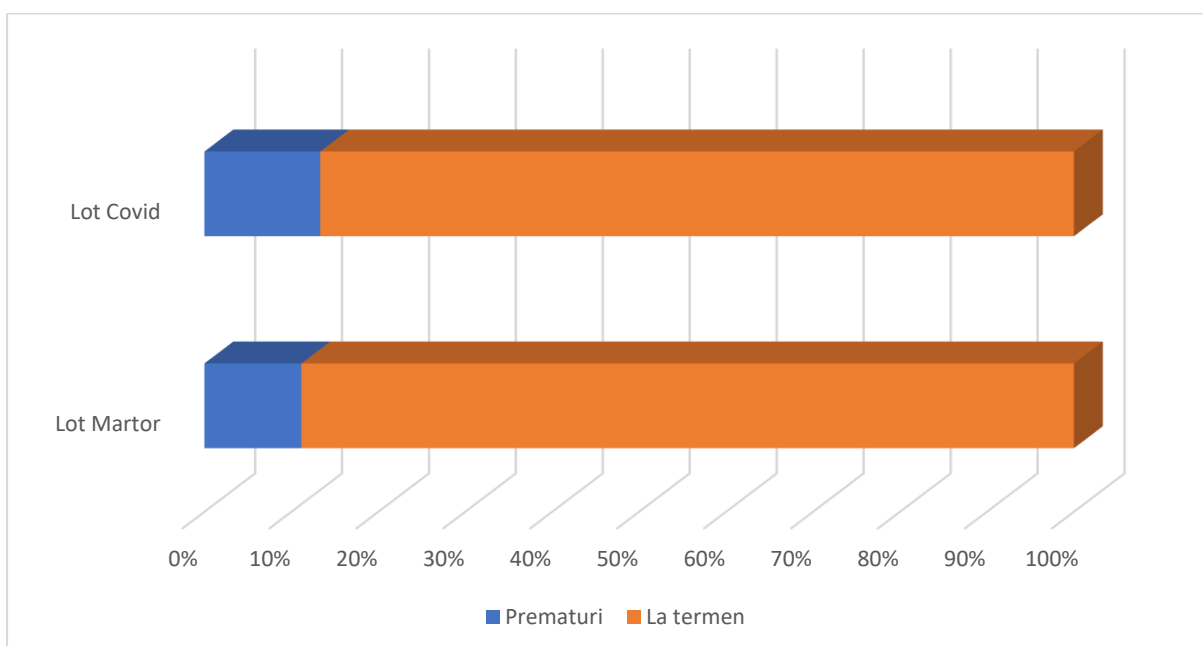


Figura VI-6. Structura nou-născuților pacientelor din loturile de studiu în funcție de momentul nașterii

Tabel VI-24. Analiza statistică comparativă a nou-născuților pacientelor cu și fără infecție SARS-CoV-2 în funcție de momentul nașterii

Table Analyzed	Prematuritate
P value and statistical significance	
Test	Fisher's exact test
P value	0.383
P value summary	ns

One- or two-sided	Two-sided	
Statistically significant (P < 0.05)?	No	
Effect size	Value	95% CI
Relative Risk	0.8362	0,5660 to 1,227
Reciprocal of relative risk	1.196	0,8151 to 1,767
Methods used to compute CIs		
Relative Risk	Koopman asymptotic score	

VI.9. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diversilor factori cauzali (inclusiv infecția SARS-CoV-2) în apariția complicațiilor materno-fetale la lotul studiat

VI.9.1. Regresie multivariabilă explicativă referitoare la ponderea diferșilor factori cauzali în apariția nașterii premature

Tabel VI-25. Regresia multivariabilă explicativă referitoare la ponderea factorilor cauzali în apariția nașterii premature

Analysis of Variance	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
D1 Vârsta sub 19	0.01808	1	0.01808	F (1, 664) = 0,2021	P=0,6532
D2 Vârsta peste 35	0.01123	1	0.01123	F (1, 664) = 0,1255	P=0,7233
Paritate	0.01632	1	0.01632	F (1, 664) = 0,1825	P=0,6694
D1 Comorbidități obstetricale	0.1022	1	0.1022	F (1, 664) = 1,143	P=0,2855
D2 Comorbidități cardiovasculare	0.2439	1	0.2439	F (1, 664) = 2,727	P=0,0991
D3 Comorbidități infecțioase	0.1351	1	0.1351	F (1, 664) = 1,511	P=0,2195
D4 Comorbidități metabolice	0.2353	1	0.2353	F (1, 664) = 2,631	P=0,1053

Greutate fat (1> 2500g,0 <2500 g)	28.75	1	28.75	F (1, 664) = 321,4	P<0,0001
Tipul naşterii	0.2125	1	0.2125	F (1, 664) = 2,376	P=0,1237
Fumatoare (da/nu)	0.02783	1	0.02783	F (1, 664) = 0,3112	P=0,5771
Prezenţa COVID	0.004538	1	0.004538	F (1, 664) = 0,05073	P=0,8219
Residual	59.39	664	0.08945		
Total	90.06	675			

Tabel VI-26. Parametri β estimaţi referitori la ponderea factorilor cauzali în apariţia naşterii premature

Parameter estimates	Variable	Estimate	Standard error	95% CI (asymptotic)	t	P value	P value summary
	Intercept	0.6326	0.04273	0,5487 to 0,7165	14.8	<0,0001	****
β_1	D1 Vârsta sub 19	-0.01653	0.03677	-0,08873 to 0,05567	0.4496	0.6532	ns
β_2	D2 Vârsta peste 35	0.0121	0.03416	-0,05497 to 0,07917	0.3543	0.7233	ns
β_3	Paritate	0.01079	0.02526	-0,03881 to 0,06039	0.4272	0.6694	ns
β_4	D1 Comorbidităţi obstetricale	-0.03556	0.03327	-0,1009 to 0,02976	1.069	0.2855	ns
β_5	D2 Comorbidităţi cardiovasculare	0.07456	0.04515	-0,01409 to 0,1632	1.651	0.0991	ns
β_6	D3 Comorbidităţi infecţioase	0.08289	0.06744	-0,04953 to 0,2153	1.229	0.2195	ns
β_7	D4 Comorbidităţi metabolice	0.1328	0.08185	-0,02795 to 0,2935	1.622	0.1053	ns

β8	Greutate fat (1> 2500g,0 <2500 g)	-0.5877	0.03278	-0,6521 to - 0,5234	17.93	<0,0001	****
β9	Tipul naşterii	0.04533	0.02941	-0,01242 to 0,1031	1.541	0.1237	ns
β10	Fumatoare (da/nu)	-0.01387	0.02487	-0,06270 to 0,03495	0.5578	0.5771	ns
β11	Prezenţa COVID	0.005529	0.02455	-0,04267 to 0,05373	0.2252	0.8219	ns

Tabel VI-27. Determinarea multicolarităţii referitoare la ponderea factorilor cauzali în apariţia naşterii premature

Multicollinearity	Variable	VIF	R2 with other variables
β0	Intercept		
β1	D1 Vârsta sub 19	1.066	0.06211
β2	D2 Vârsta peste 35	1.065	0.06106
β3	Paritate	1.178	0.1512
β4	D1 Comorbidităţi obstetricale	1.668	0.4005
β5	D2 Comorbidităţi cardiovasculare	1.132	0.1169
β6	D3 Comorbidităţi infecţioase	1.035	0.03358
β7	D4 Comorbidităţi metabolice	1.027	0.0261
β8	Greutate fat (1> 2500g,0 <2500 g)	1.024	0.02334



β_9	Tipul naşterii	1.619	0.3824	
β_{10}	Fumatoare (da/nu)	1.038	0.03627	
β_{11}	Prezenţa COVID	1.075	0.06959	
Normality of Residuals	Statistics	P value	Passed normality test (alpha=0,05)?	P value summary
Anderson-Darling (A2*)	93.06	<0,0001	No	****
D'Agostino-Pearson omnibus (K2)	191.1	<0,0001	No	****
Shapiro-Wilk (W)	0.7009	<0,0001	No	****
Kolmogorov-Smirnov (distance)	0.3582	<0,0001	No	****

VI.10. Evaluarea calităţii vieţii post infecţie SARS-CoV-2 a gravidelor internate în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Dr.I.A.Sbârcea” pe perioada studiului

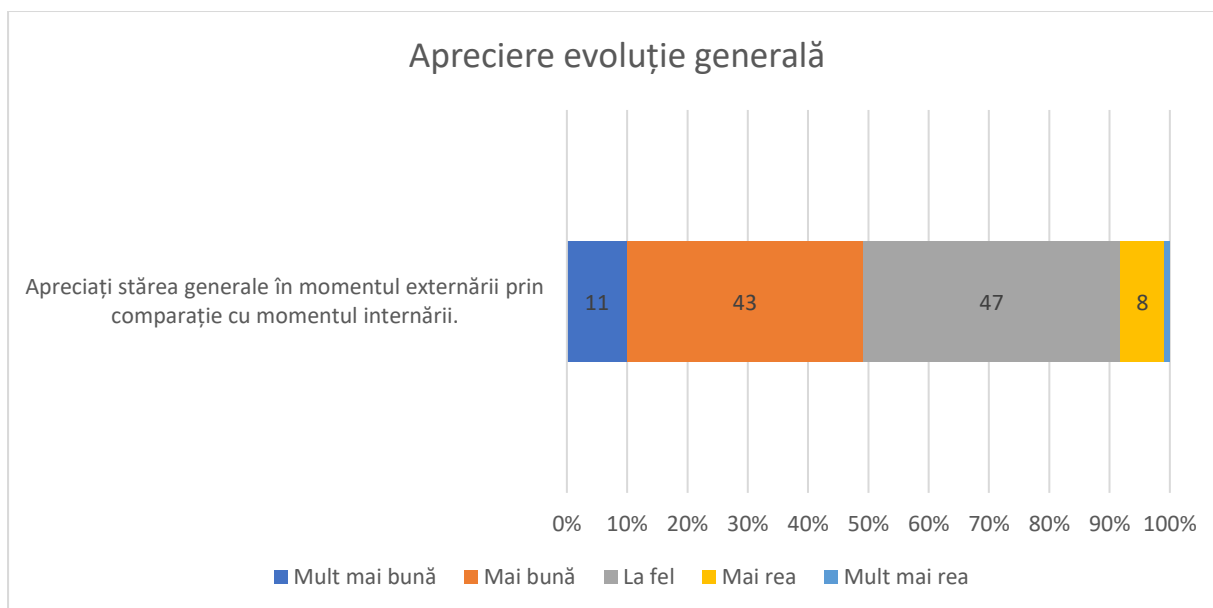


Figura VI-7. Structura lotului de studiu în funcție de aprecierea evoluției generale pe parcursul internării

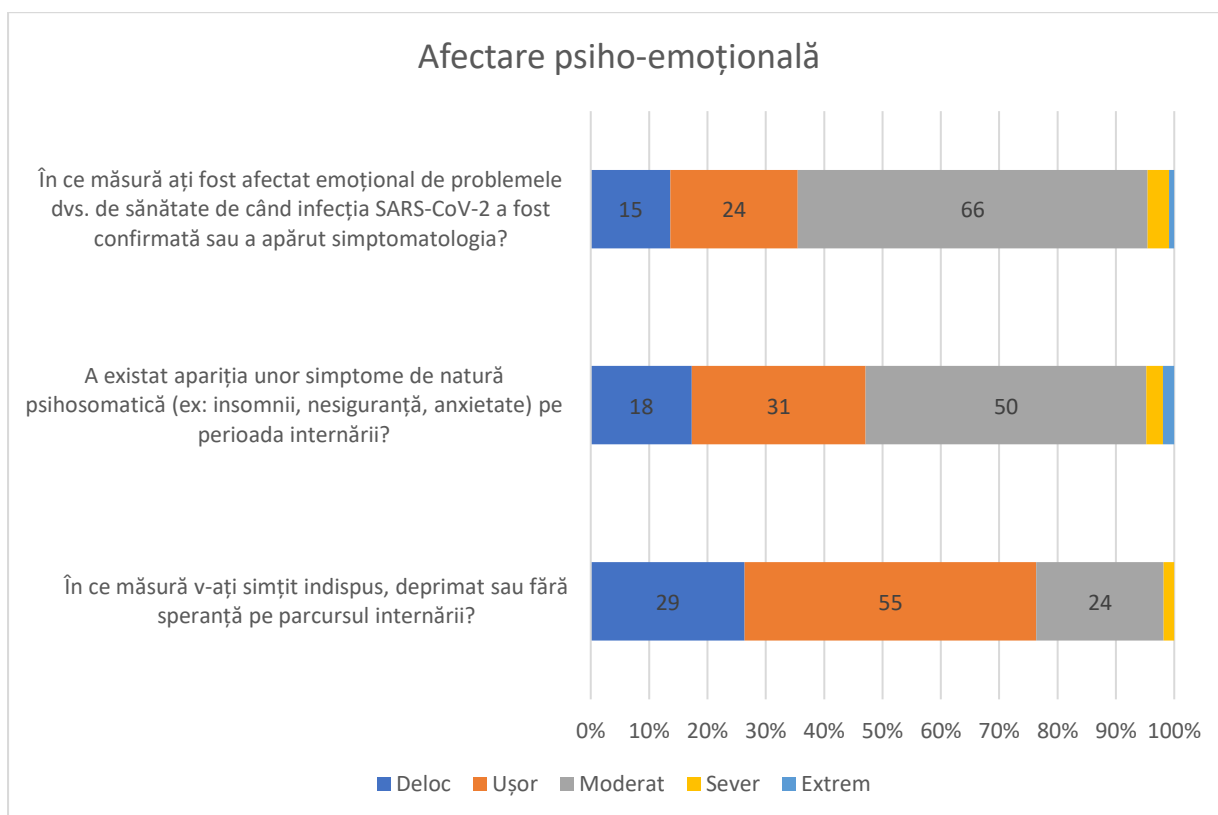


Figura VI-8. Structura lotului de studiu în funcție de aprecierea afectării psiho-emoționale

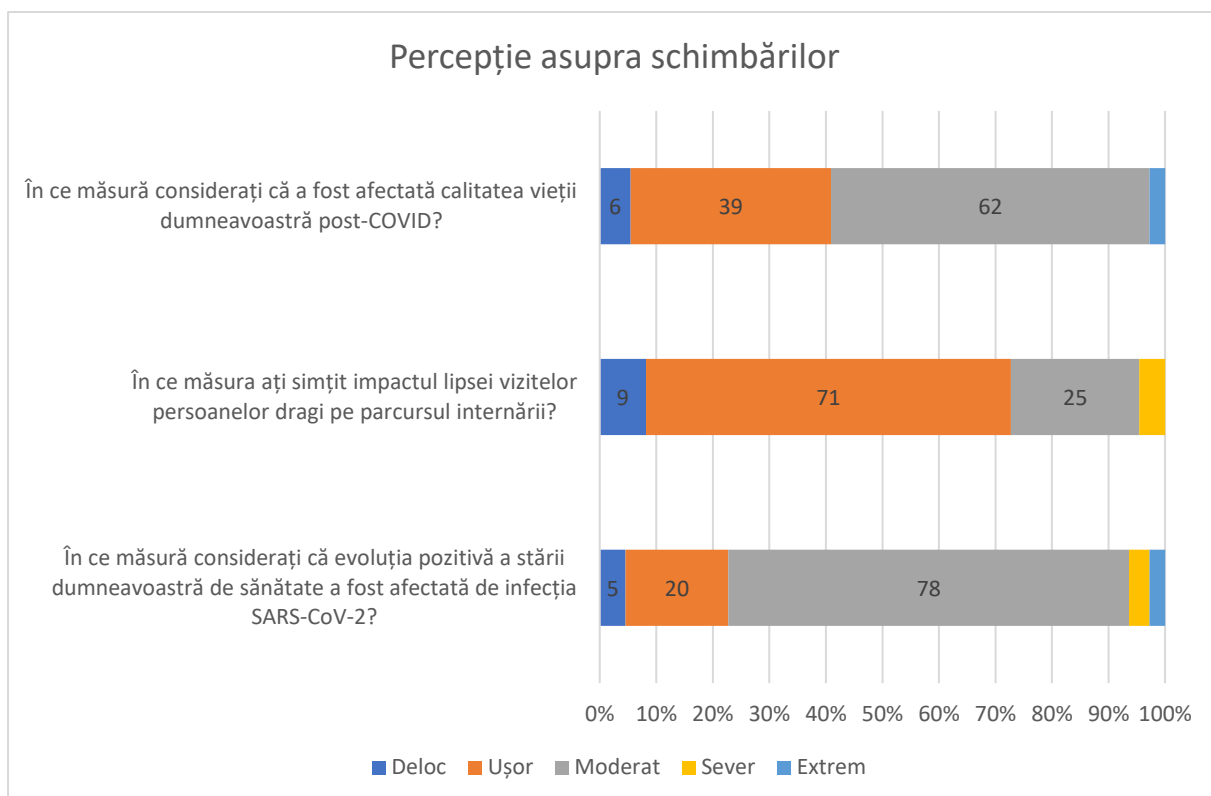


Figura VI-9. Structura lotului de studiu în funcție de aprecierea percepției asupra schimbării calității vieții

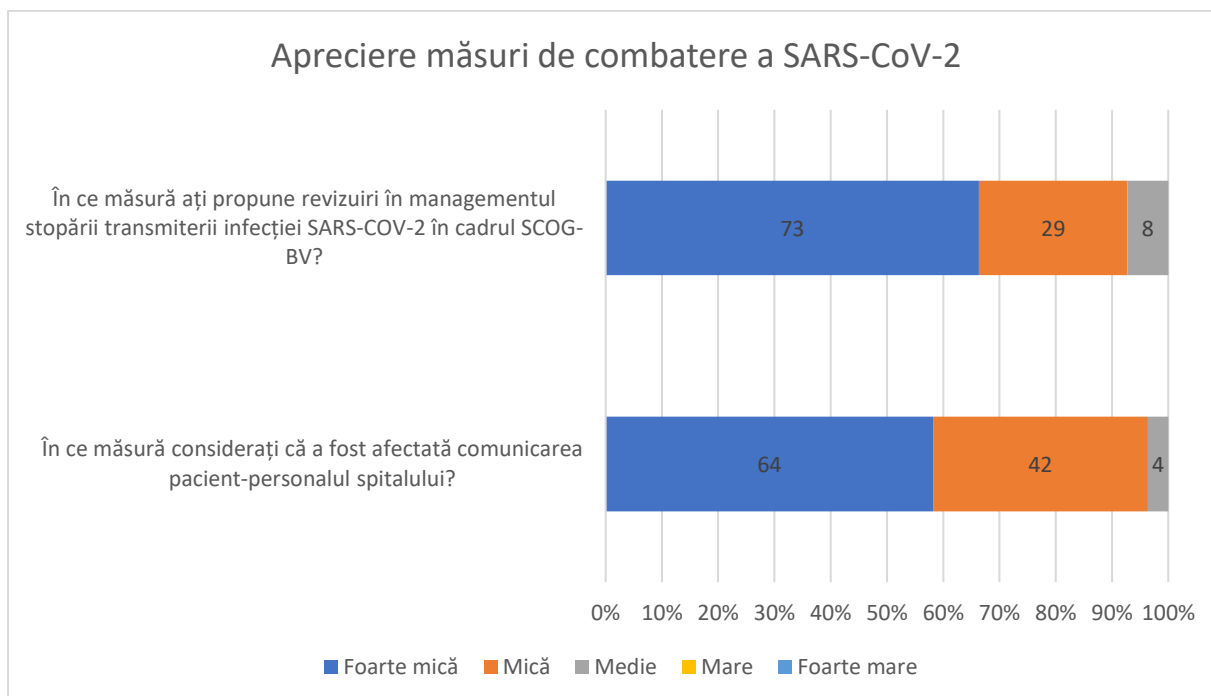


Figura VI-10. Structura lotului de studiu în funcție de aprecierea măsurilor de combatere a infecției SARS-CoV-2 și a afectării relației medic-pacient

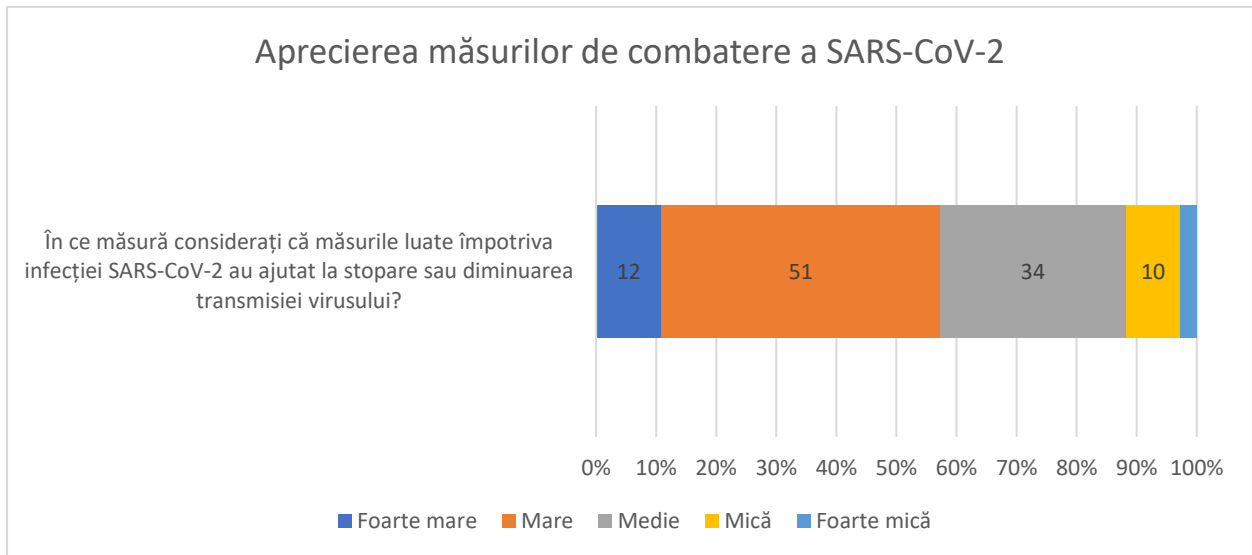


Figura VI-11. Structura lotului de studiu în funcție de aprecierea măsurilor de combatere a infecției SARS-CoV-2

Capitolul VII. DISCUȚII

Femeile însărcinate au o susceptibilitate mai mare la agenții patogeni respiratori datorită modificărilor adaptative anatomice și fiziologice ale sistemului respirator care apar în timpul sarcinii, iar aceste infecții virale pot induce complicații ale sarcinii.

De când au apărut primele rapoartări de pneumonie de cauză necunoscut de la Wuhan, în decembrie 2019 și identificarea ulterioară a agentului etiologic ca un nou coronavirus numit acum SARS-CoV-2, au existat peste 180 de milioane de cazuri de boală cu coronavirus (COVID-19) și peste 4 milioane de decese atribuibile la nivel global. România a suportat o proporție semnificativă din povara globală a COVID-19, cu aproape 3 milioane de cazuri cumulate. (Geo-spatial, 2022)

În ceea ce privește incidența cazurilor, în cercetarea actuală s-a respectat trendul ascendend sau descendent a numărului de cazuri corespunzător regiunii noastre, astfel încât în 2020 cele mai multe cazuri s-au înregistrat în luna noiembrie (49 pacienți obstetricale), iar în 2021 în luna octombrie (55 pacienți obstetricale).

Răspândirea infecției COVID-19 s-a produs cu repeziciune, atât în mediile urbane, cât și rurale, astfel 52,79% dintre pacienți au provenit din mediul urban, iar 47,21% au provenit din mediul rural. Astfel nu a existat o predilecție în răspândirea virusului, gravidele din ambele medii fiind la fel afectate.

Pe măsură ce înțelegerea infecției cu SARS-CoV-2 s-a dezvoltat, au fost ridicate preocupări cu privire la efectul COVID-19 în sarcină. Experiența anterioară limitată cu SARS-CoV-1 și MERS-CoV a arătat un risc crescut de rezultate adverse ale sarcinii, inclusiv naștere prematură, amenințare de avort și deces perinatal. (Daniele Di Mascio et al., 2020) Asocierea COVID-19 cu un fenotip nefavorabil al celulelor CD4+ T a stârnit îngrijorări cu privire la implantarea și placentarea și posibilitatea de restricție ulterioară a creșterii fetale, de oprire a sarcinii din evoluție, de avort spontan și alte consecințe ale disfuncției placentare. COVID-19 este, de asemenea, asociat cu o stare protrombotică profundă și, în special, cu formarea de trombi imunogeni în microvascularizație. (Abou-Ismael et al., 2020) Acest lucru nu numai că crește riscul de tromboembolism venos, dar a fost raportat de unii investigatori că duce la rate ridicate de malperfuzie vasculară fetală și maternă placentară, deși un studiu controlat ulterior al patologiei placentare nu a arătat niciun model specific de caracteristici patologice asociate cu COVID-19. SARS-CoV-2 realizează intrarea în celule prin legarea la receptorul ACE2 care este exprimat în sincitiotrofoblast și citotrofoblast și, ca atare, oferă un mecanism plauzibil pentru infecția placentară și transmiterea verticală la făt. (Valdés et al., 2006b)

Toate aceste ipoteze s-au materializat în această lucrare, încercând să stabilească care dintre complicații au avut un impact mai mare asupra pacienților obstetricale internate în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" în perioada pandemiei.

Un studiu realizat în Anglia de către Wilkinson și colaboratorii (Wilkinson et al., 2022) și-a propus să descrie efectul pandemiei de COVID-19 asupra complicațiilor sarcinii la nivel de populație într-o cohortă multiethnică din Anglia. De asemenea, a examinat efectul infecției confirmate cu COVID-19 asupra rezultatelor sarcinii, în comparație cu un lot martor. Dintre rezultatele obținute, este de menționat că 3.215 (7,4%) bebeluși s-au născut înainte de 37 de săptămâni și 1.030 (2,4%)

înainte de 34 de săptămâni. Nu a existat o modificare semnificativă a riscului de naștere prematură la mai puțin de 37 de săptămâni (OR 1,00, 95% CI 0,91–1,10, $p = 0,93$) sau la mai puțin de 34 de săptămâni (OR 1,00, 95% CI 0,85–1,18, $p = 0,93$) în epoca COVID în comparație cu epoca pre-COVID.

În cadrul cercetării efectuate la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" s-a observat că riscul de naștere prematură nu a fost semnificativ mai mare față de lotul martor, astfel 11,85% din parturiente au născut prematur, față de 13,33% care au născut înainte de 37 săptămâni (95% CI 0,60–1,29, $p=0,58$).

Rata generală a operațiilor de cezariană a fost de 29,0%, în studiul efectuat de către Wilkinson et al. A existat o creștere constantă a ratei de operație cezariană de-a lungul timpului, cu o creștere medie de 1,6% pe an calendaristic. Ajustând pentru această creștere de-a lungul timpului, riscul de operație cezariană a rămas semnificativ mai mare în perioada COVID (SAU 1.11, 95). % CI 1,03–1,19, $p = 0,006$).

În cercetarea actuală s-a putut observa o rată mai mare de operații cezariene 57% în lotul pacientelor cu Infecție SARS-CoV-2 față de lotul martor care a înregistrat 52% nașteri prin operație cezariană ($p=0,17$). Printre indicațiile de a efectua operația cezariană s-a numărat și infecția SARS-CoV-2 (7%), pentru a îmbunătăți statutul matern în contextul unei forme severe. Alte indicații dintre cele studiate, cu pondere mare în lotul pacientelor cu infecție COVID au fost uterul cicatricial (38%), suferința fetală (21%), prezentația pelviană la primipară (12%) și disproporțiile fetopelvine (8%). Este de menționat că suferința fetală a avut o pondere mai mare în cadrul lotului infecție COVID, față de lotul martor (8%). Această diferență se poate datora mecanismelor fiziopatologice ale infecției SARS-CoV-2 implicate în afectarea placentară. Deoarece placenta oferă suport pentru creșterea fetală, histopatologia sa poate ajuta la explicarea cauzei care stau la baza suferinței fetale cronice și acute și a prognosticului fetal. În condițiile ischemice materne, cum ar fi cele observate în infecția cu COVID-19, arterele spirale și vasele terminale pot să nu se dilate în mod normal și să nu se extindă în decidua. În consecință, există o perfuzie incompletă a spațiului intervilos care duce la afectarea vilozității și o posibilă suferință fetală. (Jafari et al., 2021)

În lucrarea lor Wilkinson și colaboratorii s-au înregistrat 116 decese neonatale și 179 de născuți morți (0,26% și respectiv 0,41%). Nu a existat o schimbare semnificativă a riscului de naștere de feț morți (OR 0,78, 95% CI 0,51–1,20, $p = 0,26$) sau deces neonatal (OR 0,89, 95% CI 0,54–1,47, $p = 0,64$) în epoca COVID față de era pre-COVID. (Wilkinson et al., 2022)

În studiul efectuat în cadrul Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" s-au înregistrat rezultate similare în ceea ce privește moartea fetală, respectiv 0,70% pentru lotul martor și 1,26% pentru gravidele cu infecție SARS-CoV-2 (RR 0,55, 95% CI 0,13–2,31, $p=0,72$).

Asocierea dintre infecția SARS-CoV-2 în prima jumătate a sarcinii și pierderea sarcinii este încă necunoscută. Infecțiile cu alte coronavirusuri, cum ar fi coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS-CoV) și coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), par să crească riscul de avort spontan.

Rata generală a avorturilor spontane înainte de 20 de săptămâni de gestație variază de la 10% la 26% ("ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss," 2018) rata crescând odată cu vârsta femeii, ajungând la aproximativ 53% la femeile cu vârsta de 45 de ani și peste. În studii

efectuat de Cavalcante și colaboratorii (Cavalcante et al., 2021), proporția de avort spontan (<22 de săptămâni) la femeile însărcinate cu COVID-19 a fost de 15,3 % (95 % CI 10,95–20,59) și 23,1 % (95 % CI 13,17–34,95) utilizând modele cu efecte fixe și respectiv, aleatorii. Astfel, rata avorturilor spontane a cazurilor de COVID-19 pare să fie în intervalul populației gravide normale.

Impactul mediului pandemic asupra ratei avorturilor spontane la două cohorte de femei însărcinate a fost studiat la Montreal, Quebec, Canada, în două momente diferite. A fost realizat un studiu de cohortă retrospectiv pentru a compara rata avorturilor spontane a tuturor femeilor asimptomatice (fără efectuarea unui screening universal) în primul trimestru în timpul perioadei de studiu (n = 113, 13 martie până la 6 mai 2020) cu cea a lotului de control (n = 172, de la 1 martie până la 17 mai 2019). Nu a existat nicio diferență semnificativă în numărul total de pierderi de sarcină (22,1 % vs. 16,9 %, p = 0,32) sau în fiecare tip de avort spontan. (Rotszhenker-Olshinka et al., 2021)

În cadrul acestei cercetări s-au identificat date concordante cu literatura de specialitate, astfel în trimestrul I de sarcină s-au înregistrat 3,78% cazuri de avort spontan în lotul cu infecție Covid și 4,88 % în cadrul lotului martor (95% CI 0,67-2,46, p=0,46). În ceea ce privește avortul din trimestrul II de sarcină s-a înregistrat o diferență nesemnificativă (1,26% în lotul cu SARS-CoV-2 versus 0,70 în lotul martor, p=0,72).

Interesant este că prezența simptomelor în timpul fazei acute a COVID-19, încărcătura virală plasmatică, severitatea bolii și prezența factorilor de risc obstetricali par să crească riscul de avort spontan la gravidele infectate cu SARS-CoV-2.

În ceea ce privește oprirea sarcinii în evoluție în trimestrul I și II nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două loturi de studiu, astfel în lotul gravidelor cu Infecție SARS-CoV-2 acest eveniment s-a produs în 1,62 din cazuri, pe când în lotul martor la 3,14% din paciente (p=0,20).

De menționat că în perioada studiului au fost internate pentru amenințare de avort 1,62% paciente Covid pozitive și 3,14% paciente fără infecție Covid (p=0,0001), acestea prezentând simptome cum ar fi metroragia sau durerile pelviabdominale. Managementul acestor sarcini a inclus tratament progestativ, completat cu tratament anticoagulant (Heparină cu greutate moleculară mică) la pacientele cu infecție COVID.

Studiile sugerează că, complicațiile hematologice sunt observate mai frecvent la gravidele cu infecție cu COVID-19 (1,26%) decât la gravidele fără (0,45%) și susțin sfatul actual al RCOG care recomandă ca toate gravidele internate cu COVID confirmat sau suspectat să primească profilactic heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), cu excepția cazului în care nașterea este așteptată în mai puțin de 12 ore și continuă acest lucru timp de 10 zile după externare. (Servante et al., 2021)

Există studii conform cărora, COVID-19 crește potențialul protrombotic în sarcină. Trombocitopenie, hipofibrinogenemie, timp de protrombină prelungit, timp prelungit de tromboplastină parțial activată, o creștere a nivelului de fibrinogen și a D-dimerilor pot însoți atât infecția cu SARS-CoV-2, cât și sindromul de coagulare intravasculară diseminată. Cu toate acestea, în sindromul CID nivelul de D-dimeri depășește semnificativ valorile normale. (Skalska-Świstek et al., 2022).

În ceea ce privește apariția tulburărilor de coagulare la pacientele internate la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" în perioada pandemiei s-a observat apariția

modificărilor în parametrii coagulării studiate la 2,79% la pacientele cu infecție SARS-CoV-2 prezentă și la 2,52% la pacientele din lotul martor (RR 1,10, 95% CI 0,47-2,53, $p=0,82$).

Observații asemănătoare s-au remarcat și în studiul efectuat de către Khryshchanovich și colaboratorii care au concluzionat că majoritatea parametrilor hematologici studiați au fost aproape identice atât în lotul pacientelor Covid pozitive, cât și în lotul martor. În același timp, la pacienți cu COVID-19 simptomatic, nivelurile de D-dimer și PCR a fost de aproximativ 2,5, respectiv de 6 ori mai mare, comparativ cu femeile însărcinate fără SARS-CoV-2. (Khryshchanovich VY, 2021)

În ceea ce privește transmiterea verticală a infecției SARS-CoV-2, în cercetarea dată au rezultat 3 nou-născuți infectați la momentul nașterii, respectiv 0,54% ($p=0,55$).

Având în vedere dovezile acumulate din studiile care observă prezența ARN viral COVID-19 în numeroase surse fetale sau neonatale și serologia pozitivă, transmiterea verticală a COVID-19 este într-adevăr foarte probabilă. O revizuire sistematică a literaturii efectuată de către Kotlyar și colaboratorii sugerează că infecția maternă cu COVID-19 în al treilea trimestru pare să fie asociată cu rate scăzute de transmitere verticală (aproximativ 3,2%), fără consecințe semnificative pentru nou-născuți. (Kotlyar et al., 2021)

Am efectuat o analiză multivariabilă a anumitor factori determinanți, inclusiv infecția COVID 19, în apariția complicațiilor materno-fetale. În urma acestei analize complexe infecția SARS-CoV-2 nu a avut ponderea cea mai mare în declanșarea nașterii premature, în apariție tulburărilor de coagulare, a sindromului inflamator sau de citoliză hepatică. Alți factori infecțioși, obstetricali, cardiovasculari sau metabolici au avut un impact mai mare în apariția complicațiilor materno-fetale.

O deosebită importanță a fost acordată evaluării calității vieții pacientelor post infecție SARS-CoV-2, dar și a actului medical pe perioada pandemiei. La întrebările ce vizează managementul intern de combatere a infecției, dar și relația pacient-medic, majoritatea gravidelor au răspuns ca nu ar schimba măsurile deja stabilite, iar comunicarea cu medicul nu a avut de suferit în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea". Pe de altă parte majoritatea pacientelor internate au fost afectate psiho-emoțional de prezenta infecției SARS-CoV-2, chiar dacă forma dezvoltată nu a fost una severă.

Capitolul VIII. CONCLUZII

În urma efectuării acestei cercetări ample ce a vizat principalele complicații materno-fetale aparute în contextul infecției SARS-Cov-2 am concluzionat următoarele:

1. Infecția SARS-CoV-2 a avut un răsunet general asupra sistemului medical și asupra pacientelor obstetricale internate în perioada pandemiei.
2. Pacientele internate au avut mediul de proveniență în egală măsură din mediul rural și urban, astfel răspândirea infecției a vizat ambele medii.
3. Infecția SARS-CoV-2 nu pare să aibă un impact major în apariția complicațiilor materno-fetale studiate, neavând un impact determinant asupra acestora.
4. Conform analizei multivariabile a diferitor factori determinanți au existat alți factori de impact asupra complicațiilor materno-fetale.
5. Deși influența COVID-19 nu a avut ponderea cea mai mare în determinarea complicațiilor, rămâne un factor major în determinarea căii de naștere, iar gravidele cu infecție SARS-CoV-2 au născut preponderent prin operație cezariană.
6. Tulburările de coagulare și de citoliză hepatică aparute în contextul COVID-19 rămân un punct de reper pentru viitoare studii, în special la nivel fiziopatologic.
7. Sindromul inflamator ce apare în cadrul Infecției SARS-CoV-2 pare să aibă răsunet în formele severe, în formele asimptomatice, ușoare sau medii nu modifică statusul matern.
8. Sarcina induce o stare de hipercoagulabilitate fiziologică, de aceea, în contextul infecției COVID-19 este important să anticipăm eventualele complicații cum ar fi avortul spontan sau oprirea sarcinii din evoluție prin administrarea de anticoagulant.
9. O diferență minoră în apariția complicațiilor materno-fetale între lotul cu infecție SARS-CoV 2 și cel fără infecție se datorează unui management medical eficient, în continuă adaptare noilor schimbări și noilor provocări.

Limitele studiului

- Una dintre principalele limitări ale acestui studiu a fost că pacientele au fost urmărite în cadrul cercetării doar pe perioada internării, complicațiile dezvoltate ulterior nu au putut fi luate în considerare
- Urmărirea evoluției nou-născuților cu evidențierea altor căi de infectare cu SARS-CoV-2, cum ar fi cea prin laptele matern, nu a fost posibilă
- Detectarea infecției SARS-CoV-2 la nivelul placentei și a produșilor de concepție avortați nu a fost posibilă din punct de vedere tehnic, laboratorul fiind deja colmatat de probele tuturor pacientelor infectate



Capitolul IX. APLICABILITATEA PRACTICĂ A STUDIULUI. CONTRIBUȚII PERSONALE

Infecția SARS-CoV-2 și-a pus aparența atât în România, cât și pe plan mondial, fiind un virus care a schimbat întregul mapamond. Studiile despre acest virus efectuate pe loturi de paciente însărcinate sunt în continuă cercetare, deoarece diada mama-făt are un rol important în societatea medicală. Cercetarea efectuată în cadrul acestei teze este unică deoarece a cuprins majoritatea complicațiilor materno-fetale, pornind de la ipoteze care erau încă neclare la începerea studiului.

Soluțiile propuse în urma cercetării efectuate pe această temă:

- Realizarea unui Ghid Național care să vizeze managementul pacientelor obstetricale cu Infecție SARS-CoV-2, în funcție de trimestrul de sarcină și severitatea formei dezvoltate
- Creșterea ratei vaccinării în rândul pacientelor obstetricale, celor care sunt în curs de concepție și pacientelor care au născut
- Colaborarea constantă a obstetricianului cu medicii din Terapie Intensivă pentru a reduce procentul de nașteri premature și de operații cezariene
- Eficientizarea gestionării deșeurilor medicale care au crescut considerabil în perioada pandemiei

Contributii personale

1. Contribuții cu caracter de sinteză

În perioada cercetării am efectuat sinteze ce cuprind următoarele subiecte:

- Epidemiologia și structura noului virus COVID-19
- Metode de diagnostic ale virusului COVID-19
- Simptomele virusului COVID-19 la femeile însărcinate
- Efectul infecției SARS-CoV-2 asupra sarcinii
- Vaccinarea COVID-19 în sarcină
- Fiziopatologia placentei în interacțiunea cu infecția SARS-CoV-2
- Imunologia COVID-19 în sarcină
- Mecanisme implicate în avortul spontan și oprirea sarcinii din evoluție

2. Contribuții cu caracter științific experimental

- Studiu prospectiv de cohortă efectuat în perioada 1 ianuarie 2020 – 08 martie 2022 privind complicațiile materno-fetale aparute în contextul infecției cu virusul SARS-Cov-2

3. Valorificarea și diseminarea rezultatelor cercetării în mediul academic

- Întocmirea rapoartelor de cercetare științifică în fiecare an de-a lungul programului de cercetare



- Participarea la manifestări științifice ce au avut ca temă infecția SARS-CoV-2 în sarcină
- Finalizarea tezei de doctorat

4. Noutatea tezei de doctorat

- Studiul complicațiilor materno-fetale în contextul noului virus COVID-19, care este în continuă cercetare în lumea științifică de când a surprins tot mapamondul
- Analiza multivariabilă a diverselor potențiale cauze în apariția complicațiilor

5. Direcții viitoare de cercetare

- Continuarea studiului cu aprofundarea mecanismelor ce determină formele severe ale infecției la populația însărcinată
- Continuarea monitorizării unei cohorte de pacienți externate pentru a evalua pe termen lung posibilele complicații apărute
- Testarea placentelor și a produșilor de concepție pentru a demonstra în ce context se produce transmiterea pe verticală a infecției.

Bibliografie Selectivă

- ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. (2018). *Obstet Gynecol*, 132(5), e197-e207. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002899>
- Adachi, D., Johnson, G., Draker, R., Ayers, M., Mazzulli, T., Talbot, P. J., & Tellier, R. (2004). Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J Virol Methods*, 122(1), 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.07.008>
- Afshar, Y., Gaw, S. L., Flaherman, V. J., Chambers, B. D., Krakow, D., Berghella, V., Shamshirsaz, A. A., Boatman, A. A., Aldrovandi, G., Greiner, A., Riley, L., Boscardin, W. J., Jamieson, D. J., & Jacoby, V. L. (2020). Clinical Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant and Recently Pregnant People. *Obstet Gynecol*, 136(6), 1117-1125. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004178>
- Agency, U. H. S. *COVID-19 vaccine weekly surveillance reports (weeks 39 to 19, 2021 to 2022)*. Retrieved Decembrie from <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports>
- Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., & McKay, M. R. (2020). Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/v12030254>
- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z., & Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 296(2), E32-e40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Aitken, A. E., & Morgan, E. T. (2007). Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*, 35(9), 1687-1693. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.015511>
- Al-Haddad, B. J. S., Oler, E., Armistead, B., Elsayed, N. A., Weinberger, D. R., Bernier, R., Burd, I., Kapur, R., Jacobsson, B., Wang, C., Mysorekar, I., Rajagopal, L., & Adams Waldorf, K. M. (2019). The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*, 221(6), 549-562. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.013>
- Al-Lami, R. A., Urban, R. J., Volpi, E., Algburi, A. M. A., & Baillargeon, J. (2020). Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc*, 95(8), 1710-1714. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.013>
- Algarroba, G. N., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Khullar, P., Palaia, T., Peltier, M. R., Chavez, M. R., & Vintzileos, A. M. (2020). Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 223(2), 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>
- Allotey, J., Fernandez, S., Bonet, M., Stallings, E., Yap, M., Kew, T., Zhou, D., Coomar, D., Sheikh, J., Lawson, H., Ansari, K., Attarde, S., Littmoden, M., Banjoko, A., Barry, K., Akande, O., Sambamoorthi, D., van Wely, M., van Leeuwen, E., . . . Thangaratinam, S. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370, m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A. C., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., Lee, S. I., Qiu, X., Yuan, M., Coomar, D., Sheikh, J., Lawson, H., Ansari, K., van Wely, M., . . . Thangaratinam, S. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370, m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>

- Baergen, R. N., & Heller, D. S. (2020). Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*, 23(3), 177-180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
- Bastug, A., Hanifehnezhad, A., Tayman, C., Ozkul, A., Ozbay, O., Kazancioglu, S., & Bodur, H. (2020). Virolactia in an Asymptomatic Mother with COVID-19. *Breastfeed Med*, 15(8), 488-491. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0161>
- Baud, D., Greub, G., Favre, G., Gengler, C., Jaton, K., Dubruc, E., & Pomar, L. (2020). Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *Jama*, 323(21), 2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
- Baud, G., Brunaud, L., Lifante, J. C., Tresallet, C., Sebag, F., Bizard, J. P., Mathonnet, M., Menegaux, F., Caiazza, R., Mirallié, E., & Pattou, F. (2020). Endocrine surgery during and after the COVID-19 epidemic: Expert guidelines from AFCE. *J Visc Surg*, 157(3s1), S43-s49. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2020.04.018>
- Behrmann, O., Bachmann, I., Spiegel, M., Schramm, M., Abd El Wahed, A., Dobler, G., Dame, G., & Hufert, F. T. (2020). Rapid Detection of SARS-CoV-2 by Low Volume Real-Time Single Tube Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification Using an Exo Probe with an Internally Linked Quencher (Exo-IQ). *Clin Chem*, 66(8), 1047-1054. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa116>
- Belaya, Z., Golounina, O., Melnichenko, G., Tarbaeva, N., Pashkova, E., Gorokhov, M., Kalashnikov, V., Dzeranova, L., Fadeev, V., Volchkov, P., & Dedov, I. (2021). Clinical course and outcome of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome infected with novel coronavirus disease-19 (COVID-19): case presentations. *Endocrine*, 72(1), 12-19. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02674-5>
- Bell, A., Gagnon, A., & Sorisky, A. (2003). TSH stimulates IL-6 secretion from adipocytes in culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(12), e65-66. <https://doi.org/10.1161/01.Atv.0000102520.84030.A1>
- Bellastella, G., Maiorino, M. I., & Esposito, K. (2020). Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*, 43(8), 1169-1170. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01311-8>
- Bora, I., Gogoi, S., Venkatasubramanian, V., Mathew, R., & Mohindra, R. (2020). Persistence of SARS-COV-2 in body fluids: a bystander or whistle blower. *Iran J Microbiol*, 12(5), 370-375. <https://doi.org/10.18502/ijm.v12i5.4596>
- Brancatella, A., Ricci, D., Cappellani, D., Viola, N., Sgrò, D., Santini, F., & Latrofa, F. (2020). Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(10). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa537>
- Brandão, C., Chiamolera, M. I., Biscolla, R. P. M., Lima, J. V. J., De Francischi Ferrer, C. M., Prieto, W. H., de Sá Tavares Russo, P., de Sá, J., Dos Santos Lazari, C., Granato, C. F. H., & Vieira, J. G. H. (2021). No association between vitamin D status and COVID-19 infection in São Paulo, Brazil. *Arch Endocrinol Metab*, 65(3), 381-385. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000343>
- Breakey, S., Sharp, S. J., Adler, A. I., & Challis, B. G. (2016). Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 18(12), 1274-1278. <https://doi.org/10.1111/dom.12739>
- Breslin, N., Baptiste, C., Gyamfi-Bannerman, C., Miller, R., Martinez, R., Bernstein, K., Ring, L., Landau, R., Purisch, S., Friedman, A. M., Fuchs, K., Sutton, D., Andrikopoulou, M., Rupley, D., Sheen, J. J., Aubey, J., Zork, N., Moroz, L., Mourad, M., . . . Goffman, D. (2020). 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*, 2(2), 100118. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>

- Cavalcante, M. B., de Melo Bezerra Cavalcante, C. T., Cavalcante, A. N. M., Sarno, M., Barini, R., & Kwak-Kim, J. (2021). COVID-19 and miscarriage: From immunopathological mechanisms to actual clinical evidence. *J Reprod Immunol*, *148*, 103382. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103382>
- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A. E., Schafers, J., & Ho, A. (2021). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*, *2*(1), e13-e22. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30172-5)
- Chang, L., Zhao, L., Gong, H., Wang, L., & Wang, L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*, *26*(7), 1631-1633. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chang, X., Zhang, S., Zhang, M., Wang, H., Fan, C., Gu, Y., Wei, J., & Qiu, C. (2018). Free triiodothyronine and global registry of acute coronary events risk score on predicting long-term major adverse cardiac events in STEMI patients undergoing primary PCI. *Lipids Health Dis*, *17*(1), 234. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0881-7>
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, *39*(5), 529-539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, *12*(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, *395*(10226), 809-815. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360-3)
- Chen, M., Zhou, W., & Xu, W. (2021). Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*, *31*(1), 8-11. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>
- Chen, R., Zhang, Y., Huang, L., Cheng, B. H., Xia, Z. Y., & Meng, Q. T. (2020). Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anaesth*, *67*(6), 655-663. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01630-7> (Sécurité et efficacité de différents modes d'anesthésie pour des parturientes infectées par la COVID-19 accouchant par césarienne : une série de 17 cas.)
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon, M., . . . Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, *25*(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.3.2000045>
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health*. Retrieved 05 march from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Coyne, C. B., & Lazear, H. M. (2016). Zika virus - reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol*, *14*(11), 707-715. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.125>
- Cruz-Lemini, M., Ferriols Perez, E., de la Cruz Conty, M. L., Caño Aguilar, A., Encinas Pardilla, M. B., Prats Rodríguez, P., Muner Hernando, M., Forcen Acebal, L., Pintado Recarte, P., Medina Mallen, M. D. C., Perez Perez, N., Canet Rodriguez, J., Villalba Yarza, A., Nieto Velasco, O., Del Barrio Fernandez, P. G., Orizales Lago, C. M., Marcos Puig, B., Muñoz Abellana, B., Fuentes Ricoy, L., . . . On Behalf Of The Spanish Obstetric Emergency, G. (2021). Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. *Viruses*, *13*(1). <https://doi.org/10.3390/v13010112>



- Destefano, F., Offit, P. A., & Fisher, A. *Vaccine Safety*. Plotkin's Vaccines. 2018:1584-1600.e10. doi: 10.1016/B978-0-323-35761-6.00082-1. Epub 2017 Jul 17.
- Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J., Nappi, L., Scambia, G., & Berghella, V. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, *2*(2), 100107.
- Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J., Nappi, L., Scambia, G., Berghella, V., & D'Antonio, F. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, *2*(2), 100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- Di Toro, F., Gjoka, M., Di Lorenzo, G., De Santo, D., De Seta, F., Maso, G., Risso, F. M., Romano, F., Wiesenfeld, U., Levi-D'Ancona, R., Ronfani, L., & Ricci, G. (2021). Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, *27*(1), 36-46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>
- Diep, P. T., Talash, K., & Kasabri, V. (2020). Hypothesis: Oxytocin is a direct COVID-19 antiviral. *Med Hypotheses*, *145*, 110329. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110329>
- Dmitrieva, N. I., & Burg, M. B. (2014). Secretion of von Willebrand factor by endothelial cells links sodium to hypercoagulability and thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(17), 6485-6490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404809111>
- Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., . . . Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, *369*, m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Dong, M., Zhang, J., Ma, X., Tan, J., Chen, L., Liu, S., Xin, Y., & Zhuang, L. (2020). ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*, *131*, 110678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110678>
- Dubucs, C., Groussolles, M., Ousselin, J., Sartor, A., Van Acker, N., Vayssière, C., Pasquier, C., Reyre, J., Batlle, L., Favarel Clinical Research Associate, S., Duchanois Midwife, D., Jauffret Clinical Research Associate, V., Courtade-Saïdi, M., & Aziza, J. (2022). Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol*, *121*, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.12.012>
- Ehrchen, J. M., Roth, J., & Barczyk-Kahlert, K. (2019). More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol*, *10*, 2028. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>
- Ernst, E., Wolfe, P., Stahura, C., & Edwards, K. A. (2021). Technical considerations to development of serological tests for SARS-CoV-2. *Talanta*, *224*, 121883. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121883>
- Eskenazi, B., Rauch, S., Iurlaro, E., Gunier, R. B., Rego, A., Gravett, M. G., Cavoretto, P. I., Deruelle, P., García-May, P. K., Mhatre, M., Usman, M. A., Elbahnasawy, M., Etuk, S., Napolitano, R., Deantoni, S., Liu, B., Prefumo, F., Savasi, V., Marques, P. F., . . . Papageorghiou, A. T. (2021). Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.032>
- Freudenberg, L. S., Paez, D., Giammarile, F., Cerci, J., Modiselle, M., Pascual, T. N. B., El-Haj, N., Orellana, P., Pynda, Y., Carrió, I., Fanti, S., Matushita, C., & Herrmann, K. (2020). Global Impact of COVID-19 on

- Nuclear Medicine Departments: An International Survey in April 2020. *J Nucl Med*, 61(9), 1278-1283. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.249821>
- Fried, M., Kurtis, J. D., Swihart, B., Pond-Tor, S., Barry, A., Sidibe, Y., Gaoussou, S., Traore, M., Keita, S., Mahamar, A., Attaher, O., Dembele, A. B., Cisse, K. B., Diarra, B. S., Kanoute, M. B., Dicko, A., & Duffy, P. E. (2017). Systemic Inflammatory Response to Malaria During Pregnancy Is Associated With Pregnancy Loss and Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*, 65(10), 1729-1735. <https://doi.org/10.1093/cid/cix623>
- Fung, T. S., & Liu, D. X. (2019). Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol*, 73, 529-557. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
- Geo-spatial. (2022). *Coronavirus COVID-19 România* Retrieved 1 iunie from
- Giagulli, V. A., Guastamacchia, E., Magrone, T., Jirillo, E., Lisco, G., De Pergola, G., & Triggiani, V. (2021). Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*, 9(1), 53-64. <https://doi.org/10.1111/andr.12836>
- Giakoumelou, S., Wheelhouse, N., Cuschieri, K., Entrican, G., Howie, S. E., & Horne, A. W. (2016). The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*, 22(1), 116-133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>
- Golan, Y., Prael, M., Cassidy, A., Wu, A. H. B., Jigmeddagva, U., Lin, C. Y., Gonzalez, V. J., Basilio, E., Warriar, L., Buarpung, S., Asiodu, I. V., Ahituv, N., Flaherman, V. J., & Gaw, S. L. (2021). Immune response during lactation after anti-SARS-CoV2 mRNA vaccine. *medRxiv*, 2021.2003.2009.21253241. <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253241>
- Gorini, F., Bianchi, F., & Iervasi, G. (2020). COVID-19 and Thyroid: Progress and Prospects. *Int J Environ Res Public Health*, 17(18). <https://doi.org/10.3390/ijerph17186630>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T. E., Weisser, K., Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 384(22), 2092-2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
- group, A. B. C. w. (2022). *The Association of Reproductive and Clinical Scientists (ARCS) and British Fertility Society (BFS) U.K. update to guidance on Fertility treatment during the Covid-19 pandemic*.
- Hamre, D., & Procknow, J. J. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*, 121(1), 190-193. <https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734>
- Hariyanto, T. I., & Kurniawan, A. (2020). Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*, 14(5), 1429-1430. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044>
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., . . . Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26(5), 672-675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hewison, M. (2010). Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39(2), 365-379, table of contents. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.010>
- Hillson, K., Clemens, S. C., Madhi, S. A., Voysey, M., Pollard, A. J., & Minassian, A. M. (2021). Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. *Lancet*, 398(10312), 1683-1684. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02282-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02282-0)

- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271-280.e278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holmes, K. V. (2003). SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*, *348*(20), 1948-1951. <https://doi.org/10.1056/NEJMp030078>
- Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., . . . Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, *384*(8), 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Hosier, H., Farhadian, S. F., Morotti, R. A., Deshmukh, U., Lu-Culligan, A., Campbell, K. H., Yasumoto, Y., Vogels, C. B., Casanovas-Massana, A., Vijayakumar, P., Geng, B., Odio, C. D., Fournier, J., Brito, A. F., Fauver, J. R., Liu, F., Alpert, T., Tal, R., Szigeti-Buck, K., . . . Lipkind, H. S. (2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*, *130*(9), 4947-4953. <https://doi.org/10.1172/jci139569>
- Hurd, W. W., Miodovnik, M., Hertzberg, V., & Lavin, J. P. (1983). Selective management of abruptio placentae: a prospective study. *Obstet Gynecol*, *61*(4), 467-473.
- Husby, A., Hansen, J. V., Fosbøl, E., Thiesson, E. M., Madsen, M., Thomsen, R. W., Sørensen, H. T., Andersen, M., Wohlfahrt, J., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., Køber, L., & Hviid, A. (2021). SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ*, *375*, e068665. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068665>
- Iovino, M., Messina, T., Tortora, A., Giusti, C., Lisco, G., Giagulli, V. A., Guastamacchia, E., De Pergola, G., & Triggiani, V. (2021). Oxytocin Signaling Pathway: From Cell Biology to Clinical Implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, *21*(1), 91-110. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200520093730>
- Irani, R. A., & Xia, Y. (2008). The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*, *29*(9), 763-771. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.06.011>
- Ito, M., Itakura, A., Ohno, Y., Nomura, M., Senga, T., Nagasaka, T., & Mizutani, S. (2002). Possible activation of the renin-angiotensin system in the feto-placental unit in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, *87*(4), 1871-1878. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8422>
- Jafari, M., Pormohammad, A., Sheikh Neshin, S. A., Ghorbani, S., Bose, D., Alimohammadi, S., Basirjafari, S., Mohammadi, M., Rasmussen-Ivey, C., Razizadeh, M. H., Nouri-Vaskeh, M., & Zarei, M. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, *31*(5), 1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
- Jering, K. S., Claggett, B. L., Cunningham, J. W., Rosenthal, N., Vardeny, O., Greene, M. F., & Solomon, S. D. (2021). Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, *181*(5), 714-717. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.9241>
- Jering, K. S., Claggett, B. L., Cunningham, J. W., Rosenthal, N., Vardeny, O., Greene, M. F., & Solomon, S. D. (2021). Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*, *181*(5), 714-717. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.9241>
- Jiménez-Blanco, S., Pla-Peris, B., & Marazuela, M. (2021). COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest*, *44*(2), 387-388. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01440-0>

- Jozaghi, Y., Zafereo, M. E., Perrier, N. D., Wang, J. R., Grubbs, E., Gross, N. D., Fisher, S., Sturgis, E. M., Goepfert, R. P., Lai, S. Y., Best, C., Busaidy, N. L., Cabanillas, M. E., Dadu, R., Gagel, R. F., Habra, M. A., Hu, M. I., Jimenez, C., Sherman, S. I., . . . Graham, P. H. (2020). Endocrine surgery in the Coronavirus disease 2019 pandemic: Surgical Triage Guidelines. *Head Neck, 42*(6), 1325-1328. <https://doi.org/10.1002/hed.26169>
- Juan, J., Gil, M. M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H., & Poon, L. C. (2020). Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol, 56*(1), 15-27. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>
- Juncker, H. G., Mulleners, S. J., van Gils, M. J., Bijl, T. P. L., de Groot, C. J. M., Pajkrt, D., Korosi, A., van Goudoever, J. B., & van Keulen, B. J. (2021). Comparison of SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Human Milk after mRNA-Based COVID-19 Vaccination and Infection. *Vaccines (Basel), 9*(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines9121475>
- Kreis, N. N., Ritter, A., Louwen, F., & Yuan, J. (2020). A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells, 9*(8). <https://doi.org/10.3390/cells9081777>
- Krieger, C. C., Perry, J. D., Morgan, S. J., Kahaly, G. J., & Gershengorn, M. C. (2017). TSH/IGF-1 Receptor Cross-Talk Rapidly Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases in Multiple Cell Types. *Endocrinology, 158*(10), 3676-3683. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00528>
- Kwak-Kim, J., Bao, S., Lee, S. K., Kim, J. W., & Gilman-Sachs, A. (2014). Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am J Reprod Immunol, 72*(2), 129-140. <https://doi.org/10.1111/aji.12234>
- Kyrou, I., Karteris, E., Robbins, T., Chatha, K., Drenos, F., & Randeve, H. S. (2020). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med, 18*(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01697-5>
- L'Heudé, M., Poignant, S., Elaroussi, D., Espitalier, F., Ferrandière, M., & Laffon, M. (2019). Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. *Br J Anaesth, 122*(5), e73-e75. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.009>
- Lambert, D. W., Yarski, M., Warner, F. J., Thornhill, P., Parkin, E. T., Smith, A. I., Hooper, N. M., & Turner, A. J. (2005). Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem, 280*(34), 30113-30119. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505111200>
- Lania, A., Sandri, M. T., Cellini, M., Mirani, M., Lavezzi, E., & Mazziotti, G. (2020). Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol, 183*(4), 381-387. <https://doi.org/10.1530/eje-20-0335>
- Larremore, D. B., Wilder, B., Lester, E., Shehata, S., Burke, J. M., Hay, J. A., Tambe, M., Mina, M. J., & Parker, R. (2021). Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv, 7*(1). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5393>
- Lau, S. K., Woo, P. C., Yip, C. C., Tse, H., Tsoi, H. W., Cheng, V. C., Lee, P., Tang, B. S., Cheung, C. H., Lee, R. A., So, L. Y., Lau, Y. L., Chan, K. H., & Yuen, K. Y. (2006). Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol, 44*(6), 2063-2071. <https://doi.org/10.1128/jcm.02614-05>
- Lazartigues, E., Qadir, M. M. F., & Mauvais-Jarvis, F. (2020). Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology, 167*(9). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa108>



- Lee, S. H., Yu, J., Hwang, G. H., Kim, S., Kim, H. S., Ye, S., Kim, K., Park, J., Park, D. Y., Cho, Y. K., Kim, J. S., & Bae, S. (2017). CUT-PCR: CRISPR-mediated, ultrasensitive detection of target DNA using PCR. *Oncogene*, *36*(49), 6823-6829. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.281>
- Li, F., Lu, H., Zhang, Q., Li, X., Wang, T., Liu, Q., Yang, Q., & Qiang, L. (2021). Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*, *11*(2), e045524. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045524>
- Li, M., Chen, L., Zhang, J., Xiong, C., & Li, X. (2020). The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*, *15*(4), e0230295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>
- Li, S., Jiang, W., Huang, J., Liu, Y., Ren, L., Zhuang, L., Zheng, Q., Wang, M., Yang, R., Zeng, Y., & Wang, Y. (2020). Highly sensitive and specific diagnosis of COVID-19 by reverse transcription multiple cross-displacement amplification-labelled nanoparticles biosensor. *Eur Respir J*, *56*(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02060-2020>
- Liu, H., Wang, L. L., Zhao, S. J., Kwak-Kim, J., Mor, G., & Liao, A. H. (2020). Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*, *139*, 103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
- Liu, W., Liu, L., Kou, G., Zheng, Y., Ding, Y., Ni, W., Wang, Q., Tan, L., Wu, W., Tang, S., Xiong, Z., & Zheng, S. (2020). Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*, *58*(6). <https://doi.org/10.1128/jcm.00461-20>
- Liu, Y., Chen, H., Tang, K., & Guo, Y. (2020). Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
- Lombardi, C. P., D'Amore, A., Grani, G., Ramundo, V., Boscherini, M., Gordini, L., Marzi, F., Tedesco, S., & Bocale, R. (2020). Endocrine surgery during COVID-19 pandemic: do we need an update of indications in Italy? *Endocrine*, *68*(3), 485-488. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02357-7>
- Louie, J. K., Acosta, M., Jamieson, D. J., & Honein, M. A. (2010). Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*, *362*(1), 27-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910444>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, *395*(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
- Lv, H., Wu, N. C., Tsang, O. T., Yuan, M., Perera, R., Leung, W. S., So, R. T. Y., Chan, J. M. C., Yip, G. K., Chik, T. S. H., Wang, Y., Choi, C. Y. C., Lin, Y., Ng, W. W., Zhao, J., Poon, L. L. M., Peiris, J. S. M., Wilson, I. A., & Mok, C. K. P. (2020). Cross-reactive Antibody Response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Rep*, *31*(9), 107725. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107725>
- Magnus, M. C., Gjessing, H. K., Eide, H. N., Wilcox, A. J., Fell, D. B., & Håberg, S. E. (2021). Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *New England Journal of Medicine*, *385*(21), 2008-2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2114466>
- Mao, Q., Chu, S., Shapiro, S., Young, L., Russo, M., & De Paepe, M. E. (2022). Placental SARS-CoV-2 distribution correlates with level of tissue oxygenation in COVID-19-associated necrotizing histiocytic intervillitis/perivillous fibrin deposition. *Placenta*, *117*, 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.002>



- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*, 17(8), 469-482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Moradi, F., Enjezab, B., & Ghadiri-Anari, A. (2020). The role of androgens in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, 14(6), 2003-2006. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.014>
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., . . . Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*, 94, 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Moritz, K. M., Cuffe, J. S., Wilson, L. B., Dickinson, H., Wlodek, M. E., Simmons, D. G., & Denton, K. M. (2010). Review: Sex specific programming: a critical role for the renal renin-angiotensin system. *Placenta*, 31 Suppl, S40-46. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.01.006>
- Mouri, M., Hall, H., & Rupp, T. J. (2022). Threatened Abortion. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- Murtas, R., Andreano, A., Gervasi, F., Guido, D., Consolazio, D., Tunesi, S., Andreoni, L., Greco, M. T., Gattoni, M. E., Sandrini, M., Riussi, A., & Russo, A. G. (2020). Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights*, 11(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13317-020-00141-1>
- Nakamura-Pereira, M., Betina Andreucci, C., de Oliveira Menezes, M., Knobel, R., & Takemoto, M. L. S. (2020). Worldwide maternal deaths due to COVID-19: A brief review. *Int J Gynaecol Obstet*, 151(1), 148-150. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13328>
- Nana, M., Hodson, K., Lucas, N., Camporota, L., Knight, M., & Nelson-Piercy, C. (2022). Diagnosis and management of covid-19 in pregnancy. *BMJ*, 377, e069739. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069739>
- Narang, K., Enninga, E. A. L., Gunaratne, M., Ibirogba, E. R., Trad, A. T. A., Elrefaei, A., Theiler, R. N., Ruano, R., Szymanski, L. M., Chakraborty, R., & Garovic, V. D. (2020). SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc*, 95(8), 1750-1765. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
- Nieto-Torres, J. L., Dediego, M. L., Alvarez, E., Jiménez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Llorente, M., Kremer, L., Shuo, S., & Enjuanes, L. (2011). Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. *Virology*, 415(2), 69-82. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.03.029>
- Pal, R. (2020). COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*, 68(2), 251-252. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02325-1>
- Pal, R., & Banerjee, M. (2020). COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*, 43(7), 1027-1031. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., Zheng, D., Wang, J., Hesketh, R. L., Yang, L., & Zheng, C. (2020). Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295(3), 715-721. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Parer, J. T., & Livingston, E. G. (1990). What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol*, 162(6), 1421-1425; discussion 1425-1427. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90901-i](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90901-i)
- Pavličev, M., Wagner, G. P., Chavan, A. R., Owens, K., Maziarz, J., Dunn-Fletcher, C., Kallapur, S. G., Muglia, L., & Jones, H. (2017). Single-cell transcriptomics of the human placenta: inferring the cell communication network of the maternal-fetal interface. *Genome Res*, 27(3), 349-361. <https://doi.org/10.1101/gr.207597.116>

- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, *383*(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr., Hammitt, L. L., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, *383*(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Powe, C. E., Levine, R. J., & Karumanchi, S. A. (2011). Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*, *123*(24), 2856-2869. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.853127>
- Pringle, K. G., Tadros, M. A., Callister, R. J., & Lumbers, E. R. (2011). The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta*, *32*(12), 956-962. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.020>
- Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Spherhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L., Chilla, S., Heinemann, A., Wanner, N., Liu, S., Braun, F., Lu, S., Pfefferle, S., Schröder, A. S., Edler, C., Gross, O., Glatzel, M., Wichmann, D., Wiech, T., . . . Huber, T. B. (2020). Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, *383*(6), 590-592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Puig-Domingo, M., Marazuela, M., & Giustina, A. (2020). COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, *68*(1), 2-5. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>
- Qi, R., Li, T. C., & Chen, X. (2020). The role of the renin-angiotensin system in regulating endometrial neovascularization during the peri-implantation period: literature review and preliminary data. *Ther Adv Endocrinol Metab*, *11*, 2042018820920560. <https://doi.org/10.1177/2042018820920560>
- Raj, V. S., Mou, H., Smits, S. L., Dekkers, D. H., Müller, M. A., Dijkman, R., Muth, D., Demmers, J. A., Zaki, A., Fouchier, R. A., Thiel, V., Drosten, C., Rottier, P. J., Osterhaus, A. D., Bosch, B. J., & Haagmans, B. L. (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*, *495*(7440), 251-254. <https://doi.org/10.1038/nature12005>
- Rajagopalan, S., & Long, E. O. (2018). Cell atlas reveals the landscape of early pregnancy. *Nature*, *563*(7731), 337-338. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07317-w>
- Reale, S. C., Lumbreras-Marquez, M. I., King, C. H., Burns, S. L., Fields, K. G., Diouf, K., Goldfarb, I. T., Ciaranello, A. L., Robinson, J. N., Gregory, K. E., Huybrechts, K. F., & Bateman, B. T. (2021). Patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during the spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *35*(1), 24-33. <https://doi.org/10.1111/ppe.12743>
- Ren, S. Y., Wang, W. B., Gao, R. D., & Zhou, A. M. (2022). Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases*, *10*(1), 1-11. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i1.1>
- Rizzo, C., Gioia, M. I., Parisi, G., Triggiani, V., & Iacoviello, M. (2018). Dysthyroidism and Chronic Heart Failure: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol*, *1067*, 239-253. https://doi.org/10.1007/5584_2017_132

- Shi, L., Tu, N., & Patterson, P. H. (2005). Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci*, 23(2-3), 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.005>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L., Olson, C. K., Liu, R., Chang, K. T., Ellington, S. R., Burkel, V. K., Smoots, A. N., Green, C. J., Licata, C., Zhang, B. C., Alimchandani, M., Mba-Jonas, A., Martin, S. W., . . . Meaney-Delman, D. M. (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2273-2282. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
- Silberstein, M. (2020). Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? *Med Hypotheses*, 140, 109767. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109767>
- Sills, E. S., & Wood, S. H. (2020). An Experimental Model for Peri-conceptual COVID-19 Pregnancy Loss and Proposed Interventions to Optimize Outcomes. *Int J Mol Cell Med*, 9(3), 180-187. <https://doi.org/10.22088/ijmcm.Bums.9.3.180>
- Singer, M. E., Taub, I. B., & Kaelber, D. C. (2022). Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21260998>
- Siu, Y. L., Teoh, K. T., Lo, J., Chan, C. M., Kien, F., Escriou, N., Tsao, S. W., Nicholls, J. M., Altmeyer, R., Peiris, J. S., Bruzzone, R., & Nal, B. (2008). The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol*, 82(22), 11318-11330. <https://doi.org/10.1128/jvi.01052-08>
- Skalska-Świstek, M., Huras, H., Jaworowski, A. P., Świstek, R., & Kołak, M. (2022). COVID-19 Infection Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation during Pregnancy—Two Cases Report. *Diagnostics*, 12(3), 655. <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/3/655>
- Snijder, E. J., Decroly, E., & Ziebuhr, J. (2016). The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Adv Virus Res*, 96, 59-126. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.008>
- Soumier, A., & Sirigu, A. (2020). Oxytocin as a potential defence against Covid-19? *Med Hypotheses*, 140, 109785. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109785>
- Steele, T., Kolamunnage-Dona, R., Downey, C., Toh, C. H., & Welters, I. (2013). Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care*, 17(3), R106. <https://doi.org/10.1186/cc12756>
- Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., Annane, D., Azevedo, L. C. P., Berwanger, O., Cavalcanti, A. B., Dequin, P. F., Du, B., Emberson, J., Fisher, D., Giraudeau, B., Gordon, A. C., Granholm, A., Green, C., Haynes, R., . . . Marshall, J. C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama*, 324(13), 1330-1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
- Suba, Z. (2020). Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *J Pharm Pharm Sci*, 23(1), 75-85. <https://doi.org/10.18433/jpps31069>
- Subissi, L., Posthuma, C. C., Collet, A., Zevenhoven-Dobbe, J. C., Gorbalenya, A. E., Decroly, E., Snijder, E. J., Canard, B., & Imbert, I. (2014). One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(37), E3900-3909. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323705111>
- Tang, X., Feng, Y. M., Ni, J. X., Zhang, J. Y., Liu, L. M., Hu, K., Wu, X. Z., Zhang, J. X., Chen, J. W., Zhang, J. C., Su, J., Li, Y. L., Zhao, Y., Xie, J., Ding, Z., He, X. L., Wang, W., Jin, R. H., Shi, H. Z., & Sun, B. (2021). Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-



- 19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*, 100(2), 116-126. <https://doi.org/10.1159/000512063>
- Taylor, F. B., Jr., Toh, C. H., Hoots, W. K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 86(5), 1327-1330.
- Tee, L. Y., Harjanto, S., & Rosario, B. H. (2021). COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*, 62(5), 265. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>
- Tetro, J. A. (2020). Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*, 22(2), 72-73. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>
- Thomas, B. J., Porritt, R. A., Hertzog, P. J., Bardin, P. G., & Tate, M. D. (2014). Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep*, 4, 7176. <https://doi.org/10.1038/srep07176>
- Todylaboratories. (2019). 2019-nCoV IgG/IgM Test Rapid Casete (sânge integral/ser/plasmă)
Prospect produs. In.
- Tramontana, F., Napoli, N., El-Hajj Fuleihan, G., & Strollo, R. (2020). The D-side of COVID-19: musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine*, 69(2), 237-240. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02407-0>
- Triggiani, V., & Iacoviello, M. (2013). Thyroid disorders in chronic heart failure: from prognostic set-up to therapeutic management. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 13(1), 22-37. <https://doi.org/10.2174/1871530311313010005>
- Trostle, M. E., Limaye, M. A., Avtushka, V., Lighter, J. L., Penfield, C. A., & Roman, A. S. (2021). COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 3(6), 100464. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100464>
- Tsang, V. H. M., Gild, M., Glover, A., Clifton-Bligh, R., & Robinson, B. G. (2020). Thyroid cancer in the age of COVID-19. *Endocr Relat Cancer*, 27(11), R407-r416. <https://doi.org/10.1530/erc-20-0279>
- Tung Thanh Le, Z. A., Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville and Stephen Mayhew. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature reviews | Drug DISCOVERY*, 19, 306.
- Turner, J., Gittoes, N., & Selby, P. (2016). SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*, 5(5), G7-g8. <https://doi.org/10.1530/ec-16-0056>
- Tyrrell, D. A., & Bynoe, M. L. (1966). Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, 1(7428), 76-77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92364-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92364-6)
- Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y. C., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., & Chan, W. C. W. (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*, 14(4), 3822-3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
- Uhlenhaut, C., Cohen, J. I., Pavletic, S., Illei, G., Gea-Banacloche, J. C., Abu-Asab, M., Krogmann, T., Gubareva, L., McClenahan, S., & Krause, P. R. (2012). Use of a novel virus detection assay to identify coronavirus HKU1 in the lungs of a hematopoietic stem cell transplant recipient with fatal pneumonia. *Transpl Infect Dis*, 14(1), 79-85. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00657.x>
- Valdés, G., Neves, L. A., Anton, L., Corthorn, J., Chacón, C., Germain, A. M., Merrill, D. C., Ferrario, C. M., Sarao, R., Penninger, J., & Brosnihan, K. B. (2006a). Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*, 27(2-3), 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>
- Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E. E., McIntyre, R. C., Moore, P. K., Veress, L. A., Yaffe, M. B., Moore, H. B., & Barrett, C. D. (2020). Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute



- respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*, 18(7), 1752-1755. <https://doi.org/10.1111/jth.14828>
- Wang, K., Gheblawi, M., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation*, 142(5), 426-428. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047049>
- Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*, 323(18), 1843-1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*, 101(1), 303-318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
- Weatherbee, B. A. T., Glover, D. M., & Zernicka-Goetz, M. (2020). Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol*, 10(8), 200162. <https://doi.org/10.1098/rsob.200162>
- Wei, L., Sun, S., Zhang, J., Zhu, H., Xu, Y., Ma, Q., McNutt, M. A., Korteweg, C., & Gu, J. (2010). Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*, 88(4), 723-730. <https://doi.org/10.1139/o10-022>
- Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. (2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*, 193(16), E540-e548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
- Wentworth, D. E., & Holmes, K. V. (2001). Molecular determinants of species specificity in the coronavirus receptor aminopeptidase N (CD13): influence of N-linked glycosylation. *J Virol*, 75(20), 9741-9752. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.20.9741-9752.2001>
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., & Levin, M. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama*, 324(3), 259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Whitworth, J. (2020). COVID-19: a fast evolving pandemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 114(4), 241-248. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa025>
- Wilkinson, M., Johnstone, E. D., Simcox, L. E., & Myers, J. E. (2022). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes in a diverse cohort in England. *Scientific Reports*, 12(1), 942. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04898-5>
- Winn, B. J. (2020). Is there a role for insulin-like growth factor inhibition in the treatment of COVID-19-related adult respiratory distress syndrome? *Med Hypotheses*, 144, 110167. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110167>
- Woo, P. C., Lau, S. K., Lam, C. S., Lau, C. C., Tsang, A. K., Lau, J. H., Bai, R., Teng, J. L., Tsang, C. C., Wang, M., Zheng, B. J., Chan, K. H., & Yuen, K. Y. (2012). Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*, 86(7), 3995-4008. <https://doi.org/10.1128/jvi.06540-11>
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel

- Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*, 27(3), 325-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
- Wu, J. T., Leung, K., Bushman, M., Kishore, N., Niehus, R., de Salazar, P. M., Cowling, B. J., Lipsitch, M., & Leung, G. M. (2020). Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*, 26(4), 506-510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
- Yamaleyeva, L. M., Pulgar, V. M., Lindsey, S. H., Yamane, L., Varagic, J., McGee, C., daSilva, M., Lopes Bonfa, P., Gurley, S. B., & Brosnihan, K. B. (2015). Uterine artery dysfunction in pregnant ACE2 knockout mice is associated with placental hypoxia and reduced umbilical blood flow velocity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 309(1), E84-94. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00596.2014>
- Yan, J., Guo, J., Fan, C., Juan, J., Yu, X., Li, J., Feng, L., Li, C., Chen, H., Qiao, Y., Lei, D., Wang, C., Xiong, G., Xiao, F., He, W., Pang, Q., Hu, X., Wang, S., Chen, D., . . . Yang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 223(1), 111.e111-111.e114. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
- Yang, K. M., Ntrivalas, E., Cho, H. J., Kim, N. Y., Beaman, K., Gilman-Sachs, A., & Kwak-Kim, J. (2010). Women with multiple implantation failures and recurrent pregnancy losses have increased peripheral blood T cell activation. *Am J Reprod Immunol*, 63(5), 370-378. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00811.x>
- Yano, Y., Sugino, K., Akaiishi, J., Uruno, T., Okuwa, K., Shibuya, H., Kitagawa, W., Nagahama, M., Ito, K., & Ito, K. (2011). Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med*, 25(10), 749-754. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0526-7>
- Yockey, L. J., & Iwasaki, A. (2018). Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*, 49(3), 397-412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
- Yu, E. W., Tsourdi, E., Clarke, B. L., Bauer, D. C., & Drake, M. T. (2020). Osteoporosis Management in the Era of COVID-19. *J Bone Miner Res*, 35(6), 1009-1013. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4049>
- Yu, N., Li, W., Kang, Q., Xiong, Z., Wang, S., Lin, X., Liu, Y., Xiao, J., Liu, H., Deng, D., Chen, S., Zeng, W., Feng, L., & Wu, J. (2020). Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 20(5), 559-564. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30176-6)
- Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99(7), 823-829. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367(19), 1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P., Galang, R. R., Oduyebo, T., Tong, V. T., Woodworth, K. R., Nahabedian, J. F., 3rd, Azziz-Baumgartner, E., Gilboa, S. M., & Meaney-Delman, D. (2020). Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(44), 1641-1647. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
- Zeng, H., Xu, C., Fan, J., Tang, Y., Deng, Q., Zhang, W., & Long, X. (2020). Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *Jama*, 323(18), 1848-1849. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., & Zhou, W. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*, 174(7), 722-725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>



- Zhang, L., Dong, L., Ming, L., Wei, M., Li, J., Hu, R., & Yang, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) infection during late pregnancy: a report of 18 patients from Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth*, *20*(1), 394. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03026-3>
- Zhang, N., Wang, L., Deng, X., Liang, R., Su, M., He, C., Hu, L., Su, Y., Ren, J., Yu, F., Du, L., & Jiang, S. (2020). Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol*, *92*(4), 408-417. <https://doi.org/10.1002/jmv.25674>
- Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B., Wang, Y. Y., Xiao, G. F., Yan, B., Shi, Z. L., & Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*, *9*(1), 386-389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., . . . Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, *382*(17), e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Zheng, H. Y., Zhang, M., Yang, C. X., Zhang, N., Wang, X. C., Yang, X. P., Dong, X. Q., & Zheng, Y. T. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, *17*(5), 541-543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
- Zheng, J. (2020). SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci*, *16*(10), 1678-1685. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
- Zhou, B., Thao, T. T. N., Hoffmann, D., Taddeo, A., Ebert, N., Labroussaa, F., Pohlmann, A., King, J., Steiner, S., Kelly, J. N., Portmann, J., Halwe, N. J., Ulrich, L., Trüeb, B. S., Fan, X., Hoffmann, B., Wang, L., Thomann, L., Lin, X., Beer, M. (2021). SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*, *592*(7852), 122-127. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03361-1>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, *395*(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, *382*(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*, *15*(5), 327-347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>

Anexa 1 – REZUMATUL TEZEI

REZUMAT

Introducere: COVID-19 a creat provocări uriaşe în sistemul medical din lume. Toate sistemele de sănătate sunt vulnerabile și există pași practici pe care îi pot face toate țările, nu doar pentru a crește resursele disponibile, dar și pentru a asigura capacitatea de adaptare și utilizare a acestor resurse în mod diferit, în scenarii cât mai variate. Această teză reprezintă o sinteză a caracteristicilor și complicațiilor materno-fetale apărute în contextul infecției cu virusul pandemic SARS-CoV-2. Totodată s-au atins aspecte legate de datele epidemiologice, clinice, investigații paraclinice și al i parametri de interes.

Obiective: Principalul obiectiv al aceste teze este să sublinieze principalele complicații materno-fetale apărute în decursul celor trei trimestre de sarcină și conduita obstetricală aplicată în vederea soluționării cât mai eficiente a acestora. Ca și obiective specifice teza își propune să analizeze datelor epidemiologice prin prisma complicațiilor materno-fetale aparute pe perioada pandemiei, să stabilească potențiale legaturi dintre factorul de risc COVID 19 și multiplele complicații aparute în diverse momente al sarcinii (trimestrul I, trimestrul II, trimestrul III) și în momentul nașterii, să sublinieze aspecte ce vizează calitatea vieții pacientelor pe perioada pandemiei prin prisma măsurilor de combatere a virusului SARS-Cov-2.

Material și metodă de cercetare: Cercetarea s-a realizat în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. Aceasta s-a bazat un studiu prospectiv desfășurat pe o perioada de 2 ani și 3 luni (01.01.2020-08.03.2022). Designul studiului a implicat o cercetare de cohortă, longitudinală, prospectivă, care a inclus populația gravidelor internate în perioada mai sus menționată.

Pentru a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra calității vieții am creat un chestionar cu întrebări ce vizează aprecierea evoluției generale, afectarea psiho-emoțională, percepția asupra schimbărilor cauzate de infecția virală, precum și aprecierea măsurilor intraspitalicești de combatere a transmisiei virusului.

Prelucrarea statistică și grafică a datelor utilizate în vederea realizării studiului prospectiv din perioada 1 ianuarie 2020-3 martie 2023 a fost efectuată cu ajutorul programelor Microsoft Excel, GraphPad prism 9.2.0 și GPower3.1.

Rezultate și discuții: Răspândirea infecției COVID-19 s-a produs cu repeziciune, atât în mediile urbane, cât și rurale, astfel 52,79% dintre paciente au provenit din mediul rural, iar 47,21% au provenit din mediul urban. Astfel nu a existat o predilecție în răspândirea virusului, gravidele din ambele medii fiind la fel afectate. În cercetarea actuală s-a putut observa o rată mai mare de operații cezariene 57% în lotul pacientelor cu Infecție SARS-CoV-2 față de lotul martor care a înregistrat 52% nașteri prin operație cezariană ($p=0,17$). Printre indicațiile de a efectua operația cezariană s-a numărat și infecția SARSCoV-2 (7%), pentru a îmbunătăți statutul matern în contextul unei forme severe.

În studiul efectuat în cadrul Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" s-au înregistrat rezultate similare în ceea ce privește moartea fetală, respectiv 0, 70% pentru lotul martor și 1,26% pentru gravidele cu infecție SARS-CoV-2 (RR 0,55, 95% CI 0,13-2,31, $p=0,72$). Am

efectuata o analiză multivariabilă a anumitor factori determinanți, inclusiv infecția COVID 19, în apariția complicațiilor materno-fetale. În urma acestei analize complexe infecția SARS-CoV-2 nu a avut ponderea cea mai mare în declanșarea nașterii premature, în apariție tulburărilor de coagulare, a sindromului inflamator sau de citoliză hepatică. Alți factori infecțioși, obstetricali, cardiovasculari sau metabolici au avut un impact mai mare în apariția complicațiilor materno-fetale.

Concluzii: Infecția SARS-CoV-2 a avut un răsunet general asupra sistemului medical și asupra pacientelor obstetricale internate în perioada pandemiei, dar Infecția SARS-CoV-2 nu pare să aibă un impact major în apariția complicațiilor materno-fetale studiate, neavând un impact determinant asupra acestora. Conform analizei multivariabile a diferitor factori determinanți au existat alți factori de impact asupra complicațiilor materno-fetale. Deși influența COVID-19 nu a avut ponderea cea mai mare în determinarea complicațiilor, rămâne un factor major în determinarea căii de naștere, iar gravidele cu infecție SARS-CoV-2 au născut preponderent prin operație cezariană. O diferență minoră în apariția complicațiilor materno-fetale între lotul cu infecție SARS-CoV 2 și cel fără infecție se datorează unui management medical eficient, în continuă adaptare noilor schimbări și noilor provocări.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has created a huge challenge in the world's healthcare system. All health systems are vulnerable and there are practical steps that all countries can take, not only to increase the available resources, but also to ensure the ability to adapt and use these resources differently, in the most varied scenarios. This thesis represents a synthesis of the characteristics and maternal-fetal complications that occurred in the context of infection with the SARS-CoV-2 pandemic virus. At the same time, aspects related to epidemiological, clinical data, paraclinical investigations and other parameters of interest were touched upon.

Objectives: The main objective of this thesis is to underline the maternal-fetal complications that occur during the three trimesters of pregnancy and the obstetrical management applied in order to solve them as efficiently as possible. As specific objectives, the thesis aims to analyze the epidemiological data through the lens of maternal-fetal complications that occurred during the pandemic, to establish potential links between the risk factor of COVID 19 and the multiple complications that occurred at various times during pregnancy (trimester I, trimester II, trimester III) and at the moment of birth, to emphasize aspects concerning the quality of life of patients during the pandemic through the lens of measures to combat the SARS-Cov-2 virus.

Research material and method: The research was carried out in the Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. This was based on a prospective study carried out over a period of 2 years and 3 months (01.01.2020-08.03.2022). The design of the study involved a cohort, longitudinal, prospective research, which included the population of pregnant women hospitalized during the period mentioned above.

To evaluate the impact of SARS-CoV-2 infection on the quality of life, we created a questionnaire with questions aimed at assessing the general evolution, psycho-emotional damage,

the perception of the changes caused by the viral infection, as well as the assessment of intra-hospital measures to combat the transmission of the virus.

The statistical and graphic processing of the data used to carry out the prospective study from January 1, 2020 to March 3, 2023 was carried out with the help of Microsoft Excel, GraphPad prism 9.2.0 and GPower3.1 programs.

Results and discussion: The spread of the COVID-19 infection occurred rapidly, both in urban and rural environments, thus 52.79% of the patients came from the urban environment, and 47.21% came from the urban environment. Thus, there was no predilection in the spread of the virus, pregnant women from both environments being equally affected.

In the current research, a 57% higher rate of caesarean sections could be observed in the group of patients with SARS-CoV-2 infection compared to the control group that recorded 52% cesarean births ($p=0.17$). Among the indications for caesarean section was SARS CoV-2 infection (7%), to improve the maternal status in the context of a severe form.

In the study carried out at the Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology "Dr.I.A.Sbârcea" similar results were recorded in terms of fetal death, respectively 0.70% for the control group and 1.26% for pregnant women with SARS-CoV infection -2 (RR 0.55, 95% CI 0.13-2.31, $p=0.72$).

We performed a multivariable analysis of certain determinants, including COVID 19 infection, in the occurrence of maternal-fetal complications. Following this complex analysis, SARS-CoV-2 infection did not have the greatest weight in triggering premature birth, in the occurrence of coagulation disorders, inflammatory syndrome or liver cytolysis. Other infectious, obstetrical, cardiovascular or metabolic factors had a greater impact in the occurrence of maternal-fetal complications.

Conclusions: The SARS-CoV-2 infection had a general impact on the medical system and on hospitalized obstetric patients during the pandemic, but the SARS-CoV-2 infection does not seem to have a major impact on the occurrence of the studied maternal-fetal complications. According to the multivariable analysis of the different determining factors there were other impact factors on maternal-fetal complications. Although the influence of COVID-19 did not have the greatest weight in determining complications, it remains a major factor in determining the way of delivery, and pregnant women with SARS-CoV-2 infection predominantly gave birth by cesarean section. A minor difference in the occurrence of maternal-fetal complications between the group with SARS-CoV 2 infection and the one without infection is due to effective medical management, continuously adapting to new changes and new challenges.