

COVID-19 E GESTAÇÃO. O QUE SABEMOS ATÉ O MOMENTO?

Coronavirus infection and pregnancy. What do we know so far?

MD. MSc. PhD. Júlia Maria Gonçalves Dias^{1,3*}; MD. Adriana Cardoso Batista Albuquerque^{1,4};
Michele Caroline Figueiredo Ferreira¹; MD. MSc. Thais Serafim Leite de Barros Silva^{1,2,4}

¹Departamento de Medicina – Campus Aracaju, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-Sergipe, Brasil.

²Departamento de Medicina – Campus Lagarto, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto-Sergipe, Brasil.

³Unidade de Atenção à Saúde da Mulher/ EBSEH, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-Sergipe, Brasil.

⁴Unidade Materno-Infantil/EBSEH, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-Sergipe, Brasil.

*dias_jmg@yahoo.com.br

Resumo:

A pandemia causada pela infecção pelo novo coronavírus, denominada COVID-19 (Coronavirus disease, 2019), declarada oficialmente pela Organização Mundial da Saúde, desde março de 2020, encontra-se ainda se espalhando aceleradamente. Apesar de não haver evidências em relação a maior predisposição a doença, ou a um maior número de complicações, nos casos de COVID-19 em gestantes e puérperas, as modificações imunológicas e fisiológicas maternas, como as alterações da imunidade celular e as alterações no funcionamento pulmonar, que afetam a suscetibilidade e a gravidade clínica das pneumonias, tornam as grávidas e puérperas, um grupo de risco para a COVID-19. Ainda não se tem confirmação de que o novo coronavírus esteja intimamente ligado a malformações congênitas, mas dados anteriores, sobre outros agentes causadores de síndrome respiratória aguda grave, sugerem que os achados clínicos durante a gravidez podem variar de ausência de sintomas a doença grave e morte. Assim, recomenda-se fortemente, que as gestantes realizem a prevenção para a doença. A COVID-19 foi associada a ocorrência de rotura prematura de membranas, parto pré-termo, taquicardia fetal, sofrimento fetal, morte fetal e elevado número de cesarianas. O diagnóstico laboratorial na gestante segue a mesma orientação da não gestante, e a decisão da via de parto em grávidas com COVID-19 leva em conta as características clínicas maternas e fetais, e não a simples presença da infecção. Atualmente, nenhum agente antiviral ou imunoterápico está disponível para o tratamento da COVID-19, exceto em protocolos de pesquisa. O tratamento com a dexametasona, em pacientes internados, também se aplica às gestantes. Estamos diante de uma doença nova, ainda sem vacina e um tratamento definido. Esta compilação foi baseada no que tem de mais atual nas bases de dados, até o término da confecção do manuscrito.

Palavras-Chave: Gravidez, Coronavirus, Prevenção de Doenças.

Abstract

The outbreak caused by the new coronavirus infection, called COVID-19 (Coronavirus disease, 2019), officially named by the World Health Organization, since march 2020, finds itself still spreading very fast. Despite having no evidences in relation to the predisposition to the sickness, or to a greater number of complications, in cases of COVID-19 in pregnant and puerperal women, the immunological and physiological alterations in motherhood, such as change in cellular immunity and pulmonary functions, which affect the susceptibility and the clinical danger of pneumonia, which turn pregnant and puerperal women into a risk group for COVID-19. There is no assurance that the new coronavirus is directly related to congenital malformations, although previous data, related to clinical findings during pregnancy can vary from the lack of symptoms, to grave sickness, and death. Thus, it is strongly advised that pregnant women perform the recommended methods to preventing the disease. COVID-19 was associated to premature rupture of membranes in preterm labor, fetal tachycardia, intrauterine hypoxia, fetal death and a high number of C-sections. The laboratorial diagnosis in pregnant women follows the same orientation as non-pregnant women, and the decision of the way of giving birth in pregnant women with COVID-19 takes in account the clinical motherhood characteristics and fetal ones, instead of taking in account only the existence of the infection. Currently, no antiviral or immunotherapeutic agent is available for COVID-19 treatment, except in research protocols. The treatment with dexamethasone, in admitted patients, also applies to pregnant women. We are faced with a new disease, that still has no vaccine or a defined treatment. This compilation was based on what's newest on databases, until the end of the confection of this report.

Keywords: Pregnancy, Coronavirus, Disease Prevention.

1. Introdução

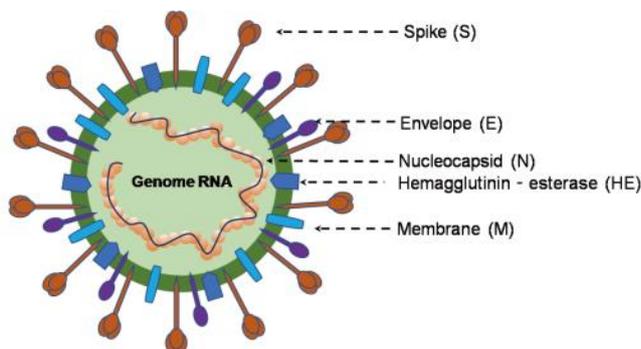
Provavelmente nenhum país está livre do novo coronavírus, cuja infecção foi denominada COVID-19 (Coronavirus disease, 2019), e a atual pandemia, declarada oficialmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no dia 11 de março de 2020, encontra-se se espalhando em níveis acelerados. A doença é particularmente fatal em populações vulneráveis e o mundo inteiro vem tentando detê-la (Rodriguez-Wallberg e Wikander, 2020).

Dentre as doenças causadas pelo coronavírus, estão incluídas o resfriado comum (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1), a Síndrome Respiratória do Meio Oeste (MERS- CoV) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV). Atualmente, segundo a OMS, o mundo encontra-se com mais de 9 milhões de casos confirmados de infecção pelo novo coronavírus, e mais de 490 mil mortes (WHO, 2020).

2. Revisão

2.1 Novo coronavírus

O novo coronavírus é um RNA vírus do tipo Betacoronavírus, seu genoma tem o tamanho de 29,9kb, encontra-se envolvido por bicamadas fosfolipídicas e coberto por uma glicoproteína espiculada chamada proteína S. O período de incubação varia de 1 a 14 dias, com média de 4 a 5 dias.



Fonte: Jin, Yang, Ji, 2020.

A interação da proteína S do coronavírus com receptores e proteases nas células dos hospedeiros é essencial para o primeiro passo da infecção, essa ligação põe o vírus em contato com as células alvo do hospedeiro e é um dos principais determinantes do tropismo do vírus para essas células e órgãos vitais, ou seja, a capacidade de ligação entre o vírus e o hospedeiro determina a intensidade de infecção das células alvo e o comprometimento dos órgãos vitais (Belouzard, Millet, Licitra, Whittaker, 2012, Heald-Sargent e Gallagher, 2012, Kuo, Godeke, Raamsman, Masters, Rottier, 2000).

A influência do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como uma porta para a entrada nas células do hospedeiro da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS- Cov-2) é um epicentro para um debate saudável sobre a COVID-19 (Omar, 2020). O SARS-Cov-2 pode mediar a inflamação do miocárdio e os danos relacionados à regulação negativa do sistema ACE2 do miocárdio. Essa poderia ser a causa da disfunção miocárdica e desfechos cardíacos adversos em

pacientes com SARS. O mecanismo de invasão de células pelo novo coronavírus é aproximadamente o mesmo que nas outras SARS e este poderia causar danos ao coração por mecanismos semelhantes. Porém, a Organização Mundial de Saúde em recente resumo científico ainda não encontrou evidências que afirmem ou discordem quanto ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina entre pacientes com COVID-19 (Li, Tang, Li, Liu, 2020, WHO, 2020).

Como outros coronavírus o SARS-Cov-2 é um vírus envolvido em um envelope lipídico externo frágil, que o torna mais susceptível a desinfetantes, na comparação com outros vírus não envelopados como rotavírus, norovírus e poliovírus. Foi observada a persistência do vírus viável até um dia em tecidos e madeira, até 2 dias em vidros, 4 dias em aço inoxidável e plásticos e até 7 dias na camada externa das máscaras cirúrgicas (Rutala e Weber, 2019, Chin et al., 2020).

2.2 Quadro clínico da infecção pelo novo coronavírus

Quanto ao quadro clínico da COVID-19 entre os sintomas mais comuns temos: tosse em 50% dos pacientes, febre em 43% , mialgia em 36% , cefaleia em 34%, dispneia em 29%, dor de garganta em 20%, diarreia em 19%, náusea e vômitos em 12% e perda do olfato e paladar, dor abdominal e rinorreia em pouco menos de 10% dos pacientes, os achados dermatológicos ainda não estão bem caracterizados, mas há relatos de pápulas, urticária, erupções vesiculares e livedo reticular transitório (Mcintosh, 2020, Recalcati, 2020, Manalo, Smith, Cheeley, Jacobs, 2020).

A pneumonia aparece como a manifestação grave mais frequente. É caracterizada por febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais em “vidro fosco”, observados através de exames de imagem do tórax (Huang et al., 2020, Chen et al., 2020, Guan et al., 2020).

Se uma pessoa está infectada e elimina gotículas com virions através da tosse, espirro, bocejo ou pela própria respiração e estes virions conseguem chegar até a mucosa nasal de uma pessoa sã, estes vão encontrar células da mucosa nasal repletas de receptores ACE2 e a partir daí começa a se multiplicar. Caso o sistema imune da pessoa que se contaminou não consiga interromper o processo infeccioso, a infecção progredirá pelo trato respiratório chegando até os alvéolos pulmonares ricos em ACE2, nestes irá ocorrer aumento de citocinas com disrupção de trocas gasosas e consequente pneumonia (Ferguson et al., 2020, Gorbalyena et al., 2020).

Outras complicações incluem arritmias, infarto agudo e choque. Há complicações tromboembólicas incluindo embolismo pulmonar e acidentes cardiovasculares. Alguns pacientes com COVID-19 severa têm evidência laboratorial de uma resposta inflamatória exuberante semelhante a síndrome de liberação de citocinas com febre persistente, com elevação de marcadores inflamatórios como D-dímero e ferritina, e elevação das citocinas pró-inflamatórias. Essas anormalidades laboratoriais têm sido associadas a doença crítica e fatal (Xie, Wang, Yang, Zhang, 2020, Danzi, Loffi, Galeazzi, Gherbesi, 2020, Zhang et al., 2020, Mao et al., 2020, Klok et al., 2020, Huang et al., 2020, Mehta et al., 2020, Wang et al., 2020).

2.3 Diagnóstico laboratorial

Desde o início da pandemia, companhias médicas e institutos de pesquisa têm desenvolvido e aprovado testes para detecção da infecção pelo novo coronavírus e a imunidade contra a doença. Para o diagnóstico da infecção são usados testes envolvendo reação em cadeia de polimerase (PCR), este material é coletado através de swab nasal e orofaríngeo. Com essa técnica, considerada padrão-ouro

no diagnóstico, é possível a identificação do RNA viral. Os genes considerados para a identificação incluem: N, E, S e RdRP, e devem ser pesquisados no paciente que apresenta sintomas. O teste tem uma sensibilidade em torno de 63%, quando colhido em swab nasal/orofaringe, e o resultado negativo, portanto, não afasta o diagnóstico de COVID-19. Pode-se considerar repeti-lo e/ou realizar testes sorológicos, a partir da 2ª semana de sintomas. É estimado que SARS-Cov-2 anticorpos IgM pode ser detectado no sangue depois de oito dias do início dos sintomas. Testes sorológicos detectando anticorpos IgG e IgM são testes importantes para o diagnóstico de SARS-Cov-2 e podem ajudar a entender o papel dos portadores assintomáticos, no manejo da infecção (Castro et al., 2020, Vieira, Emery, Andriolo, 2020, GRUPO FORÇA COLABORATIVA COVID-19 BRASIL, 2020).

2.4 Medidas de Prevenção e Controle

O uso de máscaras faz parte de um pacote que abrange medidas de prevenção e controle no que diz respeito a disseminação de doenças respiratórias, dentre estas, a COVID-19. Neste pacote, além do uso de máscaras, são incluídas as regras de higienização das mãos e o distanciamento social. As máscaras poderão ser usadas para proteção de pessoas saudáveis, evitando o contato com pessoas infectadas, ou para controle da origem, quando são usadas por um indivíduo infectado, para impedir a transmissão (WHO, 2020).

As máscaras do tipo PFF2 ou N95 são consideradas padrão-ouro para a proteção contra partículas muito pequenas (Besedovsky, Lange, Haack., 2019, Warren-Gash, Fragaszy, Hayward, 2013). Apesar do consenso de que é necessário o uso de máscaras em pacientes sintomáticos e em profissionais de saúde, discordâncias têm sido observadas em relação a população geral (Loeb et al., 2009, Radonovich et al., 2019, Feng et al., 2020). Porém, não há evidências se as pessoas que usam máscaras pensariam que estão mais seguras e, portanto, se tornariam mais negligentes que as demais. O que se observa é que pessoas que usam máscaras são mais cautelosas e atentas que os colegas. Com o crescente número de pacientes sem sintomas, o uso da máscara facial se torna mais crucial, pois todos podem ser uma fonte potencial de vírus. O uso de máscaras faciais reduziria o risco da pessoa tocar diretamente a boca e nariz, as mais críticas partes da face (Zhai, 2020). O uso de máscaras com pequena eficiência de filtração pode ser ainda melhor do que não usar máscaras, em comunidades com alto índice de contágio (Cheng et al., 2020).

Estilo de vida, qualidade do sono, alimentação saudável, exercícios físicos e cuidados com a saúde desempenham um papel importante no controle e prevenção da disseminação da infecção (Besedovsky, Lange, Haack, 2019, Warren-Gash, Fragaszy, Hayward, 2013). De acordo com as recomendações do Center Disease Control (CDC), as principais estratégias para prevenção da disseminação do vírus incluem: evitar contato com pessoas sintomáticas, cobrir o nariz e a boca, com um lenço, em caso de espirro ou tosse, e descartar o material contaminado no lixo, evitar viajar para áreas de risco, lavar as mãos com sabão, por pelo menos 20 segundos, se não houver sabão utilizar um desinfetante que contenha álcool a pelo menos 60%, evitar contato das mãos com a face, limpar e desinfetar repetidamente superfícies que são tocadas com frequência (Bialvaei, Kafil, Asgharzadeh, 2015, CDC, 2020).

As medidas de distanciamento social, com altas viabilidade e aceitabilidade, devem ser implementadas, mesmo com o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, a serem desenvolvidas no futuro, pois contribuiriam para a redução da transmissão viral da gripe, e seus danos causados. As políticas nacionais sem precedentes do tipo "fique em casa" contribuíram significativamente para a supressão da pandemia de COVID-19 na Europa, e pode ser detectada na análise de tendências de tempo no nível macro (Noh et al., 2020; Vokó e Pitter, 2020).

2.5 Tratamento

O estudo RECOVERY, da Universidade de Oxford, acabou de publicar os resultados preliminares de um estudo randomizado e controlado, que comparou a dexametasona com um grupo controle, e demonstrou que 6mg de dexametasona, por via oral ou endovenosa, 1 vez ao dia, por 10 dias, atuou com: 1) redução da mortalidade (em 28 dias) de 1/3 (33,3%), nos pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica (VM); 2) redução da mortalidade (em 28 dias) de 1/5 (20%) nos pacientes que necessitaram de oxigênio e que não estavam em VM e 3) não houve diferença nos pacientes que não necessitaram de oxigênio. Conclusão prática: todo paciente com COVID-19, em ventilação mecânica, e os que necessitem de oxigênio fora da UTI devem receber dexametasona, por via oral ou endovenosa, na dose de 6mg, 1 vez ao dia, durante 10 dias. Trata-se de uma medicação barata e de acesso universal (SBI, 2020). Para os outros tratamentos testados, ainda se aplica o boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia de maio de 2020, mostrado abaixo.

Intervenção	Benefício ¹	Risco ²	Custo ³	Acesso ⁴	Evidência ⁵	Recomendação
Tratamento farmacológico da COVID-19						
Hidroxicloroquina (ou Cloroquina)	0	++	\$	✓✓	++00 baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) + Azitromicina	0	++	\$	✓✓	+000 muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Lopinavir/ritonavir	0	+	\$	✓	++00 baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Oseltamivir	0	0	\$	✓✓	+000 muito baixa	↓↓ Contra o uso (forte)
Tocilizumabe	0	+	\$\$\$	✓	+000 muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Glicocorticosteroides	0	++	\$	✓✓	+000 muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Heparina em doses de anticoagulação	0	++	\$\$\$ ⁶	✓✓	+000 muito baixa	↓ Contra o uso de rotina (fraca)
Condições associadas à COVID-19						
Oseltamivir (suspeita de influenza em quadros graves ou fatores de risco)	+	0	\$	✓✓	+000 muito baixa	↑ A favor do uso (fraca)
Heparina em doses de profilaxia (hospitalizados)	+	0	\$	✓✓	+000 muito baixa	↑↑ A favor do uso (forte)
Antibacterianos (profilático)	0	0	\$	✓✓	+000 muito baixa	↓ Contra o uso (fraca)
Antibacterianos (suspeita de infecção bacteriana)	++	0	\$	✓✓	Não avaliada	↑↑ A favor do uso

Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19: AMIB, SBI e SBPT.

Elaboração: 18 de maio de 2020

2.6 Modificações do organismo materno

Algumas modificações no organismo da mulher durante o período gestacional e puerperal implicam em um maior comprometimento da saúde da mulher caso a COVID-19 seja adquirida. Apesar de não haver evidências ainda em relação a essa predisposição o conhecimento destas modificações se faz necessário.

A gestante passa por uma adaptação imune para que o seu organismo possa aceitar a carga antigênica paterna. Esta adaptação envolve um importante complexo de histocompatibilidade denominado MHC Classe Ia. É incomum que dois indivíduos não relacionados compartilhem esse complexo, então para contornar este problema e evitar que o não reconhecimento da carga antigênica paterna resulte em perda fetal, as células do trofoblasto criam um MHC não clássico conhecido como antígeno leucocitário humano (HLA) classe Ib e inclui HLA-E, HLA-F e HLA-G. O reconhecimento dessas proteínas HLA de classe Ib, pelas células assassinas naturais residentes na decídua, inibe a atividade destas e promove a quietude imune (Djurisic e Hviid, 2014). Outra adaptação imune que promove tolerância imunológica na gestação decorre de importantes alterações nas subpopulações de linfócitos T CD4, há uma supressão dos linfócitos T-helper e T- citotóxico (Kumru, Boztosun, Godekmerdan, 2005). As altas concentrações de estrogênios produzidos na gravidez contribuem para a diminuição da produção de autoanticorpos. A gravidez é caracterizada por estimulação do sistema imunológico inato e supressão do sistema imunológico adaptativo (Kincade, Medina, Smithson, Scott, 1994, Smyth et al., 2005, Luppi et al., 2002).

Os níveis altos de estrogênio na gestação levam ao aumento da produção hepática de CBG (cortisol-binding globulin), que encontra-se aumentada cerca de duas vezes, originando uma diminuição da degradação do cortisol e um aumento do nível plasmático deste, chegando a triplicar na 26ª semana de gestação. Já com relação ao Sistema Renina Angiotensina, encontramos na gestante o aumento do heptapeptídeo Ang (1-7) que é um importante componente fisiologicamente ativo deste sistema e é formado no miocárdio humano intacto, a partir do metabolismo da Angiotensina II. Este heptapeptídeo está aumentado no coração com falência ventricular como também no terceiro trimestre da gestação podendo chegar até 34% de aumento. (Carr, Parker, Madden, MacDonald, Porter, 1981, Zisman et al., 2003, Anton e Brosnihan, 2008).

Na gravidez há uma coagulação e fibrinólise aumentadas, porém permanecem equilibradas para manter a hemostasia, há evidência de aumento de todos os fatores de coagulação, exceto os fatores XI e XII. Percebe-se então que a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade. (Kenny, McCrae K, Cunningham, 2014, McLean, Bernstein, Brummel-Ziedins, 2012, Cunningham e Nelson, 2015).

Com relação ao pulmão da gestante, encontramos uma capacidade residual funcional (CRF) diminuída em aproximadamente 20 a 30%, esta é composta por volume de reserva expiratório, que cai de 15 a 20%, e pelo volume residual que diminui de 20 a 25%. A CRF e o volume residual diminuem progressivamente durante a gravidez devido à elevação do diafragma. Reduções significativas são observadas no sexto mês. A capacidade pulmonar total, que é a combinação da CRF com a capacidade inspiratória, permanece inalterada ou diminui em menos de 5% no período (Hegewald e Crapo, 2011).

2.7 COVID-19 e gestação.

Não há comprovação científica de que o risco de ter a COVID-19 seja superior em uma gestante do que no restante da população (Rasmussen, Smulian, Lednicky, Wen, Jamieson, 2020, RCOG, 2020). Ainda há pouca informação sobre a evolução e as implicações do COVID-19 na gravidez. Entretanto, com base no conhecimento referente a outros coronavírus patogênicos e a outras infecções virais, pode-se prever complicações na gravidez (Ramalho et al., 2020). Durante a gravidez ocorrem modificações imunológicas e fisiológicas maternas, como as alterações da imunidade celular e as alterações no funcionamento pulmonar, que afetam tanto a suscetibilidade quanto a gravidade clínica das pneumonias. Logo, considera-se sempre risco acrescido para a grávida e para a própria gravidez, sendo extremamente necessário, assim como para as demais infecções respiratórias virais, a

prevenção contra a SARS-CoV-2 nessas mulheres (CDC, 2020, Rasmussen, Smulian, Lednicky, Wen, Jamieson, 2020, Jin et al., 2020).

Ainda não se tem nenhuma confirmação de que o vírus SARS-CoV-2 está intimamente ligado a malformações congênitas no feto e, levando em consideração o menor risco de infecção fetal intrauterina, a probabilidade de sua ocorrência é baixa. Mesmo assim, recomenda-se fortemente que as mulheres grávidas realizem a prevenção para a COVID-19 pois dados anteriores sobre SARS e MERS sugerem que os achados clínicos durante a gravidez podem variar de ausência de sintomas a doença grave e morte (Chen et al., 2020, RCOG, 2020).

O novo coronavírus foi associado com a ocorrência de rotura prematura de membranas, parto pré-termo, taquicardia fetal, sofrimento fetal, morte fetal e elevado número de cesarianas, considera-se então que tais desfechos sejam relevantes (Chen et al., 2020, Liu et al., 2020, Wang et al., 2020, Rasmussen, Smulian, Lednicky, Wen, Jamieson, 2020, Schwartz e Graham, 2020).

Os cuidados com a prevenção contra a COVID-19 em gestantes atualmente ainda seguem os mesmos definidos para a população em geral, ou seja: uso de máscaras de proteção respiratória, medidas de higiene e etiqueta respiratórias, através da cobertura da boca e nariz, com o braço ou prega do cotovelo, ao tossir ou espirrar, e, no caso da utilização de um lenço de papel, descartá-lo de imediato; lavagem das mãos com frequência, higienização de superfícies com água e sabão, seguida de desinfecção, com solução asséptica de base alcoólica, e distanciamento social, principalmente de pessoas que apresentem sintomas (RCOG, 2020, CDC, 2020; UPTODATE, 2020).

2.8 Diagnóstico de COVID- 19 na gestação

O diagnóstico laboratorial na gestante segue a mesma orientação da não gestante devendo ser realizada a RT- PCR em caso de paciente sintomática através do swab da nasofaringe e da orofaringe ou o teste sorológico para detecção dos anticorpos IgG e IgM, levando-se em consideração o tempo de início dos sintomas.

Para gestantes, parturientes e puérperas com informações epidemiológicas e ou manifestações clínicas da COVID-19 ou até com diagnóstico confirmado da infecção, a implementação de medidas de controle deve ser prioritária e a gripe pelo vírus H1N1 (influenza A) deve ser considerada, como diagnóstico diferencial. Mulheres grávidas foram quatro vezes mais propensas a internamentos hospitalares, do que a população em geral, durante a epidemia de 2009 pelo H1N1 (Liu et al., 2020, FEBRASGO, 2020). Torna-se essencial o desenvolvimento de estratégias de comunicação entre os profissionais de saúde e as gestantes, para o estabelecimento de relação de confiança e estímulo a vacinação contra o H1N1 (Pereira, Martins, Barbosa, Silva, Gomes, 2013).

A tomografia do tórax tem alta sensibilidade para o diagnóstico de COVID-19. Na mulher grávida, com suspeita de infecção pelo novo coronavírus, a tomografia do tórax deve ser considerada como uma ferramenta primordial, para a detecção da infecção em áreas epidêmicas. Um termo de consentimento pode ser solicitado e a proteção abdominal deve ser utilizada (Ai et al., 2020, Poon et al., 2020).

2.9 Assistência a gestante com COVID-19

Tanto no pré-natal quanto no centro obstétrico e enfermagem de puerpério, a paciente precisa usar máscara cirúrgica; assim como os profissionais que farão o atendimento, deverão utilizar o equipamento de proteção individual (EPI). Para o atendimento de parturientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, a assistência obstétrica deve ser prestada em ambiente dedicado a estas mulheres. São necessárias adaptações, principalmente visando evitar a disseminação da infecção para

outras pacientes e para a equipe de saúde. Tanto o ambiente misto quanto a equipe mista são formalmente desaconselhados. (FEBRASGO, 2020).

A decisão da via de parto em grávidas com suspeita de infecção ou com COVID-19 deverá levar em conta as características clínicas maternas e fetais, assim como outras situações da gravidez, e não a simples presença da infecção, podendo ser ponderada a realização de parto vaginal ou cesariana, exceto se a situação respiratória da gestante implicar uma decisão emergente (RCOG, 2020).

Acredita-se que há efetividade na implementação de medidas gerais de proteção durante o parto, incluindo uma pressão negativa na sala de parto, essas medidas podem ajudar a prevenir a disseminação da infecção pelo SARS- CoV-2, inclusive para o recém-nascido (Li et al., 2020).

O uso de misoprostol, ocitocina e analgesia de parto está liberado, quando indicado. O clampeamento imediato do cordão umbilical e a precaução do contato pele a pele são recomendados para o parto normal e cesariana. Parturientes em situação de gravidez, considerando idade gestacional, condição de viabilidade e vitalidade fetais, a cesárea deve ser lembrada como uma opção valiosa (RCOG, 2020, FEBRASGO, 2020).

2.10 COVID-19 e Aleitamento Materno

O conhecimento científico atual não permite estabelecer indicações ou recomendações específicas quanto ao aleitamento materno, obrigando a decidir por analogia com circunstâncias anteriores e em uma interpretação dos custos e dos benefícios previsíveis (Rodriguez-Wallberg e Wikander, 2020).

Embora, o aleitamento materno tenha seus benefícios comprovados para o neonato e para a mãe e seja, na maioria das vezes, a melhor forma de alimentação para a criança oferecendo proteção contra doenças e entre elas as infecções respiratórias (Victoria et al., 2016). Não existem estudos suficientes que comprovem a não transmissão do vírus pelo aleitamento materno, quando a mãe é portadora de COVID-19 (CDC, 2020).

Tendo em vista que os benefícios da amamentação podem superar os riscos, já que sabemos que a transmissão de outros vírus respiratórios é insignificante através do aleitamento materno, a indicação é que seja mantida a amamentação durante a pandemia (Rodriguez-Wallberg e Wikander, 2020). Porém, devem ser adicionadas precauções durante a amamentação a fim de evitar exposição e transmissão do vírus, através de gotículas ou secreções respiratórias (UNICEF, 2020).

Mesmo não havendo evidências científicas sobre a possibilidade de as mães com COVID-19 poderem transmitir o vírus através do leite materno, o mesmo pode ser transmitido devido à proximidade da mãe durante a amamentação (Rodriguez-Wallberg e Wikander, 2020). Assim, se a mãe estiver com suspeita ou com diagnóstico confirmado de COVID-19 a amamentação pode ser mantida com as devidas precauções, e se o quadro clínico permitir, devendo ser adotadas as seguintes medidas: lavar bem as mãos com água e sabão durante, pelo menos, 20 segundos, antes e depois de cada mamada; usar máscara durante a amamentação; evitar tocar nas mucosas (boca, nariz e olhos) da criança; lavar e higienizar os objetos e superfícies usados frequentemente (CDC, 2020 e UNICEF, 2020).

Caso a mãe opte por ordenhar o leite através de uma bomba, seja ela manual ou elétrica, faz-se necessário lavar as mãos com água e sabão antes de tocar em qualquer parte da bomba e seguir as recomendações para uma adequada limpeza e desinfecção da bomba, após cada utilização (CDC, 2020).

A amamentação é a pedra angular da sobrevivência, nutrição e desenvolvimento e saúde materna de bebês e crianças pequenas. A Organização Mundial da Saúde recomenda a amamentação

exclusiva durante os primeiros 6 meses de vida, seguida de continuação da amamentação associada a alimentos complementares adequados, por até 2 anos e além (WHO, 2003). Atualmente, os dados não são suficientes para concluir que há transmissão vertical do COVID-19 através da amamentação. Nos bebês, o risco de infecção por COVID-19 é baixo, a infecção é geralmente leve ou assintomática, enquanto as consequências da não amamentação e a separação entre mãe e filho podem ser significativas. Neste ponto, parece que a COVID-19 em lactentes e crianças representa uma ameaça muito menor à sobrevivência e à saúde, do que outras infecções que a amamentação previne (WHO, 2020).

2.11 Tratamento de COVID-19 e gestação

Atualmente, nenhum agente antiviral específico ou imunoterápico (ativo ou passivo) está disponível para o tratamento da infecção COVID-19, exceto em protocolos de pesquisa. As tentativas de uso de antivirais (lopinavir/ritonavir, ribavirina, ivermectina, nitazoxanida, remdesivir, entre outros) ainda não foram liberados para uso (FEBRASGO, 2020). Com relação ao tratamento com a dexametasona, em pacientes internados, este também se aplica às gestantes. Em gestantes infectadas pelo vírus H1N1 está liberado o uso de Oseltamivir. Este medicamento antiviral é classe C.

No estudo de Liu et al. (2020), todas as gestantes com COVID-19 apresentaram quadro clínico de pneumonia e características tomográficas. Nenhuma infecção por SARS- CoV-2 foi encontrada nos neonatos, a gravidez e o parto não elevou a severidade da COVID-19. Além disso, os autores observaram que seus resultados aumentaram os questionamentos em relação a terapia antiviral em pacientes grávidas, levando-se em consideração os riscos potenciais para o feto.

3. Considerações finais

Estamos diante de uma doença nova onde as pesquisas avançam velozmente, ainda não temos um tratamento definido para a infecção nem uma vacina. Esta compilação foi baseada no que tem de mais atual nas bases de dados até o término da confecção do manuscrito.

4. Referências

Ai, T., Yang, Z., Hou H., Zhan, C., Chen C., Lv, W. et al. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>

Anton, L., Brosnihan, K. B. (2008). Systemic and uteroplacental renin-angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ther Adv Cardiovasc Dis.*, 2(5):349-362. <https://doi.org/10.1177/1753944708094529>

Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6):1011-1033. <https://doi.org/10.3390/v4061011>

Besedovsky, L., Lange, T., Haack, M. (2019). The Sleep-Immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.*, 99(3):1325-1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>

- Bialvaei, A. Z., Kafil, H. S., Asgharzadeh, M. (2015). Role of treatment cost on transmission of multidrug-resistant tuberculosis into Iran. *Clin Infect Dis*, 61(6):1029-1030. <https://doi.org/10.1093/cid/civ459>
- Carr, B. R., Parker Jr, C. R., Madden, J. D., MacDonald, P. C., Porter, J. C. (1981). Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 139(4):416-422. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90318-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90318-5)
- Castro, R., Luz, P. M., Wakimoto, M. D., Veloso, V. G., Grinsztejn B., Perazzo H. (2020). COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Braz J Infect Dis*, 24(2):180-187. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.003>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). How to protect yourself & others.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. et al. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, 395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng, V. C., Wong, S., Chuang V. W., So, S. Y., Chen, J. H., Sridhar, S. et al. (2020). The role of community-wide wearing of face mask for control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic due to SARS-CoV-2. *J Infect*, 81(1):107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.024>
- Chin, A. W. H., Chu. J. T. S., Perera, M. R. A., Hui, K. P. Y., Yen, H., Chan, M. C. W. et al. (2020). Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*, 1(1):10. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
- Cunningham, F. G., Nelson, D. B. (2015). Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol*, 126(5):999-1011. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001110>
- Danzi, G. B., Loffi, M., Galeazzi, G., Gherbesi, E. (2020). Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association?. *Eur Heart J*, 41(19):1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
- Djurisic, S., Hviid, T. V. F. (2014). HLA Class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00652>
- Febrasgo (2020). *COVID-19 em obstetrícia. O que é preciso saber?* Relatores: Duarte, G., Quintana, S. M. Acessado em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/covid19/item/1027-covid-19-em-obstetricia-o-que-e-preciso-saber>
- Feng, S., Shen, C., Xia, N., Song, W., Fan M., Cowling, B. J. (2020). Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Resp Med*, 8(5):434-436. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30134-X)
- Ferguson, N. M., Laydon, D., Nedjati-Gilani, G., Imai, N., Ainslie, K., Baguelin, M. et al. (2020). Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *College COVID-19 Response Team*. <https://doi.org/10.25561/77482>

- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A. et al. (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5:536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Grupo Força Colaborativa COVID-19 Brasil (2020). Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J. et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Heald-Sargent, T., Gallagher, T. (2012). Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*, 4(4):557-580. <https://doi.org/10.3390/v4040557>
- Hegewald, M. J., Crapo, R. O. (2011). Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*, 32(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.11.001>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W. et al. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4):372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Kenny, L., McCrae, K., Cunningham, F. *Chesley's Hypertensive disorders in pregnancy: Platelets, coagulation, and the liver* (4th ed.). Academic Press, 2014.
- Kincade, P. W., Medina, K. L., Smithson, G., Scott, D. C. (1994). Pregnancy: a clue to normal regulation of B lymphopoiesis. *Immunol Today*, 15(11):539-544. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90211-9)
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M. et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191:145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Kumru, S., Boztosun, A., Godekmerdan, A. (2005). Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and serum cytokine concentrations in healthy women. *J Reprod Med*, 50(4):246-250.
- Kuo, L., Godeke, G., Raamsman, M. J. B., Masters P. S., Rottier, P. J. M. (2000). Retargeting of coronavirus by substitution of the spike glycoprotein ectodomain: crossing the host cell species barrier. *Journal of Virology*, 74(3):1392-1406. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.3.1393-1406.2000>
- Li, S., Tang, Z., Li, Z., Liu, X. (2020). Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(6):1021-1026. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>

- Li, Y., Zhao, R., Zheng, S., Chen, X., Wang, J., Sheng, X. et al. (2020). Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerging infectious diseases*, 26(6). <https://doi.org/10.3201/eid2606.200287>
- Liu, D., Li, L., Wu, X., Zheng, D., Wang, J., Yang, L. et al. (2020). Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 215(1):127-132. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
- Loeb, M., Dafoe, N., Mahony, J., John, M., Sarabia, A., Glavin, V. et al. (2009). Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA*, 302(17):1865-1871. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1466>
- Luppi, P., Haluszczak, C., Betters, D., Richard, C. A. H., Trucco, M., DeLoia, J. A. (2002). Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *J. Leukoc Biol*, 72(5):874-884.
- Manalo, I. F., Smith, M. K., Cheeley, J., Jacobs, R. (2020). A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q. et al. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 77(6):1-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- McLean, K., Bernstein, I. M., Brummel-Ziedins K. E. (2012). Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 207(2):135. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.027>
- Mcintosh, K. (2020). Coronavirus disease 2019 pandemic. *World Health Organization*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J. et al. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Noh, J., Seong, H., Yoou, J. G., Song, J. Y., Cheong, H. J., Kim, W. J. (2020). Implication for the Control of Influenza. *J Korean Med Sci*, 35(19):182. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e182>
- Omar, M. B. (2020). Covid-19 and angiotensin- converting enzyme (ACE2): Areasfor research. *Heart & Lung*, 49(4):351. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.04.012>
- World Health Organization (2020). *Breastfeeding and COVID-19: scientific brief*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332639>
- World Health Organization, & UNICEF (2003). *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>

- Pereira, B. F. B., Martins, M. A. S., Barbosa, L. A., Silva, C. S. O., Gomes, L. M. X. (2013). Motivos que levaram as gestantes a não se vacinarem contra H1N1. *Ciênc. saúde coletiva*, 18(6):1745-1752. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000600025>
- Poon, L. C., Yang, H., Lee, J. C. S., Copel, J. A., Leung, T. Y., Zhang, Y. et al. (2020). ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 55(5):700-708. <https://doi.org/10.1002/uog.22013>
- Radonovich Jr, L. J., Simberkoff, M. S., Bessesen, M. T., Brown, A. C., Cummings, D. A. T., Gaydos, C. A. et al. (2019). N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*, 322(9):824-833. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11645>
- Ramalho, R., Rao, M., Zhang, C., Agrati, C., Ippolito, G., Wang, F. et al. (2020). Immunometabolism: new insights and lessons from antigen-directed cellular immune responses. *Semin Immunopathol*, 42(3):279-313. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00798-w>
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednický, J. A., Wen, T. S., Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*, 222(5):415-426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Recalcati, S. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(5):212-213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
- Rodriguez-Wallberg, K. A., Wikander, I. (2020). A global recommendation for restrictive provision of fertility treatments during the COVID-19 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99(5):569-570. <https://doi.org/10.1111/aogs.13851>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2020). Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-18-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
- Rutala, W. A., Weber, D. J. (2019). Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. *Am J Infect Control*, 47:96-105. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.01.014>
- Schwartz, D. A., Graham, A. L. (2020). Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*, 12(2):194. <https://doi.org/10.3390/v12020194>
- Smyth, P. P., Wijeyaratne, C. N., Kaluarachi, W. N., Smith, D. F., Premawardhana, L. D., Parkes, A. B. et al. (2005). Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid*, 15(5):474-477. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.474>
- Sociedade Brasileira De Infectologia (2020). Informe da Sociedade Brasileira De Infectologia sobre o novo coronavírus nº 14: Dexametasona no tratamento da covid-19.

<https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/137/2020/06/f590ba9af0faf1a1490ef0b5f945b9c136dceba586b6fa18b86852927fe72b54.pdf>

UpToDate (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features#H749004236>

Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krusevec, J. et al. (2016). Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 387(10017):475-490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)

Vieira, L. M. F., Emery, E., Andriolo, A. (2020). COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. *Sao Paulo Med J*. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0240.14052020>

Vokó, Z., Pitter, J. G. (2020). The effect of social distance measures on COVID-19 epidemics in Europe: an interrupted time series analysis. *GeroScience*. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00205-0>

Wang, C., Kang, K., Gao, Y., Ye, M., Lan, X., Li, X. et al. (2020). Cytokine levels in the body fluids of a patient with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: A case report. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/L20-0354>

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

Warren-gash, C., Fragaszy, E., Hayward, A. C. (2013). Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*, 7(5):738-749. <https://doi.org/10.1111/irv.12015>

World Health Organization (2020). *Advice on the use of masks in the context of COVID-19*. Interim guidance. [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak).

World Health Organization (2020). COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. *Scientific brief*. <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>.

Xie, Y., Wang, X., Yang, P., Zhang, S. (2020). COVID-19 Complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2). <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>

Zhai, Z. Facial mask: A necessity to beat COVID-19. *Build Environ*, 175:106827. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.106827>

Zhang, Y., Xiao M., Zhang, S., Xia, P, Cao, W., Jiang, W. (2020). Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 382(17):38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>

Zisman, L. S., Keller, R. S., Weaver, B., Lin, Q., Speth, R., Bristow, M. R. et al. (2003). Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation*, 108(14):1707-1712.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000094734.67990.99>