

SCKARLET ERNANDES BIANCOLIN GARAVAZZO

**ULTRASSOM PULMONAR VS. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE
TÓRAX EM GESTANTES INTERNADAS COM COVID-19**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

**São Paulo
2021**

SCKARLET ERNANDES BIANCOLIN GARAVAZZO

**ULTRASSOM PULMONAR VS. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE
TÓRAX EM GESTANTES INTERNADAS COM COVID-19**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garavazzo, Sckarlet Ernandes Biancolin
Ultrassom pulmonar vs tomografia computadorizada
de tórax em gestantes internadas com COVID-19 /
Sckarlet Ernandes Biancolin Garavazzo. -- São
Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Ultrassom pulmonar 2.Tomografia
computadorizada de tórax 3.Gravidez 4.Síndrome
respiratória aguda grave 5.COVID-19 6.SARS-CoV-2

USP/FM/DBD-351/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Ao meu marido **Vinicius**, meu eterno companheiro.
Por todo amor, pela cumplicidade e paciência, pelo apoio
incondicional às minhas escolhas acadêmicas.
Por caminharmos sempre juntos.*

*Aos meus pais, **Angelo e Mara**, meus inspiradores, a quem
devo meu caráter, minha formação e educação.
Pelo amor e apoio incondicional.*

*Às minhas irmãs, **Shaieny e Kethellen**, minhas melhores
amigas e maiores companheiras.
Pelo amor e pela parceria incondicional.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, por toda a sua dedicação e pelo amor ao ensino e à pesquisa, pela paciência e por todos os ensinamentos dos últimos sete anos. Minha gratidão por todo seu rigor e carinho, pelos conselhos, pela disponibilidade, pelo incentivo constante e pelo apoio em minhas escolhas acadêmicas. Quão grande o conhecimento que me concedeu que terei eternamente em mim uma parte de ti.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, chefe do departamento de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todas as oportunidades concedidas desde a minha chegada a essa instituição, durante a residência em medicina fetal, preceptoria, mestrado e pelas contribuições no exame de qualificação do doutorado. Minha gratidão eterna pelo incentivo e apoio em minhas escolhas acadêmicas, por todo carinho, pelo companheirismo e pela humanidade durante o pior período de 2020 na pandemia.

À minha irmã Shaieny, por toda a dedicação e carinho na correção do português da tese para a qualificação, para a defesa e, ainda, por confeccionar as figuras demonstrativas do tórax da gestante.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todas as oportunidades concedidas.

Aos meus avôs, em memória, **José e Angelo**, e a minhas avós, **Clarice e Yolanda**, por todo amor e pela dedicação à família.

Aos meus sogros, **Silvia e Nelson**, e meus cunhados, **Naila, Ricardo, Rodrigo e Danilo**, por todo amor e pela compreensão.

Aos familiares **Ernandes, Biancolin e Garavazzo**, pelo carinho e apoio, mesmo distantes, em minhas escolhas acadêmicas e assistenciais.

Aos assistentes que permaneceram comigo no HC na pior fase da pandemia, **Dr. Silvio Martinelli, Dra. Adriana Lippi, Dra. Fernanda Spadotto, Dra. Joelma Queiroz, Dra. Cristiane Paganoti, Dra. Veridiana Franco, Dr. Tiago Arrym, Dra. Danielle Domingues, Dra. Ana Claudia Farche, Dra. Ursula Gomez, Dra. Mariane Maeda, Dra. Juliana Ikeda, Dra. Mariana Vieira, Dra. Mônica Farbanks, Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, meu eterno agradecimento pela amizade, pelo companheirismo e pelo carinho. Gratidão por dividirem os piores momentos da pandemia em 2020 com altruísmo e amor, e por cuidarem incessantemente das gestantes graves com COVID-19.

Ao **Dr. Hermann Fernandes**, pela imensa parceria acadêmica, incansável na coleta dos dados desse trabalho, pela amizade e pelo carinho que ultrapassa os tempos de pandemia e por todas as risadas dos “dedos de energia”.

Ao **Dr. Marcio Sawamura**, pela contribuição direta no estudo com a análise das tomografias. Gratidão pela parceria acadêmica, pelas discussões e por toda a disponibilidade.

Ao **Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho**, minha gratidão eterna pela parceria de trabalho, pelos ensinamentos constantes, pela paciência e por todo o carinho, sempre. Agradecimento especial pela apreciação desta pesquisa apresentada na qualificação.

Ao **Dr. Antonio Amorim**, minha gratidão pela parceria de trabalho, pelos ensinamentos e pela troca de experiências, por toda a calma e pelo exemplo de humanidade.

Aos meus amigos **Veridiana, Mariane, Gilmar, Cristiane e Juliana**, pela amizade verdadeira, pelo carinho e pelo companheirismo.

À **Dra. Claudia da Costa Leite**, por tornar possível a realização desse projeto e pela apreciação desta pesquisa apresentada na qualificação.

À equipe do Hospital Israelita Albert Einstein, **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao e Dra. Sandra Frankfurt**, pela ideia inicial do projeto e pela parceria acadêmica.

À **Lucinda Cristina Pereira**, pelo seu amor ao trabalho, pela disponibilidade e por tornar essa jornada mais leve. Obrigada por acreditar que os sonhos são possíveis.

À **Stela Verzinhasse Peres**, pela viabilização da análise estatística, pelas maravilhosas discussões e pelas novas ideias propostas.

Aos meus companheiros de ambulatório **Camila, Clarissa, Sabrina, Sergio, Cristiane e Gabriela**, por toda colaboração e pelo companheirismo.

A todos os **docentes e assistentes da Clínica Obstétrica**, por todos os ensinamentos e pelo convívio.

A todos os **residentes, estagiários e pós-graduandos**, pela troca de conhecimentos, convivência e amizade.

A todos os **funcionários do setor administrativo e enfermagem da Clínica Obstétrica**, pelo carinho e pela convivência por todos esses anos.

A todas as **gestantes**, meu profundo agradecimento. Razão de toda minha formação e dedicação diária.

*O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim, terás o que colher."*

Cora Coralina

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo principal.....	6
2.2	Objetivos secundários	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	SARS-CoV-2	8
3.2	COVID-19	9
3.3	COVID-19 na gestação.....	11
3.4	Métodos de imagem para avaliação pulmonar	14
3.5	Tomografia de tórax.....	15
3.6	Ultrassonografia pulmonar	16
3.7	USG de pulmão vs. TC de tórax na COVID-19	20
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
4.1	Delineamento da pesquisa.....	24
4.2	Ética em pesquisa	24
4.3.1	Seleção dos casos.....	24
4.3.2	Critérios de inclusão.....	25
4.4	Métodos	26
4.4.1	Coleta de dados	26
4.4.2	Idade gestacional	26
4.4.3	Avaliação da ultrassonografia pulmonar	26
4.4.4	Avaliação da tomografia de tórax.....	31

4.4.5	Variáveis estudadas	34
4.4.5.1	<i>Variáveis maternas</i>	34
4.4.5.2	<i>Variáveis da ultrassonografia de pulmão</i>	35
4.4.5.3	<i>Variáveis da tomografia de tórax</i>	35
4.4.5.4	<i>Variáveis do quadro clínico</i>	36
4.5	Análise	36
4.5.1	Análise de dados	36
4.5.2	Análise estatística	36
5	RESULTADOS	39
5.1	Caracterização da população	39
5.2	Concordância quanto à frequência de alterações	39
5.3	Frequência das alterações pulmonares	39
5.4	Correlação entre os métodos de imagem	39
5.5	Predição da necessidade de oxigênio	40
5.6	Avaliação de desempenho dos métodos de imagem na predição da necessidade do uso de O₂	41
5	DISCUSSÃO	47
6.1	Limitações do estudo	49
6.2	Implicações clínicas do estudo	50
7	CONCLUSÕES	53
8	ANEXOS	55
8.1	ANEXO A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do HCFMUSP	55
8	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68
9	REFERÊNCIAS	73

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CoVs	Coronavírus
DHEG	Doença hipertensiva Específica da Gestação
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Gestacional
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DUM	Data da Última Menstruação
E	Especificidade
ECA-2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
Gy	Gray
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corpórea
Max	Máximo
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio CoV
mGy	Miligray
Mín	Mínimo
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação da Transcriptase Reversa Seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase

RX	Raio-X
S	Sensibilidade
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave CoV
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC	Tomografia Computadorizada
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
<i>vs</i>	<i>Versus</i>
α CoV	AlfaCoronavírus
β CoV	BetaCoronavírus
γ CoV	GammaCoronavírus
δ CoV	DeltaCoronavírus

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	por cento
$<$	menor que
$=$	igual
$>$	maior que
\pm	mais ou menos
\pm	mais ou menos
\leq	menor ou igual
\geq	maior ou igual
∞	gama

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma: seleção dos casos	25
Figura 2 -	Delimitação dos quadrantes por hemitórax.....	27
Figura 3 -	Ultrassonografia de pulmão com linha A	28
Figura 4 -	Ultrassonografia de pulmão com linhas B.....	29
Figura 5 -	Ultrassonografia de pulmão com linhas B coalescentes	29
Figura 6 -	Ultrassonografia de pulmão com consolidação	30
Figura 7 -	Ultrassonografia de pulmão com derrame pleural	30
Figura 8 -	Tomografia de tórax com padrão normal.....	32
Figura 9 -	Tomografia de tórax com espessamento interlobular	32
Figura 10 -	Tomografia de tórax com vidro fosco.....	33
Figura 11 -	Tomografia de tórax com consolidação.....	33
Figura 12 -	Tomografia de tórax com derrame pleural.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características epidemiológicas e gerais das gestantes internadas com COVID-19 - HCFMUSP - 2020	40
Tabela 2 -	Comparação da frequência de quadrantes com alterações pulmonares identificadas na USG pulmonar e na TC em gestantes com COVID-19 (N = 468 quadrantes) - HCFMUSP - 2020	41
Tabela 3 -	Predição da necessidade de uso de O ₂ pela USG pulmonar e TC em gestantes com COVID-19 de acordo com o escore pulmonar e as alterações pulmonares – HCFMUSP - 2020	44

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Gráfico de proporção das alterações pulmonares identificadas na USG pulmonar e na TC de tórax – HCFMUSP - 2020.....42
- Gráfico 2** - Correlação interclasse entre o escore da USG pulmonar e o escore da TC de tórax das gestantes internadas com COVID-19 – HCFMUSP - 202043
- Gráfico 3** - Comparação entre as curvas ROC do escore pulmonar da USG e da TC de acordo com a necessidade de O₂ nas gestantes com COVID-19 – HCFMUSP – 202045

RESUMO

Garavazzo SEB. *Ultrassom pulmonar vs. tomografia computadorizada de tórax em gestantes internadas com COVID-19* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

OBJETIVO: Comparar a ultrassonografia pulmonar (USG) e a tomografia de tórax (TC) a partir de alterações pulmonares identificadas em gestantes internadas por infecção pelo SARS-CoV-2. **MÉTODO:** Estudo prospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de junho a setembro do ano de 2020. Foram incluídas 39 gestantes internadas com COVID-19 submetidas à avaliação pulmonar por meio da TC e da USG, com intervalo máximo de 48 horas entre os exames. O tórax foi dividido em 6 regiões por hemitórax (2 anteriores, 2 laterais e 2 posteriores). A USG avaliou a presença das linhas B > 2, linhas B coalescentes e consolidação, e a TC, a presença do espessamento interlobular, vidro fosco e consolidação. A pontuação (score) foi atribuída mediante o pior achado alterado por quadrante e o derrame pleural foi avaliado. As gestantes foram divididas em dois grupos conforme a necessidade do uso de oxigênio (O₂) suplementar. Os exames de imagem foram comparados de acordo com os achados alterados por quadrante e segundo o score pulmonar. Também foi realizada a avaliação do desempenho de cada método na predição da necessidade do uso de O₂ suplementar. **RESULTADOS:** Verificou-se uma correlação significativa entre os escores obtidos pelos dois métodos (rICC = 0,946; p<0.001). A comparação da frequência de quadrantes alterados entre a USG e a TC mostrou uma concordância moderada (Kappa ponderado = 0,551). Para a USG, o score pulmonar >15, linhas B coalescentes e presença de consolidação foram preditoras da necessidade do uso de O₂ suplementar. Já a TC teve como preditores o score pulmonar >16 e a consolidação. **CONCLUSÃO:** Há correlação significativa entre os escores obtidos pela USG e pela TC em gestantes internadas com COVID-19. A USG teve desempenho tão satisfatório quanto a TC na avaliação do score pulmonar levando em conta a necessidade do uso de O₂.

Descritores: Ultrassom pulmonar; Tomografia computadorizada de tórax; Gravidez; Síndrome respiratória aguda grave; COVID-19: SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Garavazzo SEB. *Lung ultrasound vs. chest computed tomography for pregnant inpatients with COVID-19* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare lung ultrasound (LUS) and computed tomography (CT) in the assessment of pregnant women with COVID-19. **METHOD:** This study was conducted at Hospital das Clínicas, São Paulo University, from June to September 2020 and this is a prospective study comprising 39 pregnant inpatients with COVID-19 who underwent pulmonary assessment with CT and US with a maximum span of 48 hours between the exams. The thorax was divided into 12 regions and assessed in terms of the following: the presence of B-lines (> 2), coalescent B-lines, consolidation, and pleural effusion on LUS; presence of interlobular thickening, ground glass, consolidation, and pleural effusion on CT. The two methods were scored by adding up the scores from each thoracic region. Pregnant women were separated into two groups according to the need for oxygen (O₂). Performance analyses and accuracy of prediction were done about severity disease. **RESULTS:** A significant correlation was found between the scores obtained by the two methods (rICC = 0.946; p<0.001). They were moderately in agreement concerning the frequency of altered pulmonary regions (weighted kappa = 0.551). In LUS, a score over 15, coalescent B-lines, and consolidation were predictors of the need for O₂, whereas the predictors in CT were a lung score over 16 and consolidation. The two methods, US (p<0.001) and CT (p<0.001), were fairly accurate in predicting the need for oxygen (O₂) (AUC= 0.915 and 0.938 respectively). **CONCLUSION:** In pregnant women, lung US and CT of the chest are of similar accuracy in assessing lungs affected by COVID-19 and can predict the need for O₂.

Descriptors: Chest computed tomography; Lung ultrasound, pregnancy; COVID-19, SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome.

1 INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, uma nova variante do Coronavírus descoberta em Wuhan, na China, no final do ano de 2019. Rapidamente, a infecção tomou dimensões globais, resultando, em março de 2020, na declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, pela inalação de secreções respiratórias ou gotículas contaminadas pelo vírus que ficam suspensas no ar. O Coronavírus pode causar desde infecções assintomáticas até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG).

É frequente o comprometimento pulmonar nos quadros graves da COVID-19, com evidência de pneumonia bilateral e multifocal, de distribuição mais periférica e predomínio nas regiões pulmonares médias, inferiores e posteriores²⁻⁴. A tomografia computadorizada (TC) de tórax é o método mais utilizado para a quantificação do pulmão afetado e também para o auxílio do seguimento clínico de pacientes com COVID-19. Dentre os principais achados tomográficos, estão as opacidades em vidro fosco, a consolidação e o espessamento do septo interlobular⁵.

Embora a TC seja considerada o exame de imagem padrão-ouro para avaliação da pneumonia causada pela COVID-19, a ultrassonografia (USG) também permite a verificação do comprometimento pulmonar, pois a infecção causada pelo SARS-CoV-2 tem um padrão de distribuição predominantemente periférico e, portanto, facilmente captado pelo ultrassom⁶. Além de ser um método diagnóstico mais acessível do que a TC, a USG é de fácil treinamento, podendo ser feita em condições de emergência, como à beira do leito em pacientes com instabilidade hemodinâmica na UTI, reduz a necessidade de transporte hospitalar dos pacientes contaminados, o que diminui a exposição de outros profissionais ao Coronavírus e, ainda, no caso das gestantes, tem a vantagem de não expor o feto à radiação.

No último ano, publicações mostraram que há concordância entre as alterações identificadas pela TC de tórax e pela USG de pulmão na avaliação da pneumonia causada pelo Coronavírus em indivíduos adultos.

Zieleskiewicz *et al.* identificaram uma correlação interclasse de 0,78 (IC 95% 0,68-0,87; $p < 0,0001$) entre os dois métodos na análise da gravidade da pneumonia pela COVID-19⁷. Lopes *et al.* também observaram concordância entre os achados anormais pelas duas modalidades de exame de imagem, especialmente entre a presença de vidro fosco na TC e mais de 2 linhas B na USG ($p = 0,0007$), além da presença de consolidações subpleurais na USG e em áreas de consolidação na TC ($p < 0,0001$)⁸. Yang *et al.* demonstraram maior sensibilidade na USG pulmonar para detecção do padrão interstício-alveolar comparado a TC de tórax (60% vs. 38,5%, $p < 0,0001$), da síndrome interstício-alveolar (93,3% vs. 68,9%, $p = 0,001$), da presença de consolidação (38,9% vs. 3%, $p < 0,0001$) e na detecção de derrame pleural (74,4% vs. 15,6%, $p < 0,0001$)⁹.

Em condições excepcionais, como no contexto da pandemia, o obstetra pode utilizar a USG para avaliação não apenas do bem-estar fetal, mas, também, das condições pulmonares das gestantes com o novo Coronavírus. Por se tratar de um profissional que já utiliza o ultrassom em sua rotina com as gestantes, possui habilitação para o manuseio do aparelho e das suas imagens. A análise pulmonar pelo obstetra pode influenciar o manejo clínico das gestantes com COVID-19, sendo um bom método de triagem para os casos graves¹⁰.

Buonsenso *et al.* desenvolveram um programa de ensino rápido de USG pulmonar para ginecologistas e obstetras que se mostrou suficiente para promover habilidade teórica no reconhecimento dos padrões pulmonares e, a partir disso, realizar melhor seguimento das gestantes com infecção pelo SARS-CoV-2¹¹. Moro *et al.* e Youssef *et al.* sistematizaram o exame ultrassonográfico de pulmão em gestantes para guiar ginecologistas e obstetras na avaliação pulmonar^{12,13}.

Durante a gravidez, sabe-se que as modificações anatômicas e fisiológicas, principalmente no sistema respiratório¹⁴, e o estado de imunossupressão¹⁵ contribuem para o aumento do risco de infecções respiratórias nessa população. As gestantes sintomáticas por COVID-19 possuem taxa de internação mais alta em unidade de terapia intensiva (UTI) em comparação à população geral e, quando comparadas às gestantes sem a doença, apresentam índice de óbito mais elevado¹⁶⁻¹⁸.

Apesar de, em nível mundial, a mortalidade materna por COVID-19 ter se mostrado semelhante à da população em geral, no Brasil, um estudo que analisou dados do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe),

gerido pelo Ministério da Saúde, relativos ao período entre fevereiro e junho de 2020, revelou que 978 gestantes e puérperas foram diagnosticadas com SRAG por COVID-19 e, dessas, 124 foram a óbito (taxa de letalidade de 12,7%)^{19,20}.

Considerando que a disparidade entre a taxa de mortalidade brasileira e dos países em desenvolvimento está diretamente associada à precariedade de serviços de saúde e de recursos, o treinamento da equipe obstétrica para utilização do ultrassom nas avaliações pulmonares pode apresentar melhores resultados no cuidado de gestantes com a doença, por meio de instrumento mais acessível e barato.

A possibilidade de avaliações sucessivas no seguimento das gestantes com quadros graves de COVID-19, sem expor o feto à radiação e sem necessidade de transporte da paciente, é outra vantagem da USG pulmonar em relação à TC de tórax.

A despeito de todos os benefícios indicados acerca da avaliação pulmonar pela USG e do estímulo ao ensino do método para ginecologistas e obstetras, não há estudos comparando a USG de pulmão e a TC e tórax em gestantes com COVID-19.

Portanto, há necessidade de se determinar a correlação da USG pulmonar em relação ao padrão-ouro, a TC de tórax, nas gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2, e sua aplicabilidade na condução dos casos graves.

A partir da correlação estabelecida, pode-se aprimorar protocolos assistenciais específicos para mulheres grávidas com infecção pelo SARS-CoV-2 a fim de utilizar a USG como método alternativo na avaliação e no seguimento dessas gestantes.

2 OBJETIVOS



2 OBJETIVOS

Este presente estudo envolvendo gestantes internadas com infecção pelo SARS-CoV-2 teve como objetivos:

2.1 Objetivo principal

Comparar a USG pulmonar com a TC de tórax na detecção de alterações pulmonares.

2.2 Objetivos secundários

1. Comparar a USG pulmonar com a TC de tórax na predição da necessidade do uso de oxigênio suplementar (O₂) na internação;
2. De acordo com os dois métodos, a USG pulmonar e a TC de tórax, determinar as alterações pulmonares preditoras da necessidade de O₂ suplementar na internação.

3 REVISÃO DA LITERATURA



3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SARS-CoV-2

Os Coronavírus (CoVs) fazem parte de um grupo de vírus de RNA de fita simples, envelopados, com polaridade positiva e não segmentada, que pertencem à subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales*. Existem quatro gêneros de CoVs, *AlfaCoronavirus* (α CoV), *BetaCoronavirus* (β CoV), *DeltaCoronavirus* (δ CoV) e *GammaCoronavirus* (γ CoV)²¹.

Morcegos e roedores são as fontes de genes da maioria dos α CoVs e β CoVs, enquanto as espécies aviárias, em geral, são as fontes genéticas dos δ CoVs e γ CoVs. Os CoVs têm capacidade de atravessar a barreira entre espécies e, alguns, emergiram como importantes patógenos humanos²².

A síndrome respiratória aguda grave CoV (SARS-CoV) foi detectada, inicialmente, na China, em 2002, como a causa de uma grande epidemia. Em 2012, identificou-se a síndrome respiratória do Oriente Médio CoV (MERS-CoV) que tem provocado surtos na Arábia Saudita desde então^{23,24}. Esses vírus são, provavelmente originários de morcegos que depois mudaram para um hospedeiro mamífero (*Paguma larvata*), no caso do SARS-CoV, e, para o camelo (*Camelus dromedarius*), no MERS-CoV, antes de cruzarem a barreira das espécies e infectarem humanos²².

Anteriormente ao ano de 2019, seis subtipos de CoVs eram conhecidos por acarretarem doenças em seres humanos. A linhagem β CoV geralmente causa infecções respiratórias autolimitadas em hospedeiros imunocompetentes e, ocasionalmente, no trato respiratório inferior, provoca infecções em hospedeiros imunocomprometidos e idosos²⁵. Em contraste, SARS-CoV e MERS-CoV podem causar graves infecções do trato respiratório inferior com SRAG, além de manifestações extrapulmonares, como diarreia, linfopenia, alteração da função hepática, renal ou, ainda, disfunção de múltiplos órgãos, entre hospedeiros imunocompetentes e imunocomprometidos, que registram taxa de mortalidade de 10% e 35%, respectivamente^{22,26,27}.

Em dezembro de 2019, a OMS foi informada sobre a ocorrência de casos de infecção grave do trato respiratório inferior de causa desconhecida, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China²⁸.

O agente etiológico foi identificado como um β -CoV, isolado, sequenciado e nomeado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus²⁹. Análises genéticas demonstraram que o SARS-CoV-2 compartilha 96% do seu genoma com o CoV de morcego, 91,02% com o genoma do CoV de pangolin e 79% com o SARS-CoV, sugerindo a transmissão interespecies até a infecção humana e a existência de reservatórios animais do novo vírus³⁰.

Em 11 de fevereiro de 2020, a OMS anunciou que a doença causada por este novo CoV era a "COVID-19", sigla para "doença Coronavírus 2019". Um mês após o comunicado, no dia 11 de março, o número contaminados pelo vírus havia aumentado de forma exponencial fora da China e a quantidade de países envolvidos triplicou, registrando-se mais de 118.000 casos em 114 países e mais de 4.000 mortes. O grave cenário fez com que a OMS declarasse a COVID-19 uma pandemia³¹.

O Brasil, no período entre 03 de janeiro de 2020 e 11 de setembro de 2021, contava com, pelo menos, 20.989.164 casos confirmados e 586.558 mortes por Coronavírus³².

3.2 COVID-19

O SARS-CoV-2 contamina, principalmente, a via aérea superior e os pulmões. O vírus atinge as células que contêm a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), como as células alveolares do tipo II. Esse vírus internaliza na célula do hospedeiro e liberta seu material genético, o ácido ribonucleico (RNA), que é transcrito no interior celular e começa a produzir proteínas inibidoras do sistema imunológico. Por consequência, há um aumento da replicação viral no organismo e a infecção de novas células³³. À medida que mais células alveolares são afetadas, a doença pode evoluir para formas mais graves, como insuficiência respiratória grave e morte³⁴. A ECA-2 também está presente em células cardíacas³⁵ e células glandulares do sistema gastrointestinal³⁶, sendo responsável pelo acometimento desses órgãos em alguns indivíduos com maior expressão da enzima.

A COVID-19 tem características clínicas que variaram desde uma doença leve ou assintomática até a doença grave ou fatal. Os principais sintomas da COVID-19 são febre, tosse e mialgia. Outras manifestações menores englobam dor de garganta, cefaleia, anosmia, náusea ou vômito, diarreia, disgeusia³⁷.

A transmissão ocorre de pessoa para pessoa de forma direta, por contato ou por meio de aerossóis. Tosse, espirro, inalação de gotículas, e contato das mucosas oral, nasal e ocular são os modos mais comuns de disseminação. A eliminação viral acontece a partir do trato respiratório, saliva, fezes e urina, resultando em outras fontes de disseminação do vírus³⁸⁻⁴⁰.

O diagnóstico da COVID-19 é feito por testes moleculares, sendo padrão-ouro o RT-PCR, do Inglês, *reverse transcription polymerase chain reaction* (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase). Esse método consiste na amplificação de genes mediante a transcrição reversa do RNA em um DNA complementar (cDNA) que, por meio da reação com *primers* e, com sonda fluoróforo-supressora, obtém resultados quantitativos quanto à presença do SARS-CoV-2^{41,42}. O material para a realização do RT-PCR é obtido pela coleta de amostra da secreção da nasofaringe e da orofaringe por meio de *swab* ou por meio do lavado broncoalveolar de pacientes com intubação orotraqueal (IOT). É uma técnica de elevada sensibilidade e especificidade, sendo que os doentes com maior carga viral podem ter maior probabilidade de um teste positivo.

Em alternativa ao RT-PCR, outro exame disponível para o diagnóstico de COVID-19 é o teste sorológico, em que a presença e o nível de anticorpos séricos são averiguados. Ao contrário da técnica da biologia molecular, a sorologia identifica a resposta imunológica nos casos em que o indivíduo é portador do SAR-CoV-2. Como a resposta do sistema imunológico ao vírus leva tempo para ser desenvolvida, o exame sorológico oferece um prazo mais amplo para o diagnóstico do novo Coronavírus. Normalmente, são medidos dois tipos de anticorpos: a Imunoglobulina M (IgM) e a Imunoglobulina G (IgG)⁴². A precisão diagnóstica desse teste varia entre os fabricantes, apresentando, em geral, resultados superiores a 85% de sensibilidade e 94% de especificidade⁴³.

A classificação da gravidade da COVID-19 variou durante a pandemia^{44,45}, sendo que cerca de 80% dos casos confirmados são brandos ou assintomáticos e a maioria apresenta recuperação sem sequelas. Entretanto, 15% dos enfermos desenvolvem

infecções mais graves que necessitam de O₂ suplementar e 5% evoluem para formas de infecções muito graves que necessitam de ventilação mecânica em ambiente hospitalar⁴⁶. Os casos leves demoram, em média, duas semanas para a recuperação, enquanto os casos graves e críticos podem demorar de 3 a 6 semanas⁴⁷. Indivíduos com fatores de risco, como imunossupressão, hipertensão, diabetes ou doenças cardiovasculares, têm maior probabilidade de desenvolver a doença na forma grave e, também, maior taxa de mortalidade⁴⁸.

3.3 COVID-19 na gestação

O organismo materno é modificado, durante a gravidez, para proteção e desenvolvimento conceptual. Essas alterações ocorrem nas esferas molecular, bioquímica, hormonal, celular e tecidual dos mais variados órgãos e sistemas. Tais modulações influenciam a resposta materna à COVID-19 e conferem risco aumentado para desenvolvimento de doença pulmonar grave, principalmente no terceiro trimestre da gestação.

O feto apresenta características genéticas que, em parte, diferem daquelas presentes na mãe. Dessa forma, a gestante deve desenvolver tolerância imunológica ao tecido fetal, que expressa genes maternos e paternos, visando propiciar ao feto um ambiente seguro^{49,50}. Para que não ocorra a rejeição do feto, são necessárias diversas alterações imunológicas e anatômicas no organismo materno, que resultem num estado adaptativo, no qual as respostas imunes estão diminuídas ou mesmo suprimidas¹⁴. A função inibitória ou protetora da placenta e seu tropismo por vírus e patógenos específicos afetam a suscetibilidade de as mulheres grávidas contraírem certas doenças infecciosas⁵¹.

Além da reação imunológica, o organismo materno provoca mudanças no sistema respiratório, que também podem interferir na gravidade dos quadros infecciosos. A amplitude de movimento do diafragma se reduz ao longo da gravidez, devido ao aumento do volume abdominal que ocorre com o crescimento uterino. Há um acréscimo do volume corrente, com redução da reserva expiratória e preservação da reserva inspiratória. Essa elevação pretende suprir as demandas de oxigênio, que sofrem aumento por conta da maior massa eritrocitária e da quantidade total de hemoglobina

circulante. O oxigênio que participa das trocas pulmonares excede em 20 a 30% as novas necessidades.

Também ocorre uma expansão volêmica atingindo valores cerca de 30 a 50% maiores do que os níveis pré-gestacionais, além de outras adaptações circulatórias que devem ocorrer no organismo materno para comportar esse incremento de conteúdo sanguíneo. Na gravidez, o aumento da frequência cardíaca basal, geralmente em 15 a 20 batimentos por minuto, e do volume sistólico determinam, por consequência, a elevação do débito cardíaco. De maneira geral, esse débito chega a ser 50% maior em gestantes quando comparado com mulheres não grávidas¹⁴.

Conquanto as alterações gravídicas resultem em maior suscetibilidade para infecções graves, alguns estudos preliminares mostraram que a maioria das gestantes com COVID-19 teve doença leve e que tais adaptações não estariam associadas a um risco substancial de resultados maternos e neonatais adversos. Chen *et al.* mostraram que o risco de doença grave em pacientes grávidas era semelhante ao da população em geral⁵², o que também foi observado em pesquisas iniciais feitas nos Estados Unidos, incluindo dados de estudos de Breslin *et al.* em Nova York⁵³ e de Lokken *et al.* em Washington⁵⁴.

Apesar disso, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recomendou que as gestantes tomem medidas de prevenção para evitar a infecção pelo SARS-CoV-2, devido à maior suscetibilidade de desenvolver um quadro grave da doença em comparação com pacientes não grávidas⁵⁵.

Brandt *et al.* mostraram, em estudo de caso-controle (n=61 gestantes), que a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 na gestação está relacionada à presença de fatores de risco, tais como raças negra e hispânica, idade materna avançada, obesidade, comorbidades pré-gestacionais e admissão hospitalar anteparto⁵⁶.

Contraditório aos estudos internacionais, foi publicado um estudo no Brasil, em fevereiro de 2021, que expôs o crescimento considerável da mortalidade materna pela COVID-19 em relação à população geral. Souza *et al.* analisaram os dados do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe), gerido pelo Ministério da Saúde, que revelaram que 978 gestantes e puérperas foram diagnosticadas com SRAG por COVID-19 e, dessas, 124 foram a óbito, correspondendo à taxa de letalidade de 12,7%. Embora tenham sido associados a alguns óbitos comorbidades como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, o que mais chamou a atenção

nesse estudo foram as graves falhas na assistência: 15% das mulheres não tiveram qualquer tipo de suporte ventilatório, 28% não tiveram acesso a leito de UTI e 36% não foram intubadas nem receberam auxílio da ventilação mecânica⁵⁷.

Ainda, ao avaliar o impacto da infecção pelo Coronavírus nas mulheres grávidas, Allotey *et al.*, em uma metanálise, apontaram que as gestantes sintomáticas apresentam risco para parto prematuro 2 a 3 vezes maior do que em condições normais. Esse estudo europeu estimou risco de 17% de prematuridade⁵⁸. Comparada à coorte histórica de gestantes sem infecção pelo SARS-CoV-2, gestantes com sintomas de COVID-19 tem maior risco de parto com idade gestacional menor do que 32 semanas (OR ajustado: 3,98, IC95% 1,48-10,70) e anterior a 37 semanas (OR ajustado: 1,87, IC95% 1,23-2,85)⁵⁹.

O desfecho neonatal e a transmissão vertical foi analisada por diversos centros de pesquisa. Alguns desses estudos mostram uma baixa taxa de transmissão vertical, sem repercussão no recém-nascido⁶⁰⁻⁶³. Outro, realizado em Nova York, revelou que dos 1.481 nascimentos, 116 gestantes testaram positivos (8%) e, dos 120 recém-nascidos dessas mulheres positivas, 9 testaram positivo (7,5%) e nenhum apresentou os sintomas da infecção pelo Coronavírus⁶⁴. Estudo brasileiro realizado por Maeda *et al.*, uma coorte prospectiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, concluiu também que a taxa de transmissão vertical é baixa (3,7%) e mostrou que o maior fator de risco para a infecção do recém-nascido foi a infecção materna próxima ao parto⁶⁵.

Embora não haja estudo em longo prazo e os ensaios clínicos das vacinas não tenham incluído gestantes, a vacinação em mulheres grávidas tem sido estimulada por diversas sociedades internacionais. A OMS⁶⁶, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia⁶⁷, a Sociedade de Medicina Materno-Fetal⁶⁸, o Royal College⁶⁹ e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)⁷⁰ no Brasil, recomendam que a vacinação não seja negada para mulheres grávidas, especialmente aquelas que são profissionais de saúde e as que tenham comorbidades do grupo de risco. O Ministério da Saúde, por meio de norma técnica, em abril de 2021, estabeleceu a campanha de vacinação para as gestantes e puérperas, incluindo-as no grupo de risco prioritário para imunização no Brasil.

3.4 Métodos de imagem para avaliação pulmonar

O acometimento da via aérea inferior pelo novo Coronavírus pode ser avaliado por alguns tipos de exames de diagnóstico por imagem. Raio-X (RX) de tórax, TC ou USG são ferramentas disponíveis e cada uma apresenta diferente sensibilidade, especificidade e contribuição para condução clínica dos casos de COVID-19.

Dentre todos os métodos, a TC de tórax é o padrão-ouro na avaliação do comprometimento pulmonar em adultos com SARS-CoV-2.

A acurácia na detecção de pneumonia pela USG pulmonar foi comparada ao exame de RX de tórax por Ye *et al.*, em 2015, utilizando como método padrão-ouro para diagnóstico a TC de tórax. Em sua metanálise, foram utilizados cinco artigos, concluindo-se que a sensibilidade e especificidade da USG foram, respectivamente, 0,95 (0,93-0,97) e 0,90 (0,86-0,94) e, do RX de tórax, 0,77 (0,73-0,80) e 0,91 (0,87-0,94). Na comparação feita entre a USG e o RX, em 138 pacientes, tendo como base o padrão-ouro a TC, obteve-se uma área abaixo da curva ROC da USG de 0,901 e do RX, 0,590 ($p=0,002$), resultando, portanto, na superioridade da USG em relação ao RX para diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade.

Apesar da utilização de radiação, a TC de tórax para avaliação pulmonar é um método seguro a ser realizado na gestação. De acordo com o Colégio Americano de Radiologia e o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, a dose fetal de radiação em uma gestante que é submetida a um exame de RX é de 0,0005 a 0,01 mGy. No caso de uma TC de tórax ou angiotomografia, a exposição fetal a radiação é uma dose de 0,01 a 0,66 mGy, uma quantidade bem menor que a dose considerada deletéria ao feto. Sabe-se que, em gestações iniciais, a radiação em altas doses (> 1 Gy) pode ser fatal para o embrião. A exposição de fetos entre 8 e 15 semanas à radiação maior que 610 mGy pode ter grande impacto no sistema nervoso central, podendo causar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor⁷¹⁻⁷³.

Entretanto, durante a gravidez, busca-se evitar métodos que exponham o feto à radiação, principalmente no primeiro trimestre, período da organogênese embrionária. As gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, com necessidade de internação por quadros moderados e graves, se beneficiam da avaliação do comprometimento pulmonar por método de imagem. Deve-se sempre contrapor os riscos e benefícios de tais avaliações para o binômio materno-fetal.

3.5 Tomografia de tórax

A aplicabilidade da TC de tórax para avaliação pulmonar foi extensamente estudada na infecção pelo SARS-CoV-2, sendo extremamente útil para a triagem, o diagnóstico e o seguimento de pacientes com COVID-19⁷⁴.

Herpe *et al.* realizaram estudo multicêntrico com 4.824 pacientes com suspeita da doença, sendo que 2.564 pacientes confirmaram diagnóstico de COVID-19 (53%). A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo negativo e o valor preditivo positivo da TC de tórax no diagnóstico da doença foram, respectivamente, 2.319 de 2.564 (90%; IC 95%: 89-91), 2.056 de 2.260 (91%; IC 95%: 91-92), 2.056 de 2.300 (89%; IC 95%: 87-90) e 2.319 de 2.524 (92%; IC 95%: 91-93). O uso da TC de tórax, nesses casos, foi bem-sucedido para o diagnóstico inicial e triagem de pacientes com suspeita do novo Coronavírus⁷⁵.

Normalmente, são constatadas múltiplas lesões e a maioria envolve os dois lobos inferiores pulmonares. As alterações tomográficas típicas detectadas em indivíduos com infecção pelo SARS-CoV-2 foram descritas em metanálise realizada por Bao *et al.*, incluindo 13 estudos, em que o achado mais frequente foi o vidro fosco (83,31%), vidro fosco com consolidação (58,42%), espessamento pleural (52,46%), espessamento do septo interlobular (48,46%) e broncograma aéreo (46,46%). Outros achados menores foram pavimentação em mosaico (14,81%), derrame pleural (5,88%), bronquiectasia (5,42%) e a linfadenopatia (3,38%). A maior parte das lesões tem distribuição bilateral (78,2%) e periférica (76,95%). Há maior frequência de alterações no lobo inferior direito (87,21%), lobo inferior esquerdo (81,41%) e ambos os lobos inferiores (65,22%). Os lobos superior direito (65,22%), médio direito (54,95%) e superior esquerdo (69,43%) também são acometidos, em frequência menor. A incidência de acometimento de ambos os lobos pulmonares superiores foi de 60,87%⁷⁶.

Gong *et al.* mostraram, em uma série de dez casos de gestantes com COVID-19, que duas pacientes apresentavam vidro fosco em apenas um lado do pulmão, oito pacientes tinham múltiplos focos de vidro fosco em ambos os pulmões. Em todas as gestantes, foram identificadas lesões periféricas e, em quatro pacientes, apresentavam distribuição difusa. Quatro gestantes apresentavam broncograma aéreo e seis tinham derrame pleural. A conclusão foi de que a TC possui papel importante no rastreamento

inicial, no seguimento clínico e na avaliação dos casos suspeitos ou confirmados de gestante com COVID-19⁷³.

O padrão da TC em mulheres grávidas também foi avaliado por Liu *et al.*, que compararam 25 gestantes com 14 adultos não gestantes. Ambos os grupos mostraram um padrão de distribuição periférica das lesões pulmonares, sem diferença estatística ($p=0,241$). O padrão em vidro fosco isolado foi observado com maior frequência nos adultos não gestantes (72%) e, quando associado ao achado de consolidação, foi mais frequente no grupo de gestante (48%) ($p=0,007$)⁷⁷.

Wu *et al.* demonstraram que o padrão radiológico das gestantes hospitalizadas com COVID-19 é semelhante ao apresentado pelas não gestantes. Foram avaliadas 23 pacientes, das quais 65,2% mostravam padrão em vidro fosco unilobular e oito pacientes (34,8%) apresentavam múltiplos achados, como vidro fosco, consolidação e espessamento de septo interlobular⁷⁸.

Apesar de todas as vantagens apontadas na avaliação da TC de tórax, são observadas algumas limitações para a sua utilização, destaca-se: o alto custo da tecnologia, a exposição do paciente à radiação, no caso de mulheres grávidas, apesar de seguro, há exposição do feto à radiação, a indisponibilidade em muitos centros de saúde e, por fim, a necessidade de transporte do paciente através de vários ambientes, envolvendo diferentes profissionais, que aumentam o risco de contaminação no contexto da pandemia.

3.6 Ultrassonografia pulmonar

A USG pulmonar é um método diagnóstico bem estabelecido para avaliação pulmonar, principalmente no contexto da medicina intensiva ou em serviços de emergência pelo seu conceito *point of care*^{79,80}.

Dentre os vários protocolos que o integram, o BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*), que se traduz em ultrassom pulmonar à beira do leito em situações de emergência, demonstrou elevado rendimento diagnóstico em pacientes com insuficiência respiratória aguda⁸¹. Por intermédio da USG, é possível identificar sinais específicos de pneumonia intersticial e acometimento periférico, que são característicos da infecção pelo SARS-CoV-2⁸².

No contexto da pandemia da COVID-19, a carência de aparelhos de tomografia em centros de saúde de todo o país, o aumento significativo do número de exames e o alto risco de contágio da doença ao se transportar um paciente com a infecção pelo hospital são alguns motivos que fizeram a USG pulmonar ganhar importância propedêutica nos pacientes com Coronavírus.

Transdutores lineares ou convexas podem ser utilizados para o exame pulmonar. O paciente pode estar sentado ou deitado em posição supina ou em decúbito lateral. Ambos os hemitórax devem ser avaliados em sua face anterior, lateral e posterior desde sua porção superior até as regiões inferiores.

Vários protocolos são descritos para sistematizar a avaliação pulmonar e um dos mais utilizados é a divisão do hemitórax em seis quadrantes, sendo dois anteriores, dois laterais e dois posteriores, separados pelas linhas axilares anteriores e posteriores^{81,83,84}. Cada região deve ser analisada por cortes sagitais e axiais.

Em pulmões normais, apenas a pleura é identificada como uma linha hiperecogênica e deslizante, que se move de acordo com a respiração. Tal movimento é decorrente do deslizamento da pleura parietal contra a pleura visceral. A linha A é um artefato advindo da reverberação da linha pleural. São linhas horizontais imóveis e simetricamente espaçadas abaixo da linha pleural. Linhas A e a movimentação pleural definem pulmão aerado, normal^{81,84}.

Dentre os achados anormais ultrassonográficos da avaliação pulmonar, destacam-se a irregularidade da linha pleural, as linhas B > 2, linhas B coalescentes (ou pulmão branco), consolidação pulmonar e broncograma aéreo⁸¹.

As linhas B são uma das marcas registradas da injúria pulmonar aguda, em que há um aumento de líquido no espaço extravascular que se estende para a periferia pulmonar. Isso produz artefatos verticais, identificados pela ultrassonografia, oriundo da alteração da interface entre o tecido pulmonar e a região areada, produzindo uma linha vertical hiperecogênica que apaga a linha A e atinge o final da tela de ultrassom. A presença de linha B reflete perda moderada da aeração pulmonar, resultado da síndrome intersticial. Linhas B são, frequentemente, esparsas e separadas⁸¹.

As linhas B coalescentes, ou pulmão branco, denotam maior severidade no edema pulmonar. Consiste na união de múltiplas linhas B, que emerge da pleura e atinge o final da tela de ultrassom⁸¹.

A consolidação pulmonar está relacionada à perda maciça de aeração pulmonar. Observa-se uma área hipoecoica com limite superficial no nível da linha pleural e um limite inferior irregular⁸¹.

O escore pulmonar obtido pela USG é uma avaliação quantitativa proposta por alguns autores^{7,13,86}. Atribui-se uma pontuação para cada quadrante de acordo com o achado ultrassonográfico normal ou alterado. O escore pulmonar é a soma dos pontos de todos os quadrantes avaliados. Caso haja duas ou mais alterações em uma mesma região, deve prevalecer a mais grave.

Após a realização do exame, a limpeza do equipamento de ultrassom deve ser realizada de forma rigorosa e sistemática, seguindo os critérios publicados, em 2020, pela Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia⁸⁷.

A técnica da USG pulmonar foi desenvolvida nas últimas décadas e é fortemente recomendada para avaliação de falência respiratória aguda. É comumente usada à beira do leito para diagnóstico de pneumonia, sendo uma técnica de imagem com alta sensibilidade e especificidade⁸⁸.

Em estudo prospectivo, randomizado, com 320 pacientes acometidos por insuficiência respiratória e, atendidos no departamento de emergência do hospital universitário de Odense, Dinamarca, foram comparados 158 pacientes que realizaram USG com 157 do grupo-controle, submetidos a tratamento padrão. Cento e trinta e nove (139) pacientes (88%; IC 95% 82,8-93,1) no grupo da USG vs. 100 (63,7%; 56,1-71,3) no grupo de controle tiveram diagnósticos presuntivos corretos ($p < 0,0001$). A ultrassonografia *point-of-care* é um exame de diagnóstico viável, livre de radiação, e superior aos testes de diagnóstico padrão para estabelecer um diagnóstico correto em 4 horas. Portanto, foi considerada para uso rotineiro, como parte dos testes de diagnóstico padrão no departamento de emergência para pacientes admitidos com sintomas respiratórios⁸⁹.

Mohamed *et al.* compuseram metanálise com sete estudos, incluindo 122 pacientes examinados pela USG pulmonar com diagnóstico de COVID-19. A proporção do padrão intersticial (linhas B) detectado pela USG foi de 0,97 (IC 95% 0,94-1,0), anormalidades da linha pleural de 0,70 (IC 95% 0,13-1,0), espessamento pleural de 0,54 (IC 95% 0,11-0,95), consolidação subpleural de 0,39 (IC 95% 0,21-58) e derrame pleural foi de 0,14 (IC 95% 0,00-37). O estudo mostra que quase todos os pacientes

infetados pelo SARS-CoV-2 apresentam anormalidades no ultrassom de pulmão. O achado alterado mais frequente foi o padrão intersticial (linhas B)⁹⁰.

No ano de 2020, foram publicados artigos didáticos para instrução do ginecologista e obstetra na realização de USG pulmonar, para avaliação das gestantes com COVID-19. Buonsenso *et al.* desenvolveram um programa de ensino rápido de USG pulmonar, destinados a esses profissionais, para promover habilidade teórica no reconhecimento dos padrões pulmonares, e, a partir dessa informação, realizar melhor seguimento das gestantes com COVID-19¹¹. Moro *et al.* e Youssef *et al.* sistematizaram o exame ultrassonográfico de pulmão em gestantes para guiar ginecologistas e obstetras na avaliação pulmonar^{12,13}.

Yassa *et al.* também avaliaram a concordância interobservador entre obstetras com diferentes graus de conhecimento na realização da USG pulmonar em gestantes com COVID-19. Foram coletadas 336 imagens e 115 vídeos por dois obstetras experientes, e, após um curso teórico-prático, o material coletado foi avaliado por um obstetra experiente, dois residentes de obstetrícia e um radiologista experiente. A concordância entre os obstetras e radiologistas foi boa tanto na avaliação das imagens ($\kappa=0,856$; IC: 0,797-0,915) quanto dos vídeos ($\kappa=0,785$; IC: 0,709-0,861). Conclui-se que, após o treinamento teórico, a avaliação pulmonar das gestantes e a interpretação das imagens podem ser consideradas consistentes⁹¹.

Inchingolo *et al.*, igualmente, descrevem o papel da USG na avaliação da mulher grávida com suspeita de COVID-19. Em relato de caso, os autores realizaram USG pulmonar em uma gestante de 23 semanas, em que foram identificadas linhas verticais hiperecogênicas e presença de “pulmão branco” em 3 dos 14 quadrantes avaliados. O RX de tórax realizado, no mesmo momento, não apresentou sinais de pneumonia viral. Os autores afirmaram que o papel da USG foi crucial para o início do tratamento antiviral, mesmo antes do resultado positivo do RT-PCR, acrescentando que há maior sensibilidade para detecção de pneumonia⁹².

Duas séries de casos colocam a importância da USG pulmonar no seguimento de gestantes com COVID-19. Yassa *et al.* estudaram oito gestantes que tinham RT-PCR confirmado para a doença e realizaram USG pulmonar após a avaliação do bem-estar fetal. Sete casos (87,5%) apresentaram comprometimento pulmonar e o tratamento foi iniciado ou modificado conforme os achados pulmonares na USG. Dentre essas pacientes com achados alterados, o suporte foi iniciado para cinco gestantes (71,5%) e

modificado em duas gestantes (28,5%)¹⁰. Buonsenso *et al.* monitoraram com a USG pulmonar quatro gestantes com Coronavírus. Todas as pacientes mostraram alterações ultrassonográficas indicativas da infecção pelo SARS-CoV-2 na admissão hospitalar: irregularidade da linha pleural, linhas B, e, em dois casos, foram identificadas áreas de pulmão branco. A USG pulmonar foi mais sensível na detecção de alterações pela COVID-19 do que o RX de tórax. Foi observada melhora completa dos achados ultrassonográficos patológicos em 96 horas após a admissão hospitalar¹¹. As séries de casos publicadas concluíram que a USG pulmonar em gestantes é útil na avaliação de alterações pulmonares causadas pela COVID-19, além do seguimento da doença, mesmo em casos assintomáticos ou com sintomas leves, podendo influenciar no suporte clínico e no tratamento^{10,11}.

Um modelo de predição de gravidade foi elaborado com 82 gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. A comparação se deu entre os dois modelos: um baseado apenas na história clínica e fatores de risco maternos, e outro modelo associando os critérios clínicos e fatores de risco ao escore pulmonar obtido pela ultrassonografia. Kalafat *et al.* concluíram que o incremento do ultrassom melhorou a predição da gravidade, área abaixo da curva foi de 0,76 (IC 95% 0,65-0,88) para 0,93 (IC 95% 0,88-0,99) em pacientes sintomáticas. Além disso, houve melhora do valor preditivo positivo de 77,1% para 93,7% (IC 95% 83,7-97,8%) e do valor preditivo negativo de 77,4% para 80,6% (IC 95% 62,6%-89,9%)⁹³.

3.7 USG de pulmão vs. TC de tórax na COVID-19

Conquanto a TC seja a primeira escolha como método de avaliação pulmonar dos pacientes com suspeita da infecção pelo Coronavírus, a USG pulmonar é um método de meio alternativo com crescentes evidências de boa acurácia na detecção de lesões características da COVID-19, altamente correspondente com as alterações identificadas na TC e sem grandes desvantagens^{88,94,95}.

O acometimento pulmonar identificado nos exames de imagem sofre modificações conforme a progressão da COVID-19. Nos primeiros dias da infecção pelo Coronavírus, os exames mostram linhas B esparsas ou coalescentes, além de espessamento e irregularidade pleural. No decorrer do tempo de doença, aparecem as

linhas B coalescentes na USG e vidro fosco na TC e, ainda, as das consolidações subpleurais⁷⁹.

Alguns achados da TC de tórax em pacientes com a infecção pela COVID-19 são concordantes com determinadas alterações ultrassonográficas.

Um estudo brasileiro realizado por Lopes *et al.* também observou concordância entre os achados anormais obtidos pelas duas modalidades de exame de imagem. Foram incluídos no estudo 45 profissionais da saúde com COVID-19, submetidos a exame ultrassonográfico e tomográfico. A USG detectou mais de 2 linhas B, linhas B coalescentes e consolidação em, respectivamente, 73,3%, 68,2% e 24,4%. Já a TC identificou vidro fosco, pavimentação em mosaico e consolidação em, respectivamente, 66,7%, 20% e 20% dos casos. Houve correlação entre a presença do vidro fosco na TC e mais de 2 linhas B na USG ($p = 0,0007$) e a presença de consolidações subpleurais na USG e áreas de consolidação na TC ($p < 0,0001$)⁸.

Peng *et al.* avaliaram 20 pacientes pela USG e TC, e fizeram a concordância entre os achados pelos dois métodos. As alterações pleurais como espessamento, irregularidade e a presença de consolidação são alterações bem caracterizadas por ambos as metodologias. As opacidades em vidro fosco na TC correspondem às linhas B coalescentes na USG, por vezes, em aspecto de pulmão branco, com distribuição heterogênea pelo parênquima pulmonar, o que o diferencia do edema pulmonar que apresenta um padrão mais homogêneo⁹⁶.

Em estudo retrospectivo, Yang *et al.* analisaram, simultaneamente, pela USG pulmonar e TC de tórax, 29 pacientes com COVID-19. Demonstrou-se maior sensibilidade na USG pulmonar para detecção do padrão interstício-alveolar comparado à TC de tórax (60% vs. 38,5%, $p < 0,0001$), da síndrome interstício-alveolar (93,3% vs. 68,9%, $p = 0,001$), da presença de consolidação (38,9% vs. 3%, $p < 0,0001$) e na detecção de derrame pleural (74,4% vs. 15,6%, $p < 0,0001$)⁹.

A acurácia do escore pulmonar obtido pela USG em determinar a severidade da COVID-19 foi estudada por Zieleskiewicz *et al.* Em estudo multicêntrico, 100 pacientes foram avaliados pela USG pulmonar e TC de tórax. Restou concluído que, em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, o escore pulmonar > 23 pela USG está associado à gravidade da doença avaliada pela TC, a área abaixo da curva ROC foi de 0,78 (IC 95% 0,68-0,87; $p < 0,0001$)⁷.

Kalafat *et al.* mostraram, em relato de caso, correlação entre os achados da TC de tórax e USG de pulmão em uma gestante de 35 semanas, com sintomas sugestivos de COVID-19 e RT-PCT positivo para SARS-CoV-2. Em ambos os exames, foram identificadas alterações por vidro fosco bilateral, com distribuição periférica, principalmente em região de base posterior⁹³. Este estudo é o único que compara a USG pulmonar e TC de tórax no período gestacional.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS



4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Estudo transversal prospectivo realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 09 de junho de 2020 a 12 de setembro de 2020.

4.2 Ética em pesquisa

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com registro CAAE: 30270820.3.0000.0068 e Parecer Número: 4.626.438. A última emenda realizada no projeto foi aprovada em 02 de abril de 2021 (Anexo A).

Por se tratar de um estudo prospectivo, as participantes receberam as informações sobre o trabalho, sanadas as dúvidas, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados.

4.3.1 Seleção dos casos

No período entre 09 de junho de 2020 e 12 de setembro de 2020, foi realizada avaliação ultrassonográfica pulmonar em 101 gestantes e puérperas internadas com suspeita da infecção pelo COVID-19 no HCFMUSP. Com base nos critérios de inclusão do estudo, foram excluídas 33 pacientes que não realizaram a TC de tórax, 27 pacientes com RT-PCR e/ou sorologia para COVID-19 negativos, 1 paciente que teve intervalo de tempo entre a realização da USG e da TC maior do que 48 horas e 1 paciente puérpera.

Ao final, foram selecionadas 39 gestantes que contemplaram todos os critérios de inclusão estabelecidos por este estudo (Figura 1).

4.3.2 Critérios de inclusão

- Gestante internada na clínica obstétrica do HCFMUSP;
- Infecção pelo SARS-CoV-2 confirmada pelo RT-PCR ou pela sorologia;
- Ter realizado USG pulmonar na internação;
- Ter realizado TC de tórax na internação;
- Intervalo de tempo máximo de 48 horas entre a realização da USG pulmonar e da TC de tórax.

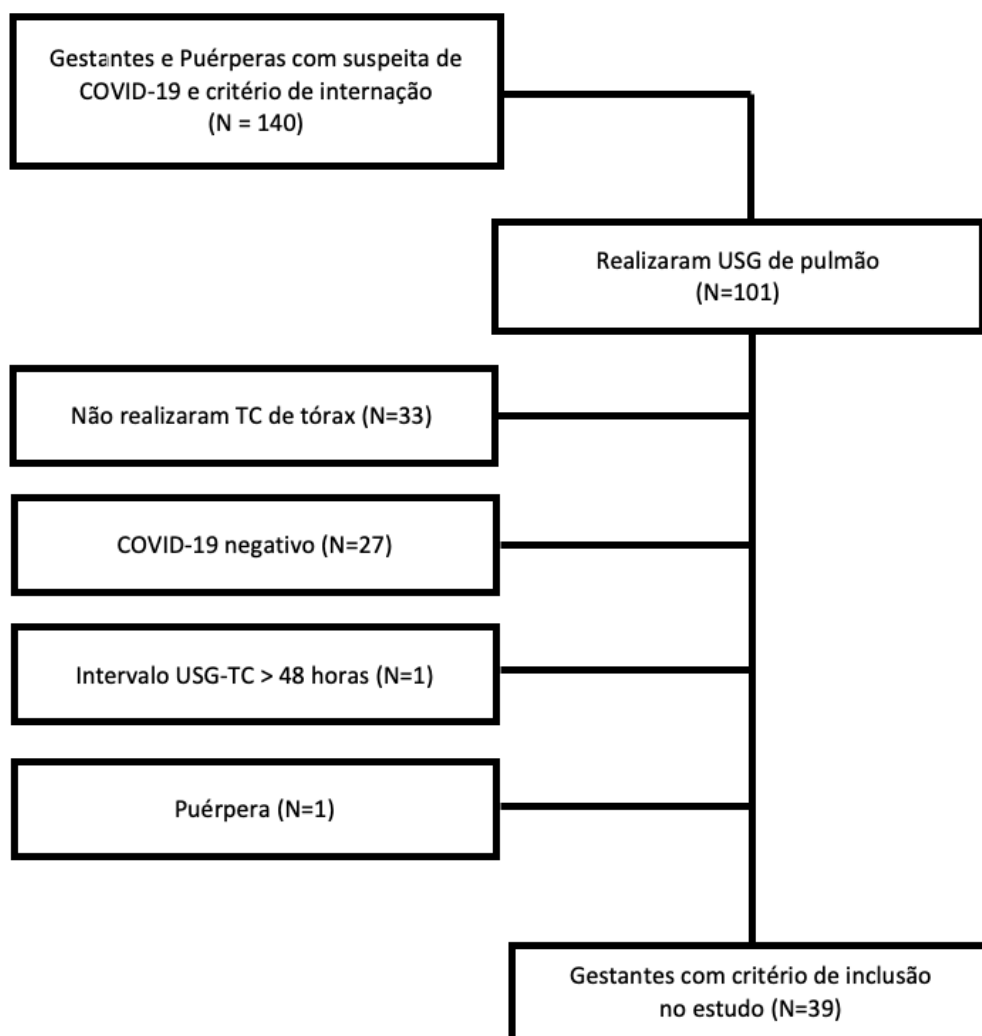


Figura 1 - Fluxograma: seleção dos casos

4.4 Métodos

4.4.1 Coleta de dados

Cada gestante internada foi interrogada quanto aos seus dados, presença de doenças clínicas prévias à gestação e sintomas relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2, conforme a ficha de coleta (Anexo C).

4.4.2 Idade gestacional

Para determinar a idade gestacional, a data da última menstruação (DUM) foi considerada. Foi adotada a idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia nos seguintes casos⁹⁷:

- DUM incerta ou desconhecida;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que cinco dias, na USG do primeiro trimestre (até oito semanas e seis dias);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que sete dias, na USG do primeiro trimestre (entre nove e 13 semanas e seis dias);
- Discrepância entre idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na USG do segundo trimestre (após 14 semanas).

4.4.3 Avaliação da ultrassonografia pulmonar

Após treinamento teórico-prático, a avaliação ultrassonográfica pulmonar das gestantes foi realizada por três médicos experientes em ultrassonografia (SEB, HSF e JQ). Foram utilizados os aparelhos de ultrassom da Mindray (modelo Z5), SonoSite (modelo M-Turbo) e GE Healthcare (modelo Voluson 730).

O transdutor utilizado foi o do tipo convexo (3,5-5 MHz) e o ganho do ultrassom foi reduzido para melhorar o contraste e evidenciar as alterações pulmonares e pleurais.

A gestante foi avaliada na posição sentada, deitada em posição supina ou deitada em decúbito lateral.

O tórax foi dividido em 12 regiões, seis em cada hemitórax (dois anteriores, dois laterais e dois posteriores), levando-se em consideração as linhas axilares anteriores, posteriores e paravertebrais para a divisão. As regiões superiores e inferiores foram determinadas a partir da linha mamilar para as regiões anterior e lateral, e a linha infraescapular na região posterior, de acordo com a Figura 2^{81,83,84}. Cada região foi analisada por cortes sagitais e axiais.

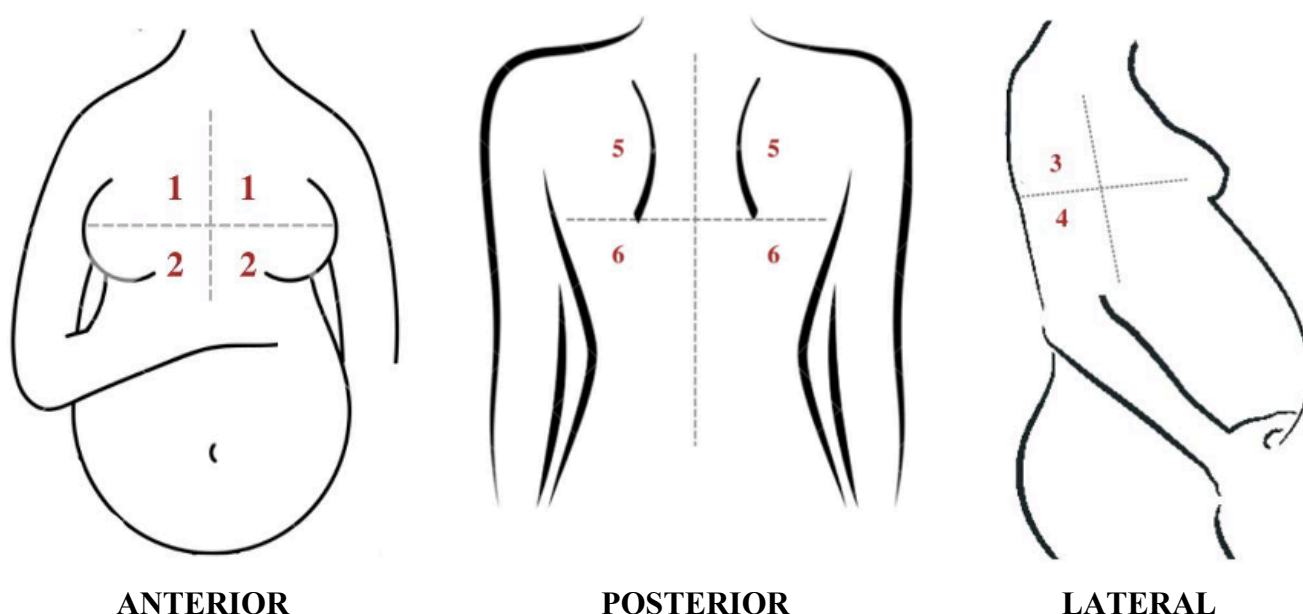


Figura 2 - Delimitação dos quadrantes por hemitórax

Para cada quadrante, foi atribuída uma pontuação, de 0 a 3 pontos, de acordo com o achado ultrassonográfico:

- **Pontuação 0:** Avaliação ultrassonográfica normal. Presença de linha pleural hiperecogênica, nítida e regular, deslizante e presença de linhas horizontais do tipo “A” (Figura 3);
- **Pontuação 1:** Presença de mais de duas linhas “B” por quadrante. São linhas verticais hiperecogênicas emergindo da pleura e que atingem a região mais inferior da tela. Não são identificadas as linhas “A” (Figura 4);

- **Pontuação 2:** Presença de linhas “B” coalescentes (pulmão branco). Há união de múltiplas linhas B emergindo da pleura e atingem a região mais inferior da tela. Não são identificadas as linhas “A” (Figura 5);
- **Pontuação 3:** Presença de consolidação pulmonar, definidas como áreas hipoecoicas com limite superficial no nível da linha pleural e um limite inferior com irregularidades (Figura 6).

Na hipótese de uma mesma região apresentar duas ou mais alterações, pontuou-se de acordo com o achado mais grave. O escore pulmonar foi obtido pela soma dos pontos dos 12 quadrantes.

Foi também avaliada a presença do derrame pleural (Figura 7).

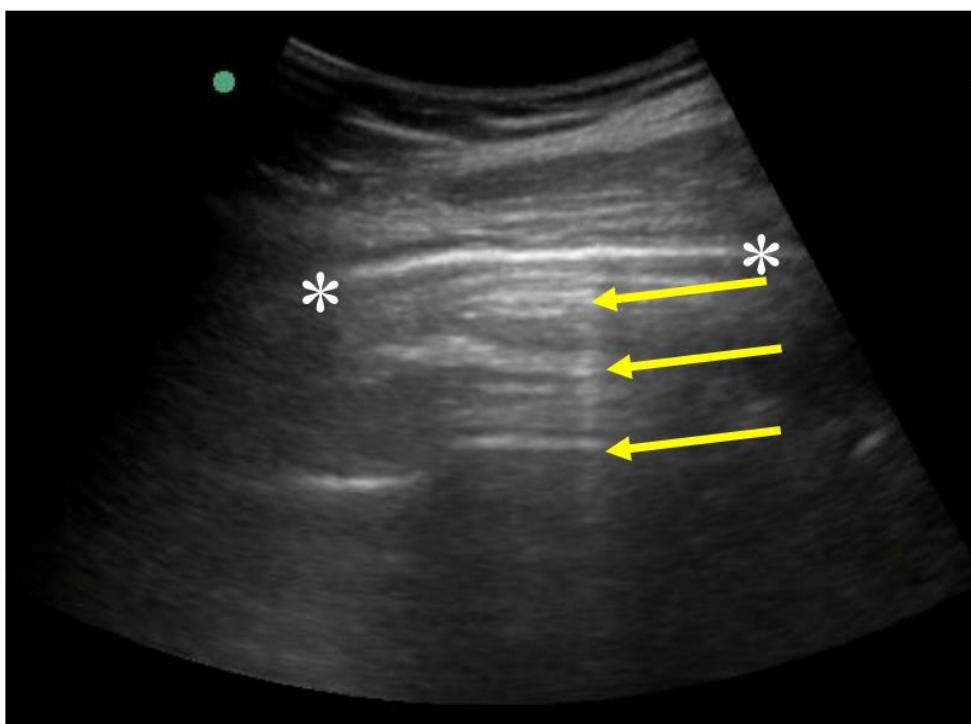


Figura 3 - Ultrassonografia de pulmão com linha A

Corte axial do tórax mostrando a linha pleural identificada por (*) e as linhas A (setas): linhas horizontais hiperecogênicas.

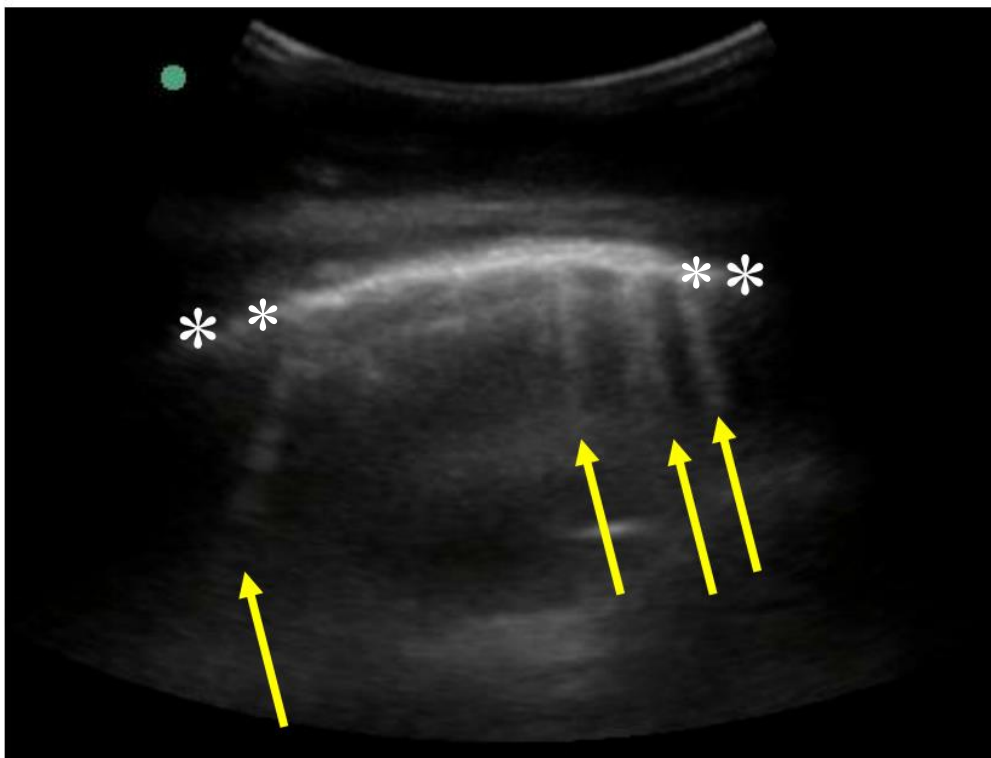


Figura 4 - Ultrassonografia de pulmão com linhas B

Corte axial do tórax mostrando a linha pleural identificada por (*) e as linhas B (setas): linhas verticais hiperecogênicas que apagam a linha A e atingem o final da tela de ultrassom.

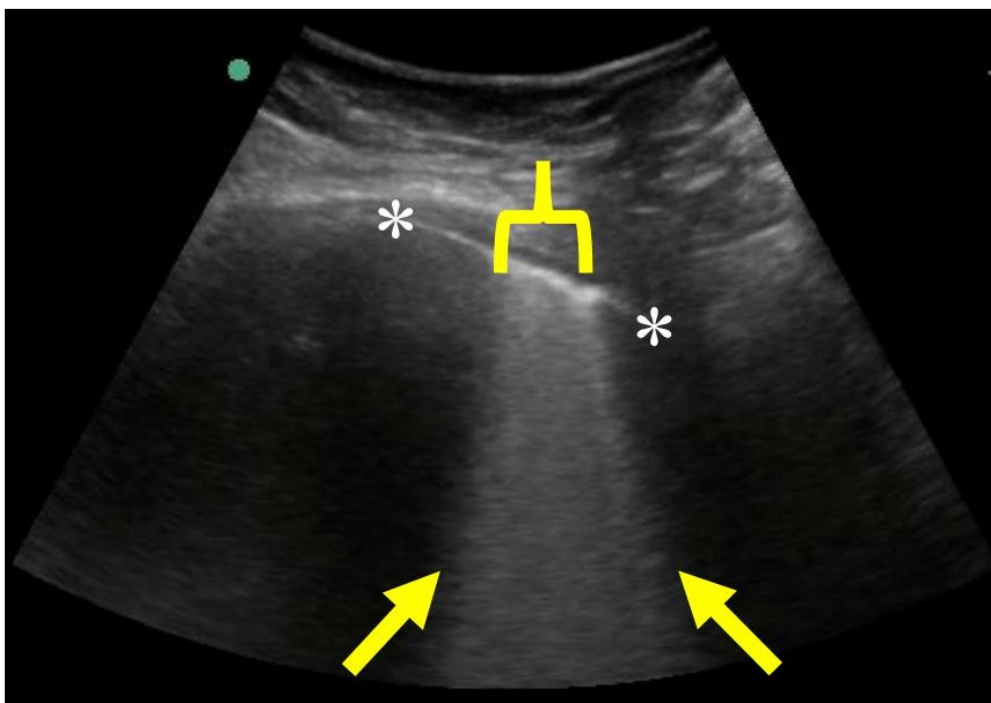


Figura 5 - Ultrassonografia de pulmão com linhas B coalescentes

Corte axial do tórax mostrando a linha pleural identificada por (*) e as linhas B coalescentes (seta): união de linhas verticais hiperecogênicas que apagam a linha A e atingem o final da tela de ultrassom, produzindo uma área de pulmão branco.

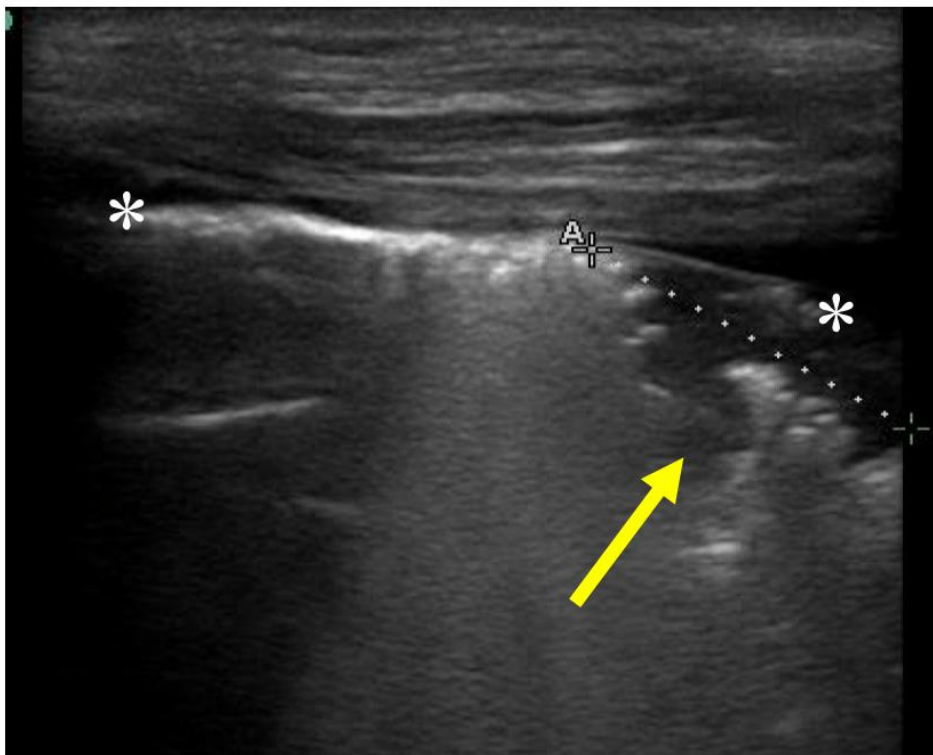


Figura 6 - Ultrassonografia de pulmão com consolidação

Corte axial do tórax mostrando a linha pleural identificada por (*) e a imagem de consolidação (seta): uma área hipocóica irregular com limite superficial no nível da linha pleural e um limite inferior irregular.

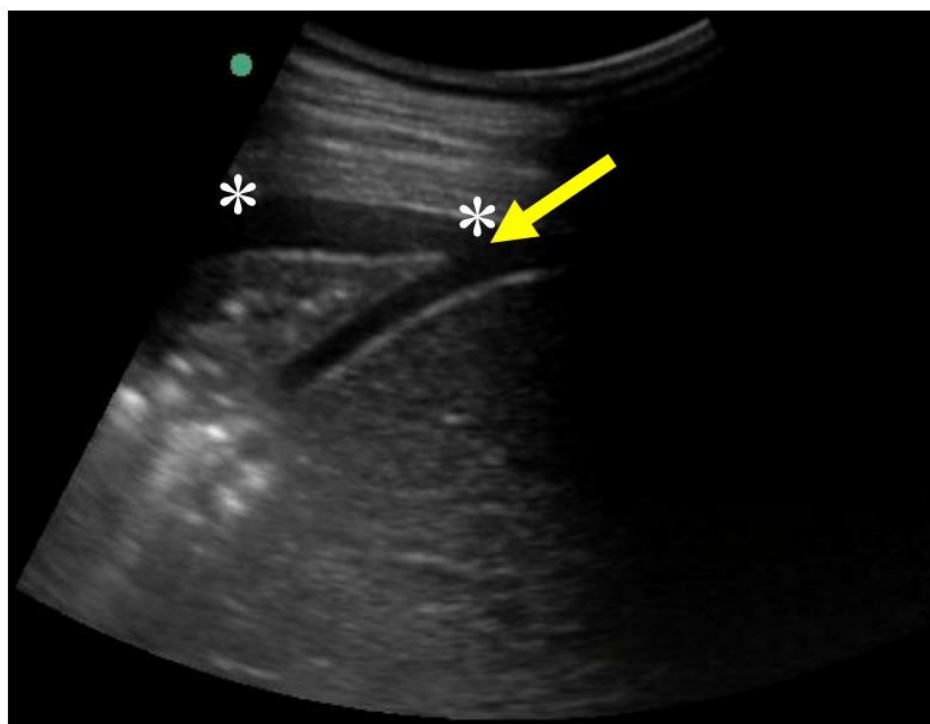


Figura 7 - Ultrassonografia de pulmão com derrame pleural

Corte axial do tórax mostrando a linha pleural identificada por (*) e a imagem anecoica (seta) compatível com líquido presente na cavidade pleural.

4.4.4 Avaliação da tomografia de tórax

As pacientes foram submetidas à tomografia de tórax, exame padrão-ouro, sem contraste endovenoso, com aquisição volumétrica em inspiração máxima, em um tomógrafo multislice com 64 detectores (Brilliance - Koninklijke Phillips, Holanda). Os exames foram adquiridos seguindo os parâmetros habituais da instituição, baseados em recomendações internacionais⁹⁸, e as imagens reconstruídas com 1 mm de espessura com filtro de pulmão e de mediastino.

As imagens foram visualizadas por um radiologista torácico, com 8 anos de experiência, com monitor específico para diagnóstico radiológico. Foi registrada a presença ou ausência das seguintes alterações nos exames, definidas segundo o glossário de termos radiologia torácica⁹⁹: espessamento de septo, vidro fosco, consolidação e derrame pleural, além da distribuição destes achados nos pulmões. Ainda, o acometimento pulmonar foi categorizado visualmente de forma semelhante à ultrassonografia, sendo cada pulmão dividido em 6 quadrantes (Figura 2) e classificado como normal (equivalente a linha A na USG), presença de espessamento de septos (equivalente a linha B na USG), vidro fosco (equivalente a linhas B coalescentes na USG) ou consolidações (equivalente a consolidação na USG)^{81,83,84}.

Para cada quadrante, foi atribuída uma pontuação, de 0 a 3 pontos, de acordo com o achado tomográfico:

- **Pontuação 0:** Padrão tomográfico normal (Figura 8);
- **Pontuação 1:** Presença de espessamento interlobular (Figura 9);
- **Pontuação 2:** Presença de imagem em vidro fosco (pulmão branco) (Figura 10);
- **Pontuação 3:** Presença de consolidação pulmonar (Figura 11).

Na hipótese de uma mesma região apresentar duas ou mais alterações, pontuou-se de acordo com o achado mais grave. O escore pulmonar foi obtido pela soma dos pontos dos 12 quadrantes.

Foi também avaliada a presença ou ausência do derrame pleural (Figura 12).

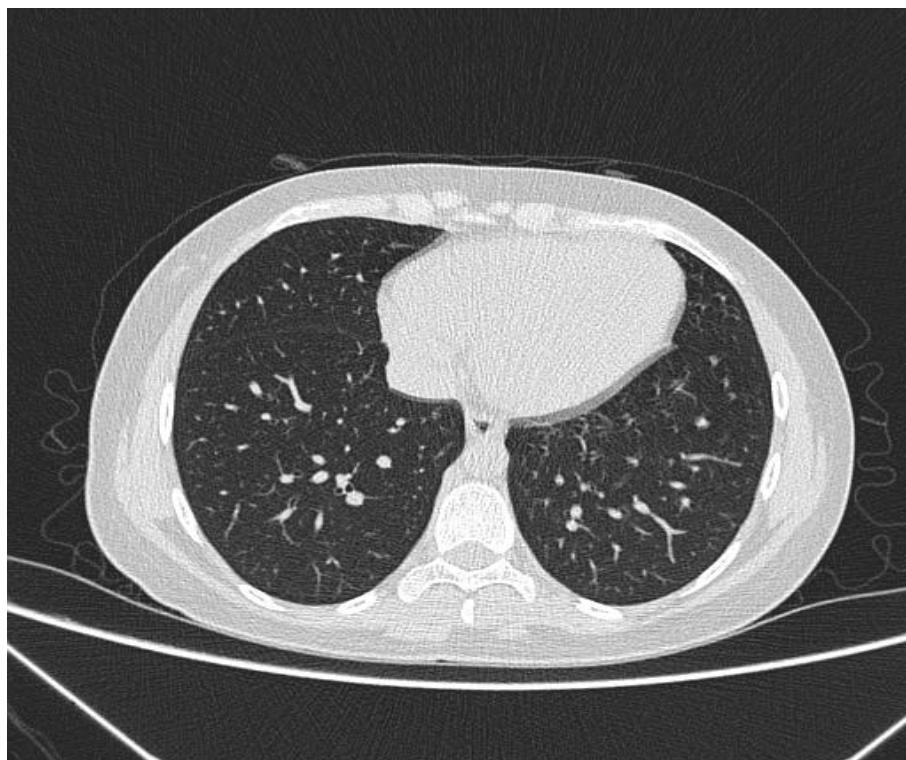


Figura 8 - Tomografia de tórax com padrão normal
Corte axial do tórax em janela de pulmão, mostrando a atenuação normal dos pulmões.

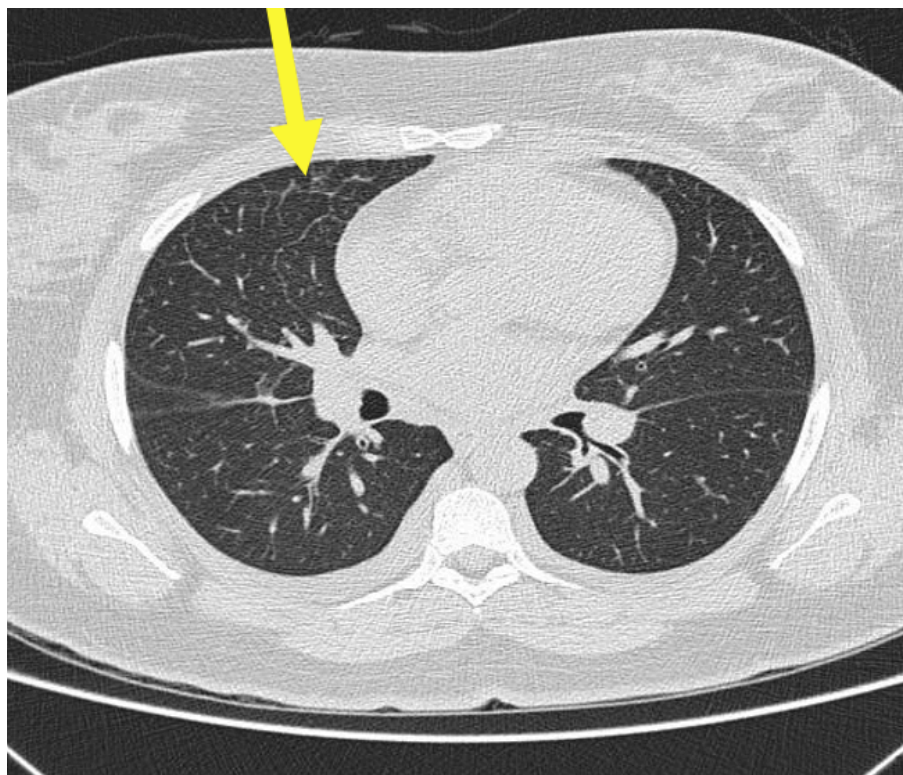


Figura 9 - Tomografia de tórax com espessamento interlobular
Corte axial do tórax em janela de pulmão mostrando área com espessamento de septos interlobulares no lobo médio (seta).

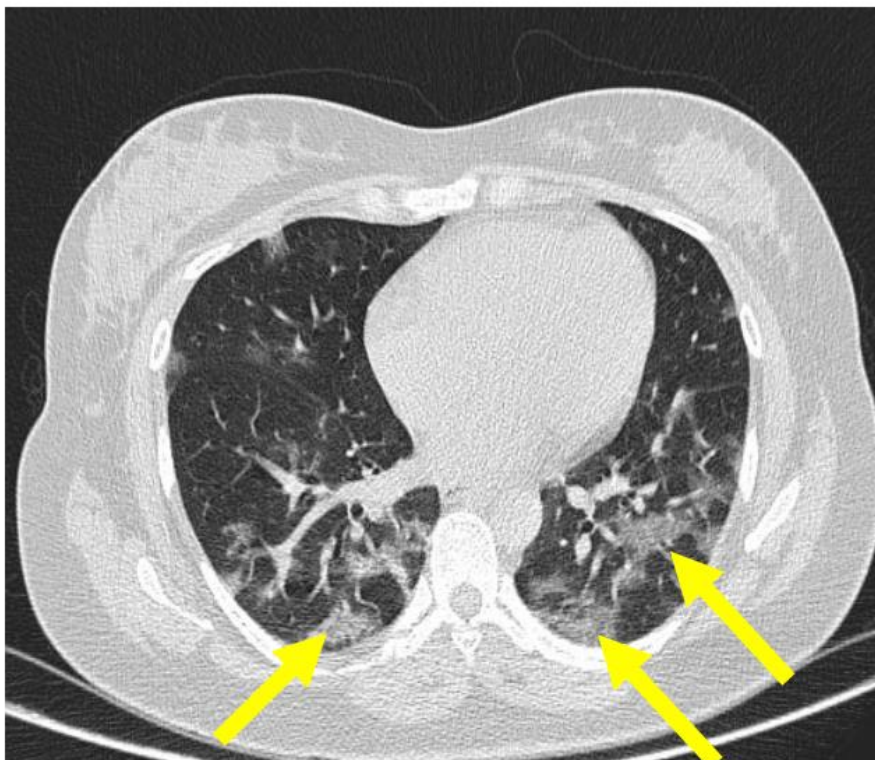


Figura 10 - Tomografia de tórax com vidro fosco

Corte axial do tórax em janela de pulmão mostrando opacidades em vidro fosco com predomínio na região posterior dos pulmões (setas).

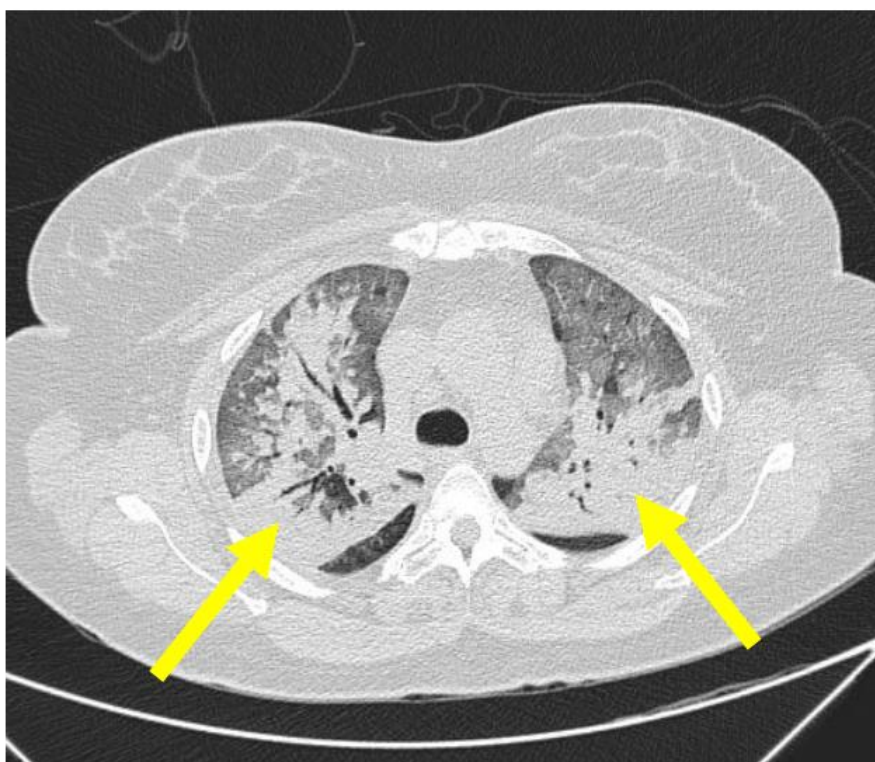


Figura 11 - Tomografia de tórax com consolidação

Corte axial do tórax em janela de pulmão mostrando áreas de consolidações com broncograma aéreo nos pulmões (setas).

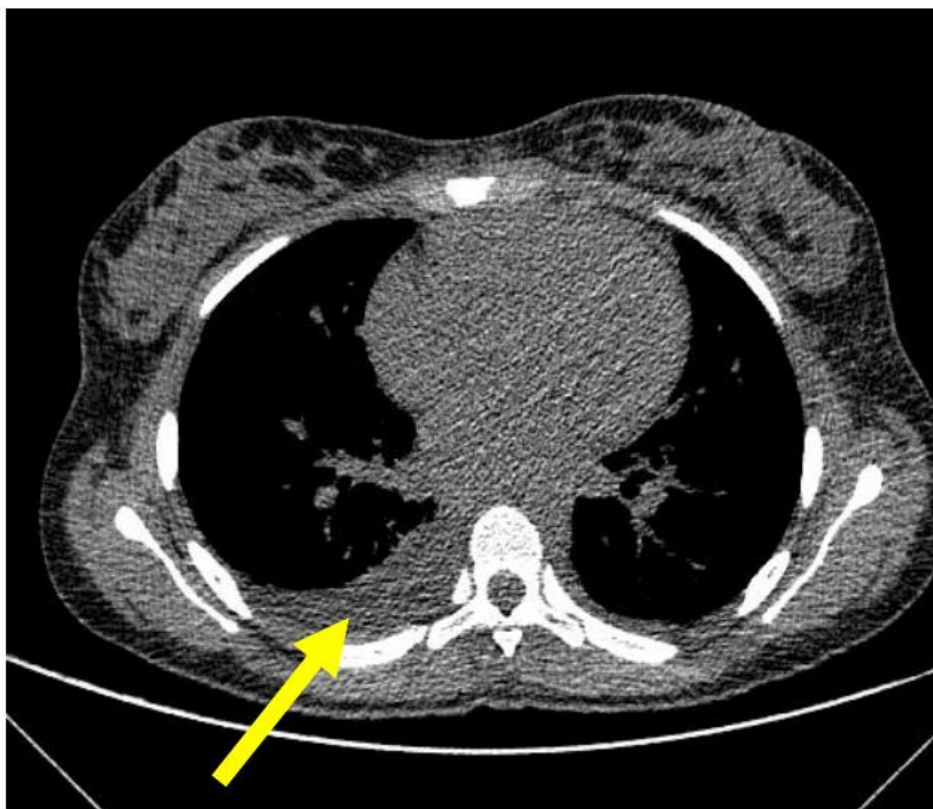


Figura 12 - Tomografia de tórax com derrame pleural

Corte axial do tórax em janela de mediastino mostrando pequeno derrame pleural à direita (seta).

4.4.5 Variáveis estudadas

4.4.5.1 Variáveis maternas

- Idade (anos);
- Número de gestações anteriores (nulíparas);
- Cor (branca; não branca);
- Doenças clínicas prévias à gestação: hipertensão arterial, (HAC) diabetes mellitus (DM), obesidade, asma, cardiopatia (sim; não);
- Tabagismo (sim; não);
- Idade gestacional na inclusão do estudo (semanas);
- Doenças gestacionais: diabetes gestacional (DMG) e doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) (sim, não);
- Sintomas clínicos: febre, tosse, mialgia, diarreia e vômito, anosmia, rinorreia,

dispneia, disgeusia, dor abdominal, cefaleia (sim; não);

- Maior fração inalada de O₂ necessária na internação (FiO₂) (%). A FiO₂ foi calculada segundo a fórmula: FiO₂ da atmosfera (20) + O₂ ofertado (em litros) x 4;
- Necessidade de suporte de oxigênio: cateter nasal, ventilação não invasiva, IOT (sim; não);
- Intervalo de tempo entre a realização da USG de pulmão e a TC de tórax (< 24 horas; 24 horas; 48 horas).

4.4.5.2 Variáveis da ultrassonografia de pulmão

- Escore pulmonar;
- Presença de linha A (sim; não);
- Presença de mais de duas linhas B por região (sim; não);
- Presença de linhas B coalescentes (sim; não);
- Presença de consolidação subpleural (sim; não);
- Presença de derrame pleural (sim; não).

4.4.5.3 Variáveis da tomografia de tórax

- Escore pulmonar;
- Presença de padrão normal (sim; não);
- Presença de espessamento interlobular (sim; não);
- Presença de padrão em vidro fosco (sim; não);
- Presença de consolidação subpleural (sim; não);
- Presença de derrame pleural (sim; não).

4.4.5.4 Variáveis do quadro clínico

- Sem necessidade do uso de O₂ suplementar na admissão do estudo;
- Com necessidade do uso de O₂ suplementar na admissão do estudo.

4.5 Análise

4.5.1 Análise de dados

Foram comparados os dois métodos de imagem, USG pulmonar e TC de tórax em relação aos seguintes fatores:

- Escore pulmonar;
- Linha B > 2 na USG e espessamento interlobular na TC, por quadrante;
- Linhas B coalescentes na USG e vidro fosco na TC, por quadrante;
- Consolidação subpleural, por quadrante;
- Derrame pleural.

Também foi feita correlação e determinação de desempenho dos dois métodos em relação ao escore pulmonar na predição da necessidade de O₂.

Foi estabelecido ponto de corte de melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para o escore pulmonar na predição da necessidade de O₂.

4.5.2 Análise estatística

A amostra foi não probabilística por conveniência.

As variáveis quantitativas foram resumidas por meio de média e desvio padrão ou de mediana, e valores mínimo e máximo. As variáveis qualitativas são apresentadas por frequências absolutas (n) e porcentagens (%).

Na análise do escore pulmonar total, foi aplicado o teste de Komolgorov-Smirnov a fim de identificar a distribuição das variáveis. Como apresentaram distribuição

normal, foi utilizado, para a comparação entre os escores do USG e da TC, o teste paramétrico *t-Student* pareado. Na comparação entre o quadro clínico segundo o escore, foi realizado o teste *t-Student* para amostras independentes.

Para o confronto entre os métodos de imagem segundo a presença de alterações por quadrantes ou a presença de derrame pleural, foram aplicados o coeficiente de concordância de Kappa bem como os valores de concordância bruta, valores de sensibilidade e especificidade, valores preditivos positivos e negativos, Kappa ponderado e o teste de Sinais. A concordância pelo coeficiente Kappa foi classificada com base na escala proposta por Landis e Koch: concordância fraca (0,00 a 0,20), regular (0,21 a 0,40), moderada (0,41 a 0,60), boa (0,61 a 0,80) e muito boa (0,81 a 1,00)¹⁰⁰.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para discriminar os valores dos escores da USG e da TC de acordo com a necessidade de O₂. A predição da necessidade de O₂ foi realizada pela análise de regressão logística binária univariada e pelas Equações de Estimações Generalizadas para determinar as *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%).

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, resultados com valores “p” menores que 0,05 são considerados significativos. Os dados foram tabulados em *Excel* e analisados no *software* IBM SPSS versão 20.

O cálculo do poder da amostra foi baseado no teste pareado de sinais. O poder do teste foi de 80% (1-β), considerando a amostra de 39 pacientes, o tamanho do efeito de 0,5, alfa de 5% para uma hipótese bicaudal. O cálculo da amostra foi realizado no programa GPower versão 3.1.

5 RESULTADOS



5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

As características epidemiológicas e gerais das 39 gestantes com COVID-19 avaliadas no estudo estão descritas na Tabela 1.

5.2 Concordância quanto à frequência de alterações

A frequência de quadrantes com alterações identificados segundo cada método e os dados obtidos na comparação entre a USG pulmonar e a TC de tórax foram descritos na Tabela 2.

Com base na classificação de Landis e Koch, foi constatado grau de concordância bruta moderada entre os dois métodos (Kappa ponderado = 0,551). Na comparação individual de acordo com as alterações, a concordância pelo índice Kappa variou de fraca a moderada, tendo obtido maior correspondência o parâmetro “pelo menos um achado alterado” (concordância = 79,3%; Kappa = 0,583; $p < 0,001$). Foi verificada alta especificidade e alto valor preditivo negativo da USG na presença da linha B > 2, linha B coalescente e consolidação. A sensibilidade e o valor preditivo positivo da USG aumentam com a associação dos achados alterados (pelo menos um achado alterado) para 90,6% e 74,6%, respectivamente.

Ao analisar o grau de concordância entre os dois métodos, considerando o fator obesidade, não houve diferença da concordância entre os achados alterados pela USG e pela TC de tórax no grupo de pacientes obesas (Kappa ponderado = 0,56; IC95% 0,49 – 0,63) e o grupo de pacientes não obesas (Kappa ponderado = 0,54 (IC95% 0,47 – 0,61).

Foi avaliado, ainda, o impacto do tempo de sintoma no grau de concordância dos achados alterados. De acordo com o número de dias do aparecimento de sintoma da COVID-19, no grupo de 1 a 5 dias o Kappa ponderado foi de 0,57 (IC95% = 0,48 - 0,66), no grupo de 6 a 10 dias o Kappa ponderado foi de 0,60 (IC95% 0,53 - 0,67) e no grupo de gestantes, maior ou igual a 11 dias de aparecimento dos sintomas, o Kappa ponderado foi de 0,43 (IC95% 0,33 - 0,53).

Tabela 1 - Características epidemiológicas e gerais das gestantes internadas com COVID-19 - HCFMUSP - 2020

	Gestantes com COVID-19 (n=39)
Características Maternas	
Idade – anos; média ± DP	31 ± 7,41
Branca – n (%)	24 (61,53)
Nulíparas – n (%)	8 (20,51)
Tabagismo – n (%)	5 (12,82)
Idade gestacional, semanas – mediana (mínimo – máximo)	31,56 (5,84 - 40,84)
Doenças	
HAC, n (%)	11 (28,20)
DHEG, n (%)	1 (2,56)
Asma, n (%)	6 (15,38)
Cardiopatia, n (%)	3 (7,69)
Obesidade, n (%)	21 (53,84)
DM, n (%)	2 (5,12)
DMG, n (%)	5 (12,82)
Sintomas	
Febre, n (%)	19 (48,71)
Tosse, n (%)	32 (82,05)
Mialgia, n (%)	21 (53,84)
Diarreia e vômito, n (%)	1 (2,56)
Anosmia, n (%)	15 (38,46)
Rinorreia, n (%)	13 (33,33)
Dispneia, n (%)	24 (61,53)
Disgeusia, n (%)	14 (35,89)
Dor abdominal, n (%)	2 (5,12)
Cefaleia, n (%)	16 (41,02)
Necessidade de O₂	
Maior FiO ₂ na internação; média ± DP	32,97 (20,4)
Cateter nasal O ₂ , n (%)	10 (25,64)
Ventilação não invasiva, n (%)	3 (7,6)
Intubação orotraqueal, n (%)	6 (15,38)
Tempo entre USG e TC	
< 24 horas, n (%)	17 (43,58)
24 horas, n (%)	14 (35,89)
48 horas, n (%)	8 (20,5)

DP: desvio padrão; HAC: hipertensão arterial crônica; DHEG: doença hipertensiva específica da gestação; DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; O₂: oxigênio, Fi: fração inspirada; USG: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada.

Tabela 2 - Comparação da frequência de quadrantes com alterações pulmonares identificadas na USG pulmonar e na TC em gestantes com COVID-19 (N = 468 quadrantes) - HCFMUSP – 2020

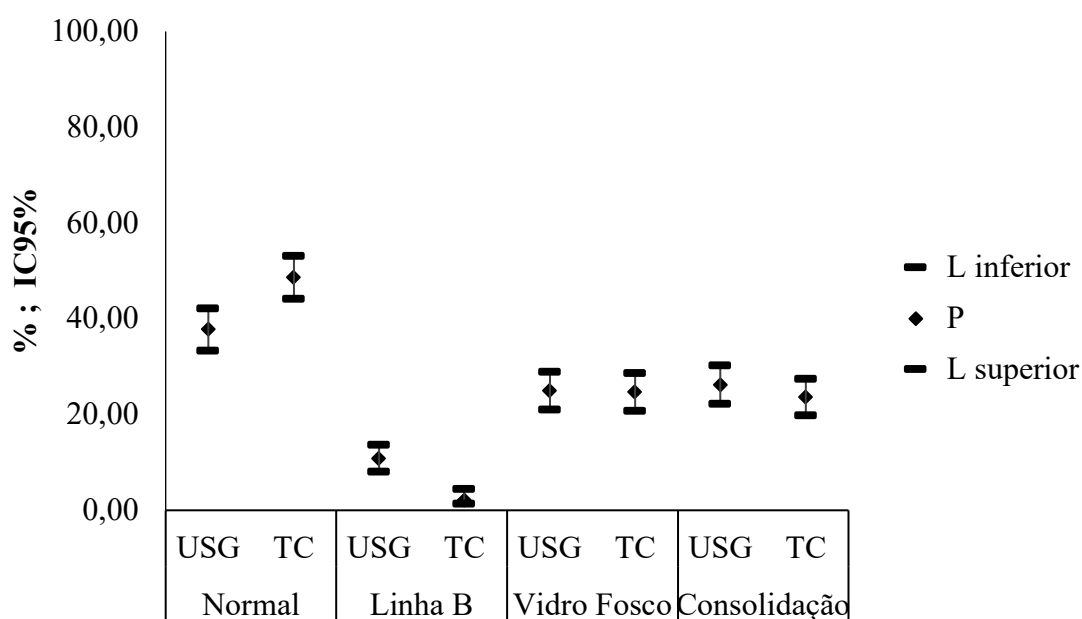
		USG		Concordância (%)	KAPPA	p	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	
		Sim	Não								
Linha B (>2) – n(%)	TC	Sim	2 (0,4)	49 (10,5)	87,2	0,019	0,598	15,4	89,2	3,9	97,4
		Não	11 (2,4)	406 (86,8)							
Linha B coalescente / vidro fosco – n(%)	TC	Sim	57 (12,2)	60 (12,8)	74,6	0,320	<0,001	49,1	83	48,7	83,2
		Não	59 (12,6)	292 (62,4)							
Consolidação – n(%)	TC	Sim	67 (14,3)	56 (12)	78,6	0,431	<0,001	60,4	84,3	54,5	87,2
		Não	44 (9,4)	301 (64,3)							
Pelo menos um achado alterado* – n(%)	TC	Sim	217 (46,4)	74 (15,8)	79,3	0,583	<0,001	90,4	67,5	74,6	87
		Não	23 (4,9)	154 (32,9)							
Derrame pleural – n(%)	TC	Sim	4 (10,3)	3 (7,7)	84,6	0,478	0,003	57,1	90,6	57,1	90,6
		Não	3 (7,7)	29 (74,4)							
Kappa ponderado				59,82	0,551	<0,001					

TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo. * Inclui a presença de qualquer uma das alterações: Linha B >2, Linha B coalescente/vidro fosco, consolidação.

5.3 Frequência das alterações pulmonares

A comparação da frequência de alterações pulmonares identificadas pela USG e pela TC nas gestantes com COVID-19 estão descritas no Gráfico 1. Foi constatada diferença estatística na comparação geral entre os quatro grupos analisados ($p=0,004$), sendo o padrão normal e a presença de linhas B os responsáveis pela discrepância dos achados entre a avaliação da USG e da TC. Não houve diferença entre a USG e a TC na frequência de vidro fosco e de consolidação.

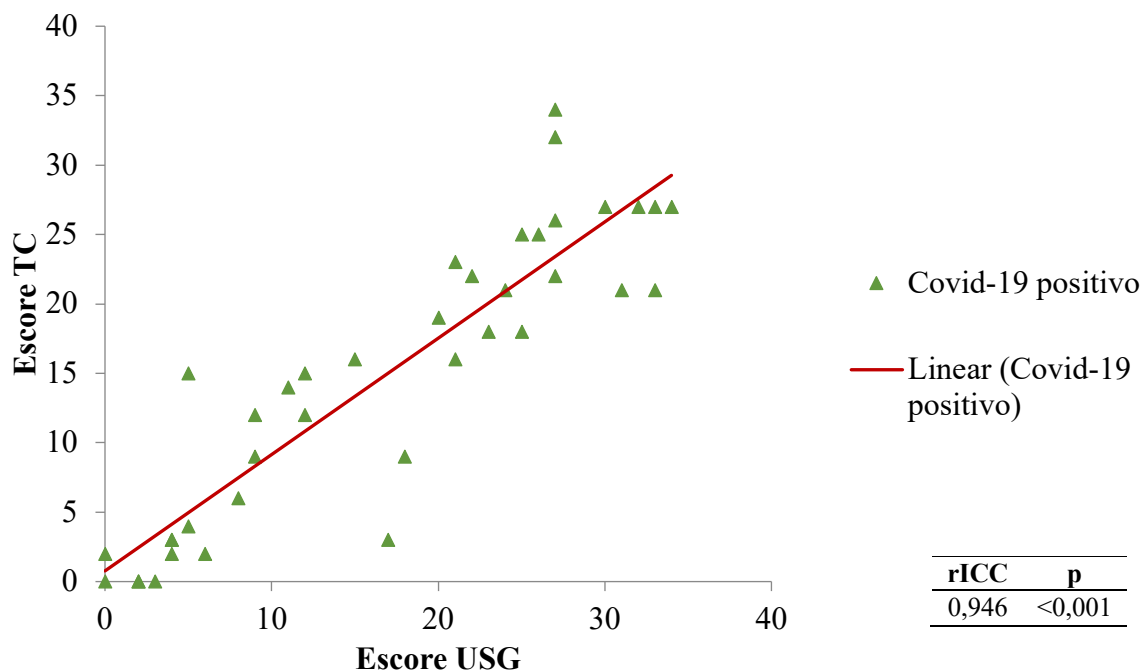
Gráfico 1 - Gráfico de proporção das alterações pulmonares identificadas na USG pulmonar e na TC de tórax – HCFMUSP - 2020



5.4 Correlação entre os métodos de imagem

O cálculo da correlação interclasse entre o escore pulmonar da USG e o escore pulmonar da TC está demonstrado no Gráfico 2. Verificou-se uma correlação significativa entre os escores dos dois métodos na avaliação das gestantes com COVID-19 ($r_{ICC} = 0,946$; $p < 0,001$).

Gráfico 2 - Correlação interclasse entre o escore da USG pulmonar e o escore da TC de tórax das gestantes internadas com COVID-19 – HCFMUSP - 2020



5.5 Predição da necessidade de oxigênio

A predição da necessidade de O₂ em gestantes internadas com COVID-19 pela USG e TC está apresentada na tabela a seguir (Tabela 3). De acordo com a USG pulmonar, as seguintes alterações foram preditoras da necessidade de O₂: escore pulmonar, linhas B coalescente e presença de consolidação subpleural. A TC tem como preditores o escore pulmonar e a consolidação.

Tabela 3 - Predição da necessidade de uso de O₂ pela USG pulmonar e TC em gestantes com COVID-19 de acordo com o escore pulmonar e as alterações pulmonares – HCFMUSP - 2020

Alterações pulmonares		Sem O ₂ (n = 21)	Com O ₂ (n = 18)	OR	IC (95%)	P
Escore pulmonar - média ± DP*	USG	9,38 (7,9)	25,38 (7,1)	1,24	1,10 – 1,41	0,001
	TC	7,85 (6,9)	22,94 (6,9)	1,32	1,11 – 1,56	0,001
Linhas B > 2 – n (%) [§]	USG	31 (12,3)	20 (9,3)	0,727	0,31 – 1,71	0,463
	TC	3 (1,2)	10 (4,6)	4,02	0,76 – 21,3	0,101
Linhas B coalescente/vidro fosco – n (%) [§]	USG	41 (16,3)	76 (35,2)	2,79	1,09 – 7,14	0,032
	TC	51 (20,3)	65 (30,1)	1,69	0,73 – 3,95	0,220
Consolidação – n (%) [§]	USG	28 (11,1)	95 (44)	6,28	3,19 – 12,37	<0,001
	TC	20 (7,9)	91 (42,1)	8,44	4,31 – 16,54	<0,001

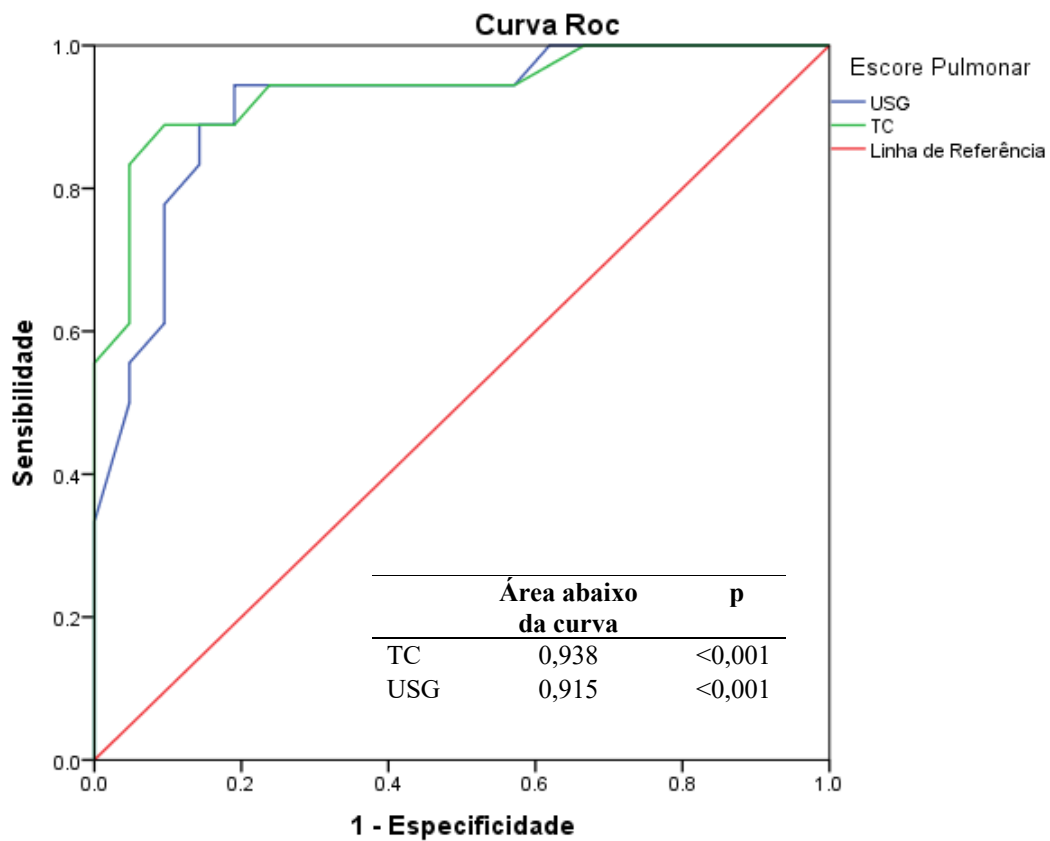
O₂: oxigênio; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; * Regressão logística binária univariada; [§] Estimativa de equações generalizadas.

5.6 Avaliação de desempenho dos métodos de imagem na predição da necessidade do uso de O₂

A avaliação de desempenho do escore pulmonar pela USG e pela TC conforme a necessidade de O₂ nas gestantes com COVID-19 está demonstrada pelas curvas ROC (Gráfico 3). Tanto a USG pulmonar (p<0,001) quanto a TC de tórax (p<0,001) apresentam acurácia significativa para determinação da necessidade de O₂. A área abaixo da curva da avaliação USG foi de 0,915 e da TC foi de 0,938, o que indica uma boa performance de ambos os métodos, com alto poder de discriminação entre os casos sem necessidade de O₂ nos casos em que houve necessidade de O₂ na internação de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2.

O valor do escore pulmonar maior que 15 foi determinado como ponto de corte para especificar o risco para uso de O₂ suplementar pela USG pulmonar, com sensibilidade de 94,4% e uma especificidade de 80,9%. De acordo com a TC de tórax, o melhor ponto de corte foi escore maior que 16, com sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 88,9% e 90,5%. Tais pontos de corte foram determinados a partir do melhor equilíbrio entre a sensibilidade e especificidade de cada um dos métodos.

Gráfico 3 - Comparação entre as curvas ROC do escore pulmonar da USG e da TC de acordo com a necessidade de O₂ nas gestantes com COVID-19 – HCFMUSP – 2020



6 DISCUSSÃO



5 DISCUSSÃO

Perante a dimensão da pandemia pela COVID-19 e da gravidade da infecção nas mulheres grávidas, houve a necessidade de buscar métodos alternativos para aprimorar o cuidado do binômio materno-fetal. A realidade da saúde pública no Brasil impõe muitos esforços na melhora da assistência às gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 a fim de reduzir a mortalidade materna no país.

Nessa perspectiva, a imprescindibilidade do cuidado diferenciado das gestantes com quadros graves de COVID-19 demandou o estudo do comprometimento pulmonar a partir de outros métodos de imagem além da TC de tórax. Apesar da TC não ser contraindicada na gestação e ser apontada como padrão-ouro para avaliação da pneumonia viral causada pelo SARS-CoV-2, a USG pulmonar também demonstrou ser um método de imagem acurado para detecção de alterações pulmonares e pleurais periféricas⁶.

Há uma série de vantagens no uso do ultrassom em relação à TC para avaliação pulmonar em mulheres grávidas com COVID-19, incluindo: a USG pulmonar pode ser realizada concomitantemente à avaliação do feto; a USG pode ser efetuada no próprio leito e não necessita deslocamento da paciente, o que reduz a exposição dos profissionais à doença contagiosa e, além disso, pode-se avaliar os casos graves em UTI nos quais a mobilização da gestante seja inviável; é um exame passível de repetição, ou seja, pode-se repetir a USG pulmonar muitas vezes em caso de piora clínica materna, sem expor o feto à radiação; e o ultrassom é um aparelho mais disponível na rede pública de saúde brasileira comparado ao tomógrafo.

Em razão disso, este estudo foi elaborado com o propósito de comparar o método padrão-ouro, a TC de tórax, com a USG pulmonar, um método muito acessível e com potencial de modificar a condução dos casos de gestante com COVID-19. A qualidade dessa pesquisa advém da natureza prospectiva do estudo, realizada em centro único terciário de atendimento de alto risco para grávidas com COVID-19, o que possibilitou desenvolver um projeto inédito em um breve período de coleta e análise dos dados. Ainda, o curto intervalo de tempo entre a realização dos exames de imagem, 80% realizado em intervalo de até 24 horas entre os USG e TC, permitiu uma avaliação com

pouca ou nenhuma interferência de modificação da imagem pulmonar decorrente da evolução do comprometimento pulmonar.

Dos resultados obtidos, vale ressaltar que há ótima correlação entre os dois métodos de imagem, a USG e a TC, na avaliação das alterações pulmonares relacionadas à COVID-19 em grávidas. A melhor correlação entre os métodos foi demonstrada pelo escore pulmonar. Além disso, os dois exames apresentaram excelente acurácia na predição da necessidade de uso de O₂ suplementar.

Outras pesquisas em população não gestante também mostraram boa correlação entre as alterações pulmonares identificadas pela USG e pela TC de tórax^{88,95,101}. Assim como observado por Lopes e colaboradores⁸, o presente estudo demonstrou concordância significativa entre a presença de linhas B coalescentes na USG pulmonar e o vidro fosco na TC de tórax e, ainda, entre a presença de consolidação pelos dois métodos ($p < 0,001$).

Da mesma forma que demonstrado por Yang e colaboradores⁹, dentre todas as alterações pulmonares decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, a presença de > 2 linhas B foi o parâmetro avaliado que houve maior disparidade dentre os achados ultrassonográficos e tomográficos, sendo identificado com maior frequência pela USG. Tal resultado reforça a hipótese de que a USG é um método mais sensível do que a TC para detecção de alterações interstício-alveolares.

Dos fatores de risco para desenvolvimento das formas graves de COVID-19, a obesidade foi o mais prevalente na população estudada. Apesar de ter impacto negativo na qualidade da imagem obtida pela USG, devido a atenuação do feixe ultrassonográfico pelo tecido celular subcutâneo espesso, o grupo de gestantes obesas não mostrou redução na concordância entre os achados alterados da USG e da TC, comparado ao grupo de gestantes não obesas. Tal fato tem grande significância e impacto na prática clínica, pois não limita o uso da USG pulmonar em gestantes obesas.

Acerca do tempo de aparecimento dos sintomas da COVID-19 e a concordância entre os métodos de imagem, apesar de não haver diferença estatística, observou-se que a correlação dos achados alterados entre o 6º e o 10º dia do início dos sintomas tende a ser maior, comparado ao início (1º ao 5º dia) e ao final (≥ 11 º dia) do quadro da infecção pelo SARS-CoV-2. Tanto no início quanto ao final da doença, a concordância entre os métodos é inferior. Tal achado pode estar relacionado ao aparecimento de maior quantidade de alterações pulmonares no pico da doença, podendo ser facilmente

identificadas por ambos os métodos nesse período¹⁰². No início da doença, espera-se alterações sutis da imagem pulmonar e, em contrapartida, no final, há regressão progressiva da injúria pulmonar, culminando em uma menor captação de imagens alteradas pelos métodos estudados.

A curva ROC apontou ótima predição da necessidade do uso de O₂ suplementar a partir do escore pulmonar determinado pela USG pulmonar (AUC=0,91). Apesar de não terem sido identificados outros estudos que predizem a necessidade de O₂ pelo escore pulmonar obtido pela USG, Zieleskiewicz e colaboradores⁷ observaram boa performance do escore pulmonar na predição da gravidade da pneumonia, similar ao nosso, em população não gestante (AUC= 0.92). Por conseguinte, esses achados demonstram que a avaliação USG pulmonar pode ser utilizada na predição de agravamento das alterações pulmonares em gestantes e não gestantes.

A análise das imagens tomográficas baseada no escore pulmonar, que é um método padronizado para a avaliação da USG pulmonar, não foi feita por nenhum outro estudo. No presente estudo, o escore pulmonar foi aplicado de forma equiparada para os dois métodos, USG e TC, e sua análise comparativa demonstrou ótima correlação interclasse. Além disso, o escore obtido pela USG e TC mostraram performances semelhantes na predição da necessidade de O₂ suplementar pelas gestantes com infecção pelo SARS-CoV-2.

6.1 Limitações do estudo

A não avaliação da reprodutibilidade poderia ser um fator limitante do estudo, dado que a USG é um método examinador dependente.

Entretanto, resultados obtidos em estudo recente, desenvolvido por Yassa e colaboradores, envolvendo obstetras, com diferentes níveis de experiência em ultrassom, e radiologistas, demonstrou boa correlação interobservador na avaliação de imagens de USG pulmonar (Krippendorff's $\alpha=0,856$) e de *videoclips* (Krippendorff's $\alpha=0,785$)⁹¹. Tal publicação fundamenta a utilização da USG pulmonar com evidência de ser um método reprodutível.

Além disso, Yassa e colaboradores, em outra publicação recente, demonstraram ótima efetividade no treinamento de obstetras para a avaliação USG pulmonar¹⁰. O

presente estudo envolveu obstetras com grande experiência em USG, submetidos a treinamento apropriado para avaliação das alterações pulmonares da COVID-19, e observou-se ótima correlação entre os achados USG e a TC. Desta maneira, e em conformidade com os estudos citados anteriormente^{11,91}, julgo que a não avaliação da reprodutibilidade do método não impactou na análise dos resultados apresentados.

Conforme descrito em publicações anteriores^{103,104}, os achados ultrassonográficos alterados da USG pulmonar tem baixa especificidade para a infecção pelo SARS-CoV-2. A linha pleural irregular e o aumento do número de linhas B podem ser identificadas em várias outras condições patológicas, como por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, pré-eclâmpsia, contusão pulmonar, exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia bacteriana ou por outros vírus. Portanto, há limitação do uso da USG pulmonar para triagem de casos suspeitos, avaliação e para seguimento das gestantes com o diagnóstico pré-determinado, e não com a finalidade de diagnóstico da doença.

6.2 Implicações clínicas do estudo

Os dados apresentados demonstram que a USG pulmonar pode ser utilizada com bom desempenho na avaliação e no acompanhamento de gestantes com COVID-19. Atualmente, há grande estímulo aos ginecologistas e obstetras para o uso do ultrassom não apenas para avaliação do bem-estar fetal, mas também do acometimento pulmonar pela COVID-19. No último ano, foram publicados guias práticos e artigos didáticos para ensinar estes profissionais a realizarem avaliação ultrassonográfica pulmonar¹¹⁻¹³.

Juntamente com estudos prévios^{10,92}, considera-se que a avaliação pulmonar da gestante com COVID-19 pela USG pode melhorar sua assistência, modificando a forma de condução e tratamento da doença.

Tendo como exemplo, pode-se citar a identificação da presença da consolidação subpleural na USG, que indica a necessidade de iniciar antibioticoterapia devido à possibilidade de coinfeção bacteriana. Ou, ainda, a USG pode auxiliar nos casos de piora clínica materna, que, quando associada à piora do escore na USG pulmonar, pode-se introduzir a corticoterapia, com a finalidade de reduzir o processo inflamatório pulmonar. O ultrassom pode identificar facilmente a presença de derrame pleural que,

quando extenso, pode-se indicar drenagem torácica.

Outra implicação clínica dos achados do presente estudo é a utilização de escore pulmonar, > 15 na USG pulmonar, para a predição da necessidade de O₂, selecionando, desta forma, as gestantes que necessitarão de maior vigilância.

A partir da correlação estabelecida neste estudo, pode-se aprimorar protocolos assistenciais específicos para mulheres grávidas com infecção pelo SARS-CoV-2 e utilizar a USG como método alternativo na avaliação e seguimento dessas gestantes.

É importante, inclusive, o investimento na disseminação desse conhecimento com a finalidade de habilitar ginecologistas e obstetras para que, dessa forma, esse trabalho possa contribuir na melhora da assistência à gestante com quadro clínico grave pela COVID-19.

7 CONCLUSÕES



7 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo comparando a USG pulmonar com a TC de tórax em gestantes internadas com COVID-19 permitiram as seguintes conclusões:

- Há concordância moderada entre os dois métodos considerando a presença de alterações pulmonares avaliadas por quadrantes;
- Há correlação significativa entre o escore pulmonar calculado pelos dois métodos;
- A USG obteve desempenho tão satisfatório quanto a TC na avaliação do escore pulmonar para predição do uso de O₂ suplementar;
- São preditores do uso de O₂ suplementar o escore pulmonar >15 e >16 determinados pela USG e TC, respectivamente;
- Das alterações específicas, as linhas B coalescentes e a consolidação identificadas pela USG, e a consolidação visibilizada na TC são preditores significativos do uso de O₂ suplementar.

8 ANEXOS



8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do HCFMUSP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo exploratório em COVID-19 na gestação

Pesquisador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 9

CAAE: 30270820.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.626.438

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1710687_E4.pdf, gerado na Plataforma Brasil em 03/03/2021.

INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2) atraiu a atenção mundial nos últimos meses devido sua rápida disseminação e complicações respiratórias graves, causando uma emergência mundial em saúde pública. Esse vírus é de alta patogenicidade e tem período de incubação de 1 a 14 dias com apresentação dos sintomas a partir do 10º dia¹. Em epidemias e pandemias virais prévias (H1N1, SARSCoV, SARS-MERS)^{2,3,4} as gestantes apresentaram complicações respiratórias mais graves que os demais grupos devido às modificações fisiológicas da gestação relacionadas aos sistemas imunológico e cardiopulmonar. Na experiência atual com o SARS-CoV-2 os poucos estudos publicados e com casuísticas muito pequenas demonstraram que a gestante parece não ter comprometimento mais grave em relação aos outros pacientes e também não foi observada transmissão vertical^{5,6}. Entretanto, como esses estudos apresentam limitações, é necessário que investiguemos as questões relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 na gestação, tais como: (1) gravidade do acometimento em relação à: idade gestacional, associação de doenças de base, associação com complicações próprias da

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

gestação; (2) comprometimento fetal; (3) transmissão vertical; (4) resultados gestacionais; (5) resultados neonatais e diferenças no manejo desta doença durante a internação, especialmente cuidados de gestantes em UTI, no parto e no seguimento da gestação. Dentre as especificidades da gestação, um ponto interessante é a possibilidade de utilizar a posição PRONA para melhorar os parâmetros respiratórios de gestantes em IOT ou com outros graus mais leves de insuficiência respiratória. A posição PRONA é descrita como uma das estratégias no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que sejam submetidos à intubação orotraqueal. Contudo, durante a gestação, essa posição fica dificultada pelo aumento do útero, mas, em 2017, utilizamos uma maca especialmente desenvolvida para gestantes para que a mesma permanecesse em todas as posições, incluindo a posição PRONA. Comparamos os valores hemodinâmicos materno-fetais em todas as posições e verificamos que os maiores valores da saturação de oxigênio foram obtidos nessa posição e que os demais parâmetros se mantiveram dentro da normalidade, abrindo a possibilidade de utilização desta posição, para gestantes e puérperas, durante a epidemia de SARS-CoV-2. Se inicialmente as pesquisas se voltavam para o momento do parto, neste momento, há ainda outras questões a serem respondidas em relação ao seguimento daquelas mulheres que tiveram infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação (quadros leves e graves) e que continuaram gestantes, necessitando de seguimento pré-natal especializado que possa avaliar possíveis sequelas e intercorrências maternas e fetais. Outro ponto relevante em relação a esta doença é a avaliação dos sintomas pós-virais e de possíveis sequelas físicas ou psicológicas para estas mulheres. Sintomas pós-virais são descritos em relação a várias doenças infecciosas agudas. Em alguns casos os sintomas podem ser prolongados e tornam-se crônicos e debilitantes, independentemente da persistência da infecção. Isto pode resultar de mecanismos ainda pouco compreendidos, envolvendo resposta imune e inflamatória anormal, distúrbios dos sistemas nervosos central e autonômico, e do metabolismo. Também é possível que fatores relacionados ao agente infeccioso afetem alterações fisiopatológicas em indivíduos susceptíveis devido a fatores genéticos ou ambientais. A gravidez e o puerpério são períodos de maior susceptibilidade a alterações imunológicas e de resposta a fatores infecciosos e inflamatórios. Portanto é importante conhecer a resposta e evolução da infecção por SARS-CoV-2 nestas pacientes e sua interferência na saúde da mulher no médio e longo prazo. Outro ponto relevante é relacionado aos órgãos e sistemas mais comumente afetados pelo SARS-CoV-2, a saber, sistema nervoso central, cardiorrespiratório e sistema muscular. As consequências a médio e longo prazo no tocante à saúde mental são aspecto de grande importância a ser avaliado no enfrentamento da pandemia do SARS-CoV-2. A própria Organização Mundial de Saúde (OMS) tem se posicionado com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

preocupação em relação à situação da pandemia como um desafio à resiliência psicológica, com alto risco para a saúde mental populacional. As incertezas que cercam este momento, os riscos de contaminação e a necessidade de isolamento social podem agravar ou causar problemas mentais (OMS, 18/03/2020). Infelizmente, em quase todas as epidemias na história recente - HIV/AIDS (1980/1990), SARS (2002-2003), H1N1 (2009), Ebola vírus (2013) e Zikavirus (2016) - as consequências psicossociais foram esquecidas e negligenciadas¹⁶. De fato, alguns estudos realizados durante a epidemia de SARS de 2002-2003 mostraram que diversos problemas de saúde mental ocorriam com os sobreviventes da síndrome¹⁰, sendo os problemas mais frequentes o transtorno de estresse pós-traumático e os distúrbios depressivos¹¹, que chegaram a ocorrer em quase um terço das pessoas envolvidas, sendo descrito depressão em 31,2% e transtorno de estresse pós-traumático em 28,9% dos casos⁹. Neste sentido, autores como Assari e Habibzadeh⁷ defendem maior atenção à saúde mental nesta pandemia, não só por exemplos recentes em outras epidemias, mas também porque o isolamento social pode impactar negativamente a saúde mental. A quarentena rompe com a conectividade social, as rotinas diárias e o acesso a bens e serviços, podendo comprometer assim a saúde mental. Também há um aspecto importante de desesperança e estresse psicológico na população, não só pelo natural temor pela doença, mas também potencializados pelas fake news e pela "infodemic" (epidemia de informação) dos meios de mídia social. Se isso é verdade na população geral, deve ser ainda mais relevante na população obstétrica. Vários autores têm se preocupado com um possível comprometimento da saúde mental de gestantes e puérperas durante a pandemia. Em estudo italiano recente, 100 gestantes foram avaliadas através de questionários e escalas de ansiedade e percebeu-se que mais da metade delas (53%) entendiam a pandemia como um evento estressante de alto impacto, com quase dois terços (68%) reportando ansiedade maior do que o normal, com escala por questionário (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory - STAI) > 36 pontos. Quase metade delas relatava ansiedade em relação à possível transmissão vertical do vírus, com escore visual médio de 43 em 100, sendo maior do que 50 em 46% delas¹³. Tal nível de ansiedade e o próprio isolamento familiar nos fazem pensar num aumento nas taxas de depressão pós-parto. Neste sentido, pelo menos 3 editoriais recentes de boas revistas^{12,14 e 15} [Matvienko-Sikar e col. - Women Birth, 2020; Thapa e col. - Acta Obst Gynecol Scandinavia, 2020; Viaux e col. - Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction] têm apresentado preocupação por uma onda de depressão pós-parto em consequência da pandemia, enquanto um comentário no Lancet⁸ chamava a atenção para a urgência de se pesquisar o assunto de forma mais sistemática. Apesar da preocupação de grande parte dos pesquisadores e da grande possibilidade de comprometimento pós-natal, não

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

encontramos nenhum artigo que estudasse a associação do SARS-CoV-2 com a depressão pós-parto. O que nos aponta para a importância de se estudar este aspecto da saúde mental da população obstétrica no pós-parto, através de uma pesquisa estruturada. Assim, o seguimento destas gestantes, além do estudo da transmissão vertical, permitirá que vários aspectos da evolução clínico-laboratorial e de possíveis sequelas para mãe e recém-nascidos sejam conhecidos.

HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que a infecção por SARS-CoV-2 pode se comportar de maneira diferente em grávidas e puérperas a curto e longo prazo. Ademais vários fatores de risco ou uso de medicamento poderão interferir na evolução da doença e na transmissão vertical. Além do eventual impacto psicológico ocasionado nestas pacientes pelo isolamento social e pelo diagnóstico ou a expectativa de diagnóstico de SARS-CoV-2.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo: Estudo caso controle. Seleção e Seguimento dos Casos: Serão convidadas a participar do estudo todas as gestantes ou mulheres no puerpério com suspeita clínica (febre, tosse, dor de garganta, coriza, anosmia, odinofagia, ageusia, desconforto respiratório) ou teste positivo para SARS-CoV-2 internadas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP e do Hospital SEPACO e também todas as gestantes assintomáticas ou curadas de infecção por SARS-Cov-2 na ocasião do parto no HU-USP, assim como, as gestantes em acompanhamento pré-natal que já apresentaram teste positivo para SARS-CoV-2 na gravidez (HCFMUSP e HU-USP). As pacientes que se encontrarem em estado clínico que permita o entendimento serão convidadas a participar do estudo e receberão as informações orais sobre o projeto de pesquisa. Aquelas que aceitarem participar e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido serão incluídas no estudo. EXECUÇÃO DO ESTUDO: Todas as gestantes hospitalizadas no HCFMUSP e Hospital SEPACO com suspeita clínica de infecção por SARS-Cov-2 terão amostra de swab de nasofaringe coletada para confirmação diagnóstica. As gestantes em acompanhamento pré-natal pós-infecção por SARS-Cov-2 ou internadas para parto no HU-USP e que cumprirem os critérios de inclusão, serão convidadas a participar do estudo. As pacientes receberão explicação verbal sobre o estudo e deverão ler e assinar o termo de consentimento. Após consentir as pacientes seguirão as orientações de coleta dos dados. COLETAS DE DADOS E MATERIAL BIOLÓGICO: As informações referentes a dados demográficos e história serão coletadas na entrada da paciente no estudo, e

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

atualizadas após o parto na ocasião da alta hospitalar. Os dados do pré-natal serão obtidos no HU-USP. Os dados do recém-nascido serão obtidos dos prontuários no Centro Neonatal do ICR-HCFMUSP, do Hospital SEPACO e do Centro Neonatal do HU-USP. As coletas de sangue materno, líquido amniótico, sangue de cordão e placenta serão realizadas na ocasião do parto. Serão selecionados todos os prontuários de gestantes com infecção por SARS-CoV-2 internados na Clínica Obstétrica do HCFMUSP que permaneceram na posição PRONA para análise individualizada. Os questionários relacionados à fadiga serão aplicados na ocasião do diagnóstico de SARS-CoV-2 positivo ou no parto e nos retornos com 6 semanas, 3 meses e 6 meses após parto ou pré-natal das pacientes que continuaram grávidas pós-infecção por SARS-CoV2. Os questionários CRF1 (Anexo 1) e CRF1.1 (Anexo 2) serão aplicados para todas as pacientes sendo o CRF1.1 nos retornos. Os questionários CRF2 (Anexo 3) e CRF2.2 (Anexo 4) se aplicam para as pacientes que apresentarem queixas de fadiga importante e seguimento das queixas de fadiga importante, respectivamente. Para avaliação do aspecto psicológico as pacientes serão abordadas na consulta de puerpério, cerca de 40 dias pós-parto, quando serão explicados os procedimentos do estudo, com administração de 3 questionários, um com dados epidemiológicos sobre seu estado de isolamento, e dois questionários de saúde mental: o HAD e o EPDS (Anexos 5, 6 e 7). Caso a paciente continue gestante, após diagnóstico de COVID e concorde em participar da avaliação psicológica, os questionários serão aplicados 30 dias após o diagnóstico da doença, durante o seguimento pré-natal. Caso a paciente não compareça às consulta de pré-natal ou pós-parto, a mesma será contatada por telefone, sendo feito o convite de participação, com a opção de responderem a pesquisa por formulários Google Forms a serem enviados por E-Mail ou WhatsApp. Método laboratorial: O método laboratorial utilizado para detectar a presença do SARS-CoV-2 nos materiais biológicos será a RT-PCR e sorologia IgG por ELISA. BIORREPOSITÓRIO: Por se tratar de estudo com coleta de material biológico que será armazenado para posteriores análises está sendo criado um biorrepositório específico deste projeto, em anexo se encontra o regulamento do mesmo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Gestantes com suspeita clínica ou sorologia positiva para SARS-CoV-2 internadas ou com parto no HCFMUSP (Hospital COVID) e no Hospital SEPACO; - Gestantes assintomáticas para SARS-CoV-2 na gestação e internadas para parto no HU-USP. - Gestantes com diagnóstico de SARSCoV-2 anterior ao parto e que, após período de quarentena, acompanharam pré-natal e com parto no HU-USP.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não confirmação da infecção materna por SARS-CoV-2 em gestantes internadas ou com parto no HCFMUSP e no Hospital SEPACO.- Desistência por parte da gestante em continuar no estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Em gestantes assintomáticas ou curadas da infecção por SARS-CoV-2 com partos no HU-USP e gestantes internadas no HCFMUSP e no Hospital SEPACO com suspeita clínica ou sorologia positiva pelo SARS-CoV-2 e o presente estudo tem por objetivos avaliar a evolução clínico-laboratorial, passagem transplacentária, resultados gestacionais e neonatais em gestações com SARS-CoV-2 positivo.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1- Avaliar a passagem transplacentária do SARS-CoV-2 através da investigação do vírus nos seguintes compartimentos: sangue materno, líquido amniótico, sangue de cordão umbilical, placenta, restos ovulares, colostro. (HCFMUSP + Hospital SEPACO + HU)

2- Avaliar a evolução clínica e laboratorial das gestantes, a partir do diagnóstico, em relação à: (1) idade gestacional do diagnóstico, (2) sintomas e quadro clínico, (3) parâmetros laboratoriais, (4) parâmetros de imagens radiológicas, (5) presença de doenças maternas prévias à gestação, (6) presença de complicações gestacionais, (6) tempo de internação decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

3- Comparar a evolução das pacientes que estiverem sob uso de medicações ou sem medicações por conta de doenças de base. (HCFMUSP + HUUSP + Hospital SEPACO)

4- Avaliar a presença de alterações de crescimento e de morfologia fetal após o diagnóstico materno de SARS-CoV-2 positivo. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

5- Avaliar o aparecimento de insuficiência placentária e alteração do bem-estar fetal após o diagnóstico materno de SARS-CoV-2 positivo. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

6- Avaliar os resultados de parto: (1) tipo de parto, (2) Idade gestacional no parto, (3) presença de complicações no parto. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

7- Avaliar resultados neonatais: (1) peso do recém-nascido, (5) escore de Apgar, (3) tempo até a alta hospitalar, (4) necessidade de UTI, (5) presença de complicações neonatais. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

- 8- Avaliar a presença do SARS-CoV-2 no colostro. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)
- 9- Nos casos de óbito fetal e de abortamento avaliar presença do SARS-CoV-2 e dos resultados da autópsia minimamente invasiva. (HCFMUSP+ HUUSP).
- 10- Nos casos de óbito materno, avaliar a concordância entre quadro clínico materno e resultados da autópsia minimamente invasiva. (HCFMUSP).
- 11- Estimar a incidência de infecção por SARS-CoV-2 em gestantes na ocasião do parto; (HCFMUSP + HU-USP)
- 12- Estimar o risco absoluto e relativo de resultados adversos da gestação em grávidas infectadas comparado a não infectadas pelo SARS-CoV-2; (HCFMUSP + HUUSP)
- 13- Descrever a proporção de gestantes sintomáticas e assintomáticas infectadas pelo SARS-CoV2; (HCFMUSP + HU-USP)
- 14- Avaliar os fatores de risco para infecção por SARS-CoV2 em gestantes; (HCFMUSP + HU-USP)
- 15- Estimar o risco absoluto e relativo de anomalias congênitas nos fetos e recém-nascidos de grávidas infectadas comparado às grávidas não infectadas pelo SARS-CoV-2. (HCFMUSP + HU-USP)
- 16- Avaliar e incidência, duração e gravidade das complicações pós-virais tais como, persistência dos sintomas da infecção e fadiga (HCFMUSP + HU-USP)
- 17- Investigar a associação dos marcadores inflamatórios (interleucinas, citocinas, CPK e hormônios tireoidianos) com a evolução dos sintomas pós COVID (HCFMUSP + HU-USP)
- 18- Avaliar a influência da posição PRONA na recuperação da insuficiência respiratória em gestantes com infecção por SARS-CoV-2. (HCFMUSP)
- 19- Comparar os resultados obtidos na ultrassonografia pulmonar e na tomografia de tórax para avaliação de lesões pulmonares resultantes da infecção por SARS-Cov2. (HCFMUSP+HU)
- 20- Avaliar a associação de sintomas ansiosos e depressivos no pré-natal e no pós-parto com infecção pelo SARS-CoV2 na gestação e puerpério. (HCFMUSP+HU)
- 21- Comparar as taxas de sintomas depressivos e diagnóstico de depressão pós-parto em pacientes com e sem infecção pelo SARS-CoV2 na gestação e puerpério. (HCFMUSP+HU)NOTA: em cada objetivo foi sinalizada a contribuição da Instituição Proponente e de cada Instituição Coparticipante neste estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**RISCOS**

Não há riscos diretos à saúde das pacientes analisadas e nem para os recém-nascidos. No que refere à investigação da saúde mental destas pacientes, não há procedimentos diretos nas

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

mesmas, pois se trata de aplicação de questionários e os riscos são mínimos. No entanto, caso sejam observados sintomas compatíveis com alguma psicopatologia, estas pacientes serão adequadamente tratadas pela Instituição. Para maior proteção e confiabilidade dos dados analisados, as amostras serão examinadas por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos dados, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes. Não obstante, os pesquisadores se comprometem expressamente a manter a confidencialidade dos dados obtidos.

BENEFÍCIOS

O estudo trará benefícios para a coletividade, ao se obter maior conhecimento científico sobre o tema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**Emenda 04**

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO – (EMENDA_5_ENVIO_MATERIAL_PARA_O_EXTERIOR_03_03_2021.docx).

Razão principal para alteração: As amostras de sangue materno e sangue de cordão umbilical coletadas no âmbito deste estudo sejam submetidas ao ensaio sorológico de referência para SARS-COV2 desenvolvido por essa instituição na França e, desta forma, integrando os dados colhidos a nível mundial pelo Consorcio ZikaAlliance para estudar a soroprevalência de SARS-COV2 no parto e a transmissão e o impacto do SARS-COV-2 em coortes de pares mãe-bebê e mãe-feto.

2. INCLUSÃO DE MEMBRO NA EQUIPE DE PESQUISA.

Razão principal para alteração: Incluir o Professor Xavier De Lamballerie (MD, PhD) da Unidade de Vírus Emergentes (UVE) da Universidade Aix-Marseille (Marseille, FRANÇA) para integrar o grupo de pesquisadores do presente projeto, o que proporcionará que as amostras de sangue materno e sangue de cordão umbilical coletadas no âmbito deste estudo sejam submetidas ao ensaio sorológico de referência para SARS-COV2 desenvolvido por essa instituição na França e, desta forma, integrando os dados colhidos a nível mundial pelo Consorcio ZikaAlliance para estudar a soroprevalência de SARS-COV2 no parto e a transmissão e o impacto do SARS-COV-2 em coortes

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

de pares mãe-bebê e mãe-feto.

3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (TCLE_HU_03_03_2021_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx e TCLE_HC_03_03_2021_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na emenda proposta.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1710687_E4.pdf	03/03/2021 16:19:45		Aceito
Outros	Agreement_English_Version_Signed.pdf	03/03/2021 15:58:51	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Acordo_Portuguese_Version_Signed.pdf	03/03/2021 15:57:47	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS_EMENDA_5.pdf	03/03/2021 15:56:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_5_ENVIO_MATERIAL_EXTERIOR.pdf	03/03/2021 15:52:54	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_03_03_2021_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	03/03/2021 15:51:25	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_HC_03_03_2021_COM_DESTA	03/03/2021	Rossana Pulcineli	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

Assentimento / Justificativa de Ausência	UE_ALTERACOES.docx	15:48:54	Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_5_ENVIO_MATERIAL_PARA_O_EXTERIOR_03_03_2021.docx	03/03/2021 15:48:13	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS_EMENDA_4.pdf	04/09/2020 11:30:43	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_4_MODULA_AUTONOMICA_CARDIACA.pdf	04/09/2020 11:28:54	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_03_09_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	03/09/2020 17:53:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_03_09_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	03/09/2020 17:53:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_4_MODULA_AUTONOMICA_CARDIACA_COVID19_PROJETO.docx	03/09/2020 17:52:39	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PARECER_41344_34_CONEP.docx	08/07/2020 12:20:07	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_06_07_2020_SEM_DESTAQUE_UE.docx	08/07/2020 12:19:04	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_06_07_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	08/07/2020 12:18:49	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_incluindo_fadiga_06_07_2020_SEM_DESTAQUE.docx	08/07/2020 12:18:24	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_incluindo_fadiga_06_07_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	08/07/2020 12:18:06	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS_EMENDA_2.pdf	17/06/2020 17:41:59	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_FADIGA_E_OUTROS.pdf	17/06/2020 17:18:14	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_7_HAD.pdf	17/06/2020	Rossana Pulcineli	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-3877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

Outros	ANEXO_7_HAD.pdf	17:13:50	Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_6_EPDS.pdf	17/06/2020 17:13:03	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_5_Questionario_Isolamento_Pandemia.pdf	17/06/2020 17:12:20	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_4_Retorno_Fadiga_2_1_270520.pdf	17/06/2020 17:11:23	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_3_Fadiga_2_270520.pdf	17/06/2020 17:10:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_2_Retorno_Fadiga_1_1_270520.pdf	17/06/2020 17:09:41	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_1_Fadiga_1_270520.pdf	17/06/2020 17:07:52	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_FADIGA_E_OUTROS_COVID_19_Gravidez_projeto_15_06.docx	17/06/2020 17:04:33	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_16_06_2020.docx	17/06/2020 17:03:03	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_incluindo_fadiga_16_06_2020.docx	17/06/2020 17:02:27	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA.pdf	07/05/2020 16:49:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS.pdf	04/05/2020 19:44:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	HU_Cadastro_Protocolo_Pesquisa.pdf	04/05/2020 17:48:56	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_HU.pdf	04/05/2020 17:48:10	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_HOSPITAL_SEPA CO.pdf	04/05/2020 16:26:17	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Hospital_SEPACO.doc	04/05/2020 16:25:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_ASSINTOMATICAS.docx	04/05/2020 16:24:36	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_COVID_19_Gravidez_projeto.docx	04/05/2020 16:24:25	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIA_DOCUMENTAL.pdf	06/04/2020 12:15:59	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_02_04_2020_ASSINALADO.docx	06/04/2020 11:59:11	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_02_04_2020_ASSINALADO.docx	06/04/2020 11:58:40	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_apos_Parecer_CONEP_Assinada.pdf	03/04/2020 12:18:27	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 12:13:31	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	DECLARACAO_CUSTOS_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:56:20	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	REGULAMENTO_BIORREPOSITORIO_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:54:58	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:54:06	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_02_04_2020.docx	03/04/2020 11:53:39	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_02_04_2020.docx	03/04/2020 11:10:09	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	26/03/2020 13:17:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	REGULAMENTO_BIORREPOSITORIO_Assinado.pdf	26/03/2020 13:10:44	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	DECLARACAO_CUSTOS.pdf	26/03/2020 11:09:31	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Parecer_Uso_de_dados_digitais.pdf	26/03/2020 10:07:37	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_25_03_2020.docx	25/03/2020 16:44:32	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_25_03_2020_FINAL.docx	25/03/2020 16:44:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-3877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

BRASILIA, 02 de Abril de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

8.2 Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa - **Estudo exploratório em COVID19 na gestação**

Pesquisador principal – **Rossana Pulcineli Vieira Francisco**

Departamento/Instituto – **Departamento de Obstetrícia e Ginecologia - HCFMUSP**

A doença causada pelo coronavírus (COVID19), tornou-se um problema de saúde mundial e muitos detalhes a respeito desta infecção precisam de esclarecimentos. Você pode não ter tido diagnóstico ou sintomas de COVID19 durante a gravidez mas sabe-se que muitos casos de infecção não apresentam sintomas. Também é conhecido que após infecção viral, em alguns indivíduos, os sintomas podem se prolongar por algum tempo e podem aparecer outros sintomas como fadiga intensa, que é a sensação de estar cansado o tempo todo.

Neste estudo, gostaríamos de saber qual o percentual das grávidas que não tiveram sintomas na gravidez tem sorologia positiva para o vírus e passam para o leite e feto por meio do cordão umbilical. Também, vamos investigar se tem algum fator que justifica algumas grávidas terem tido a doença e outras não e algumas manterem os sintomas e apresentarem fadiga. Para ter uma resposta mais adequada para estas investigações, precisamos avaliar também as grávidas que não tiveram COVID.

Existem substâncias produzidas pelo organismo, chamadas interleucinas e citocinas que participam da resposta inflamatória e de stress frente às infecções. Estas substâncias são dosadas no sangue e poderão nos ajudar a responder o porquê existem diferentes comportamentos em relação aos sintomas na COVID19. Para contemplar essa investigação, além de responder ao questionário relacionado à fadiga e colher sangue na ocasião do parto, aplicaremos outros questionários para investigação de fadiga e coleta de sangue com 6 semanas, 3 meses e 6 meses após o parto. Para as pacientes que tiverem resultados de COVID19 negativo, em todo retorno será realizada a sorologia para COVID no sangue coletado.

Os resultados desta pesquisa no futuro nos ajudarão a aconselhar e orientar melhor as grávidas sobre os riscos relacionados à infecção pelo coronavírus.

- 1- Hoje faremos algumas perguntas sobre dados pessoais, hábitos de vida, doenças, gravidezes anteriores, uso de medicações, pré-natal, e sintomas de fadiga.
- 2- No parto será coletada uma amostra do seu sangue (cerca de 10 mL). Antes de você ser submetida a anestesia é necessário a punção com agulha fina de uma veia no braço para administração de soro e medicamentos. Nesse momento, colheremos a amostra do sangue portanto você não terá desconfortos além daqueles que já ocorreriam para o procedimento anestésico.
- 3- A amostra de sangue coletada será usada para checar a sorologia para coronavírus e parte da amostra ficará armazenada para dosagem das interleucinas e citocinas. Caso sobrar amostra de sangue, a mesma será descartada quando a pesquisa estiver finalizada.

- 4- Você pode optar por saber o resultado da sorologia que lhe será fornecido em até 72 horas após o parto. () Sim, desejo receber o resultado. () Não desejo receber o resultado.
- 5- Caso tenha optado por saber o resultado da sorologia, na ocasião da entrega, iremos te aconselhar a respeito.
- 6- Durante o parto, antes de romper a bolsa das águas, será coletado 10 mL de líquido amniótico.
- 7- Depois do bebê nascer e ser entregue ao pediatra, coletaremos também uma amostra do sangue do cordão umbilical que fica na placenta (cerca de 10 mL). Nenhuma amostra será coletada diretamente do bebê, portanto, não há riscos para você e nem para o bebê ao realizarem o procedimento.
- 8- Será coletada duas amostras da placenta (± 5 cm) e do cordão. Esse material geralmente é desprezado após o parto.
- 9- Para os casos de abortamentos ou morte do feto duas amostras da placenta (± 5 cm), swab de secreção da garganta e nariz serão realizadas para checar a presença do coronavírus nos fetos.
- 10- Após o nascimento, será coletado 10 mL de colostro que é o primeiro leite que você produz.
- 11- Os materiais biológicos (sangue, líquido amniótico, placenta, colostro) obtidos para esta pesquisa serão armazenados de acordo com a resolução 441/2011, sob-responsabilidade da instituição e gerenciamento pelo pesquisador responsável. Esses materiais biológicos serão utilizados especificamente para esta pesquisa e o tempo de armazenamento será até a finalização da pesquisa e publicação. Após este período, as amostras serão descartadas.
- 12- Agendaremos seus retornos com 6 semanas, 3 meses e 6 meses e você receberá auxílio transporte e alimentação para estes retornos. Eles terão duração de uma hora com horário agendado para que não tenha atraso em seu atendimento. No dia que antecederá o retorno, entraremos em contato para lembrá-la do compromisso.
- 13- Todas as informações coletadas para a pesquisa serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa.
- 14- Caso decida participar, não haverá despesas pessoais para você. Também não haverá compensação financeira.
- 15- Você poderá retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido na Instituição.
- 16- Você poderá saber os resultados da pesquisa quando ela tiver sido finalizada, basta entrar em contato conosco.
- 17- Em caso de qualquer dano pessoal relacionado a esta pesquisa, você terá direito a assistência e tratamento médico nesta Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

18- Você receberá uma via deste termo de consentimento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Profa. Rossana Pulcineli Vieira Francisco que pode ser encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sala 10093, na Av. Enéas de Carvalho Aguiar nº. 255, Tel. 2661-6209, e no Hospital Universitário da USP - Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - 4º andar - Sala A40076 - Cidade Universitária - CEP: 05508-000 - São Paulo - SP, Tel. 3091 9461. E-mail: rossana.francisco@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 -Cidade Universitária - CEP: 05508-000 - São Paulo - SP - Telefone: (11)3091-9457 - E-mail: cep@hu.usp.br.

Fui suficientemente informada a respeito do estudo “**Estudo exploratório em COVID19 na gestação**”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Rossana Pulcineli Vieira Francisco) ou pessoa por ela delegada _____ sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

----- Data ____/____/_____
Assinatura do participante /representante legal

Nome do participante/representante legal

----- Data ____/____/_____
Assinatura do responsável pelo estudo

ANEXO C – Ficha de coleta

Nome:		Data:
RGHC:		Idade:
Peso:	Altura:	
Cor:	() Branca () Preta () Parda () Amarela	

Idade gestacional:			
G:	P:	A:	C:
Comorbidades:			
Medicações em uso:			
Tabagismo: () Sim () Não		Etilismo: () Sim () Não	
Uso drogas ilícitas: () Sim () Não			
Data do início dos sintomas: ___/___/___		Dias de sintomas:	
Sintomas:			
Febre (T>37,8°): () Sim () Não		Tosse: () Sim () Não	
Mialgia: () Sim () Não		Anosmia: () Sim () Não	
Disgeusia: () Sim () Não		Dor abdominal: () Sim () Não	
Náuseas / Vômitos: () Sim () Não		Diarreia: () Sim () Não	
Cefaleia: () Sim () Não		Dispneia: () Sim () Não	
Rinorréia: () Sim () Não			
Exame físico:	FC:	FR:	PAs:
	Pad:	SatO ₂ :	FiO ₂ :
Escore pulmonar pela ultrassonografia:			
Hemitórax D:	1: 2:	3: 4:	5: 6:
Hemitórax E:	1: 2:	3: 4:	5: 6:

9 REFERÊNCIAS



9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic* (online). [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020;295(1):16-7.
3. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;200230.
4. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
5. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol*. 2020;55(5):257-61.
6. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia em Wuhan, China: a descript study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4)425-34.
7. Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, Taguet C, Mohammedi N, Boucekine M, et al. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Int Care Med*. 2020;46(9):1707-13.
8. Lopes AJ, Mafort TT, Costa CH, Rufino R, Firmida MC, Kirk KM et al. Comparison between lung ultrasound and computed tomography findings in patients with COVID-19 pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2021;40(7):1391-9.
9. Yang Y, Huang Yi, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. *Intensive Care Med*. 2020;46(9):1761-3.
10. Yassa M, Birol P, Mutlu AM, Tekin AB, Sandal K, Tug N. Lung ultrasound can influence the clinical treatment of pregnant women with COVID-19. *J Ultrasound Med*. 2021;40(1):193-203.
11. Buonsenso D, Moro F, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L, Soldati G, et al. Effectiveness of a "fast lung ultrasound teaching program" for gynecologists/obstetricians dealing with pregnant women with suspicions of COVID-19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):110-1.

12. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):593-8.
13. Youssef A, Serra C, Pilu G. Lung ultrasound in the coronavirus disease 2019 pandemic: a practical guide for obstetricians and gynecologists. Lung ultrasound in the coronavirus disease 2019 pandemic. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):128-31.
14. Zugaib M, Francisco RPC. Zugaib Obstetrícia. 3ª ed. São Paulo: Manole; 2016. 1348p.
15. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221(1):80-7.
16. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano RD, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-75.
17. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's brief report: pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):819-22.
18. Vivanti AJ, Mattern J, Vauloup-Fellous C, Jani J, Rigonnot L, El Hachem L, et al. Retrospective description of pregnant women infected with severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, France. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2069-76.
19. Amorim MMR, Takemoto MLS, Fonseca EB. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):298-9.
20. Takemoto MLS, Menezes MDO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MM, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;151(1):154-6.
21. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013;21(10):544-55.
22. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;28;9(1):221-36.
23. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660-94.

24. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen KY. Middle east respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
25. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79(2):884-95.
26. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Yam LYC, Nicholls J, Yee WKS, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9366):1319-25.
27. Yeung ML, Yao Y, Jia L, Chan JFW, Chan KH, Cheung KF, et al. MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. *Nat Microbiol.* 2016;1(3):16004.
28. World Health Organization. *Novel coronavirus* (online). [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/novel-coronavirus>.
29. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
30. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020;30(7):1346-51.
31. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing.* 2021.
32. Ministério da Saúde. *Coronavirus Brasil. Painel coronavírus* (online). [Acessado 20 Jun 2021]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
33. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562-9.
34. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1)1-5.
35. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60.
36. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
37. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Machado LFA, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020; 96(1142):753-8.

38. Li Q , Guan X , Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
39. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(2223):507-13.
40. Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV). *Infect Dis Model*. 2020;5:248-55.
41. Freeman, WM, Walker, SJ, Vrana, KE. Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential. *Biotechniques*. 1999;106(1):112-22, 124-5.
42. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: a review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron*. 2021;174:112830.
43. Santos VCC. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a covid-19, Versão 1. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Ministério da Saúde, Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2020.
44. Singhal TA. Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
45. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*. 2020;4(4):66-75.
46. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report* (online). [cited 2020 Mar 06]. Available from: <https://www.who.int/emergencies>.
47. World Health Organization. *Report of the WHO - China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 de fevereiro de 2020* (online). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.who.int>.
48. Istituto Superiore di Sanità *Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia*. Rome: Istituto Superiore di Sanità. 21 de março de 2020 (online). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Report+decessi+Covid.pdf/9aeca06d-a3ba-a278-81ac-9632bfa973ed?t=1627391222313>.
49. Hunt JS. Stranger in a strange land. *Immunol Rev*. 2006;213:36-47.
50. Poole JA, Clarnan HN. Immunology of pregnancy: implications for the mother. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;26(3):161-70.
51. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-33.

52. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(25):e100.
53. Breslin N, Baptiste C, Miller R, Fuchs K, Goffman, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 in pregnancy: early lessons. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;2(2):100111.
54. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Ericson A, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6)911.e1-911.e14.
55. Docherty AB, Harrison EM, Green CA. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. *ReseachGate.* 2020:2020.04.23.20076042.
56. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Sauer MV, Boyle C, Ananth CV. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):389.e1-389-e9.
57. Souza ASR, Amorim MMR. Mortalidade materna pela COVID-19 no Brasil. *Rev Bras Saúde Matern Infant Recife.* 2021;5(Supl.1)S257-61.
58. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
59. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS); *PLoS One.* 2021;16(5):e0251123.
60. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women:a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815.
61. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224:35–53.e3.
62. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. 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.* 2020;20(5):559–64.

63. Hu X, Gao J, Luo X, Feng L, Liu W, Chen J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vertical transmission in neonates born to mothers with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):65-7.
64. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):721-7.
65. Maeda MFY, Brizot ML, Gibelli MABC, Ibidi SM, Carvalho WB, Hoshida MS, et al. Vertical transmission of SARS-CoV2 during pregnancy: a high-risk cohort. *Prenat Diagn.* 2021;41(8):998-1008.
66. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine.* (online). [cited 2020 Mar 06]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19.* 2020. (online). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinatingpregnant-and-lactati>.
68. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). *Statement: SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy 12-1-20* (online). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.smfm.org/publications/339-society-for-maternal-fetal-medicine-smfm-statement-sars-cov-2-vaccination-in-pregnancy>.
69. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Updated advice on COVID-19 vaccination in pregnancy and women who are breastfeeding* (online). [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-COVID-19-vaccination-inpregnancy-and-women-who-are-bre>.
70. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. *COVID-19 na gestação - vacinação* (online). [Acessado 12 abril 2021]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/campanhas/campanhagestante-consciente/item/1130-importancia-davacinacao-materna>.
71. American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. (online). [cited 2021 Apr 25]. Available from: www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf. 2018.
72. Blot WJ, Miller RW. Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Radiology.* 1973;106(3):617-9.
73. Gong X, Song L, Li H, Li L, Jin W, Yu K, et al. CT characteristics and diagnostic value of COVID-19 in pregnancy. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235134.

74. Wang K, Kang S, Tian R, Zhang X, Zhang X, Wang Y. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clin Radiol*. 2020;75(5):341-7.
75. Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J. Efficacy of chest CT for COVID-19 pneumonia diagnosis in France. *Radiology*. 2021;298(2):E81-E87.
76. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-709.
77. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children. *J Infect*. 2020;80(5):e7-e13.
78. Wu X, Sun R, Chen J, Xie Y, Zhang S, Wang X. Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 pneumonia. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150(1):58-63.
79. Oliveira RR, Rodrigues TP, Savoia P, Gomes AC, Chammas MC. Ultrassonografia pulmonar: uma ferramenta adicional na COVID-19. *Radiol Bras*. 2020;53(4):241-51.
80. Convissar D, Gibson LE, Berra L, Bittner EA, Chang MG. 2020. Application of lung ultrasound during the coronavirus disease 2019 pandemic: a narrative review. *Anesth Analg*. 2020;131(2):345-50.
81. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25.
82. Youssef A, Cavalera M, Azzarone C, Serra C, Brunelli E, Casadio P, et al. The use of lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: A narrative review with specific focus on its role in pregnancy. *J Popul Ther Pharmacol*. 2020;27:(SP1)e64-e75.
83. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care*. 2007;11(1):205.
84. Stock KF, Horn R, Mathis G. Lungenschall-Protokoll. München: Universität München. 2020.
85. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidencebased recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.
86. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1445-8.

87. Poon LC, Abramowicz JS, Dall'sAsta A, Sande R, Ter Haar G, Marsal K, et al. ISUOG Safety Committee Position Statement on safe performance of obstetric and gynecological scan and equipment cleaning in context of COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):709-12.
88. Poggialli E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Ramos PM, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology.* 2020;295(3):E6.
89. Laursen CB, Sloth E, Lassen AT, Christensen Rd, Lambrechtsen J, Madsen PH, et al. Point-of-care ultrasonography in patients admitted with respiratory symptoms: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):638-46.
90. Mohamed M, Al-Shokri S, Yousaf Z, Danjuma M, Parambil J, Mohamed S et al. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Hyg.* 2020;103(2):815-21.
91. Yassa M, Mutlu MA, Birol P, Kuzan TY, Kalafat E, Usta C, et al. Lung ultrasonography in pregnant women during the COVID-19 pandemic: an interobserver agreement study among obstetricians. *Ultrasonography.* 2020;39(4):340-9.
92. Inchingolo R, Smargiassi A, Moro F, Buonsenso D, Salvi S, Giacomo PD et al. The diagnosis of pneumonia in pregnant woman with coronavirus disease 2019 using maternal lung ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):9-11.
93. Kalafat E, Yassa M, Koc A, Tug N. Utility of lung ultrasound assessment for probable SARS-CoV-2 infection during pregnancy and universal screening of asymptomatic individuals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(4):624-6.
94. Fiala MJ. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. *Clin Radiol.* 2020;75(7):553-4.
95. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Res Square.* 2020;1-37.
96. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50.
97. Kalafat E, Yaprak E, Cinar G, Varli B, Ozisik S, Uzun C, et al. Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):835-7.
98. Committee opinion n° 611: method for estimating due data. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):863-6.

99. American College of Radiology (ACR) and American Association of Physicists in Medicine (AAPM). *Practice parameter for diagnostic reference levels and achievable doses in medical x-ray imaging*. 2018.
100. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J.. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
101. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biométricas*. 1977;33(1):159-74.
102. Fiala MJ. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. *Clinical Radiology*. 2020;75(7):553-4.
103. Sperandeo M, Rea G. Interstitial lung diseases. In: Feletti F, Malta B, Aliverti A. *Thoracic ultrasound and integrated imaging*. Springer International Publishing. 2020. p. 61-82.
104. Zieleskiewicz L, Contargyris C, Brun C, Touret M, Vellin A, Antonini F, et al. Lung ultrasound predicts interstitial syndrome and hemodynamic profile in parturients with severe preeclampsia. *Anesthesiology*. 2014;120(4):906-14.