

Qual a relação existente entre coagulopatias e gestantes com Covid-19? Uma revisão de literatura

What is the relationship between coagulopathies and pregnant women with Covid-19? A literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-120

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 17/03/2023

Letícia Oppa

Graduada em Enfermagem

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Jaraguá do Sul

Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Centro, Jaraguá do Sul - SC, CEP: 89251-970

E-mail: oppaleticia@gmail.com

Luana Tenório

Graduada em Enfermagem

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Jaraguá do Sul

Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Centro, Jaraguá do Sul - SC, CEP: 89251-970

E-mail: luannaenfermagem231@gmail.com

Ludmilla Sousa

Graduada em Enfermagem

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Jaraguá do Sul

Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Centro, Jaraguá do Sul - SC, CEP: 89251-970

E-mail: lulupompeu@hotmail.com

Ana Paula Dalmagro

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina (UNISOCIESC) - Blumenau

Endereço: R. Pandiá Calógeras, 272, Jardim Blumenau, Blumenau - SC,

CEP: 89010-350

E-mail: anap.dalmagro@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar dados após compilação através de uma revisão integrativa de literatura, buscando determinar uma possível relação entre gestantes com COVID-19 e coagulopatias, além de mapear alterações de exames laboratoriais que permitam monitorar essa situação, com a finalidade de ampliar e aprimorar a assistência de enfermagem no cuidado dessas pacientes. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa orientada através da seguinte questão norteadora: “é possível determinar uma relação entre gestante com COVID-19, coagulopatias e as alterações em exames laboratoriais que permitem diagnosticar e monitorar essa situação?”. Os artigos foram compilados nas bases de dados PubMed, LILACS, CINAHL e Web of Science, através da seguinte combinação de palavras: “pregnancy and COVID-19 and coagulopathy”. **Resultados:** Foram elencados 50 artigos para revisão e, destes, 29 artigos atenderam aos critérios pré-estabelecidos. Desde o início da pandemia, nota-se casos de gestantes com diferentes graus de comprometimento devido à infecção por SARS-CoV-2. Digno de nota, ficam cada vez mais evidentes as pesquisas e relatos de caso associando a potencialização do

desenvolvimento de coagulopatias em gestantes com COVID-19, mesmo aquelas assintomáticas. Conclusão: não há marcadores bioquímicos específicos para avaliar a relação estabelecida, entretanto, é fulcral investigar as alterações bioquímicas já associadas às coagulopatias/gestação e COVID-19 para que sejam úteis no diagnóstico precoce e monitoramento adequado dessas pacientes.

Palavras-chave: gestação, Covid-19, coagulopatias, enfermagem, marcadores bioquímicos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the data after compilation through an integrative literature review to determine a possible relationship between pregnant women with COVID-19 and coagulopathies. Also, to map changes in laboratory tests that allow monitoring of this situation to expand and improve the nursing care in these patients. **Method:** This is an integrative review guided by the following question: "is it possible to verify the relationship between pregnant women with COVID-19, coagulopathies, and changes in laboratory tests that enable the diagnosis and monitoring of this situation?". The articles were compiled in PubMed, LILACS, CINAHL, and Web of Science databases, using the following combination of words: "pregnant and COVID-19 and coagulopathy". **Results:** 50 articles were listed for review, and 29 articles agreed with the pre-established criteria. Since the pandemic's beginning, there have been cases of pregnant women with different degrees of impairment due to SARS-CoV-2 infection. Meaningful research and case reports are increasingly evident associating the potential for developing coagulopathies in pregnant women with COVID-19, even asymptomatic ones. **Conclusion:** there are no specific biochemical markers to assess the established relationship; however, it is essential to investigate the biochemical changes already associated with coagulopathies/pregnancy and COVID-19 to be helpful in the early diagnosis and adequate follow-up of these patients.

Keywords: pregnancy, Covid-19, coagulopathies, nursing, biochemical markers.

1 INTRODUÇÃO

A partir de 2019, o mundo tem experienciado uma pandemia causada por uma espécie de coronavírus, a SARS-CoV-2, a doença ficou popularmente conhecida como COVID-19. A descoberta dos primeiros casos de coronavírus (SARS-CoV-2) ocorreu no final de 2019 em Wuhan, província de Hubei, na China. A cidade foi confirmada como marco zero da doença pelo próprio governo do país e, a partir daí, a propagação teve índices desproporcionais a nível global, gerando assim uma alta taxa de mortalidade em um curto período de tempo. Desta forma, com o agravamento da doença, a situação da COVID-19 foi declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 (ALBUQUERQUE et al., 2020).

Nos continentes onde a doença se alastrou inicialmente, a comunidade científica local destacou a faixa etária dos pacientes como fator crucial para o agravamento da doença, tendo em vista que os idosos eram os principais afetados. De acordo com a classificação inicial de 2020 nos países europeus, a terceira idade seria a mais vulnerável em decorrência ao

envelhecimento celular natural do sistema imunológico (MINUSSI et al., 2021). No Brasil, a teoria de que este grupo também seria o mais atingido se tornou relativa, pois observou-se uma porcentagem significativa de jovens adultos aparentemente saudáveis, que após contaminados, desenvolveram quadros clínicos graves e índice elevado de mortalidade equiparados aos grupos de risco já estabelecidos anteriormente. Com isso, se pôde observar que o comprometimento de renovação celular não era o único fator determinante do agravamento da COVID-19 (MINUSSI et al., 2021).

Informações recentes mostram que pacientes com comorbidades e com patologias crônicas estão mais suscetíveis a uma evolução dificultosa e variante no decorrer da infecção por SARS-CoV-2. Dentre eles, estão pessoas com diabetes, hipertensão, cardiopatias, imunossupressão, obesidade e dependentes de tabaco. Além disso, gestantes estão cada vez mais demonstrando complicações derivadas da doença (ALMEIDA et al., 2021). O Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr COVID-19) aponta que 18534 gestantes e puérperas foram confirmadas com SARS-CoV-2 desde o início da pandemia e, desse total, 14,3% evoluíram para óbito devido à Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 (dados atualizados em meados de novembro de 2021) (RODRIGUES et al., 2021).

Durante o processo de gestação é normal que ocorram muitas mudanças fisiológicas em um curto espaço de tempo, com o intuito de preparar o corpo da mulher para o parto e desenvolvimento fetal. Com isso o sistema cardiovascular se torna um dos mais afetados gerando alterações na sua funcionalidade, como diminuição do fluxo venoso, aumento da capacidade venosa, compressão das veias pélvicas pelo aumento do útero gravídico e danos endoteliais devido às distensões venosas (MAKATSARIYA AD, et al., 2020). São ainda constatadas alterações hematológicas significativas como maior produção de fatores de coagulação (principalmente os fatores VIII, IX e X), o aumento de D-dímero e do fibrinogênio encontrado 50% acima do valor sérico considerado como referência (PILLAY OS, et al., 2016). Há também a diminuição da contagem de plaquetas e tempo de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina (TTP) que reforçam ainda mais as variações de um estado pré trombótico (BENHAMOU et al., 2020). Todas essas alterações estão relacionadas a um aumento de 5 a 6 vezes o risco de tromboembolismo venoso em gestantes, se comparado a mulheres em estado não gravídico, essa complicação aparece em 0,6 a 1,3 dos episódios para cada 1.000 partos, isso equivale a uma taxa de 20% a 50% das gestações com complicações por trombose (RAMOS, 2018).

No contexto da COVID-19, dados mostram que grandes quantidades de citocinas geram uma hiperinflamação em gestantes com SARS-CoV-2 podendo exacerbar os riscos de

distúrbios no desenvolvimento neurológico fetal, além do desenvolvimento de tromboembolismo e coagulopatias (PICANÇO et al., 2021). A possibilidade de notar quadros clínicos com manifestações que variam de leve a grave na gestação, ressalta a importância de identificar precocemente o COVID-19 nessas pacientes para monitorar a necessidade de classificar como gestação de risco, realizando o trabalho continuado com as puérperas, garantindo todas as avaliações e exames necessários para que possíveis sequelas não comprometam a qualidade de vida das pacientes e dos neonatos (BRASIL, 2020).

Alinhado ao exposto, a avaliação laboratorial se torna imprescindível no contexto da COVID-19 durante a gestação em virtude da relação estreita apresentada com quadros de coagulopatias e tromboembolismo. Apesar do pouco conhecimento disponível sobre a relação sensível entre gestação e COVID-19, estudos têm mostrado que a mensuração de parâmetros elevados de D-dímero, anormalidades no TAP, TTP e contagem de plaquetas, constituem importantes marcadores de prognóstico para essas pacientes; entretanto, os mesmos não apresentam sensibilidade para esse contexto (ALMEIDA et al., 2021). À vista do exposto, a pesquisa tem como objetivo analisar dados após compilação através de uma revisão integrativa de literatura, buscando determinar uma possível relação entre gestantes com COVID-19 e coagulopatias, além de mapear alterações de exames laboratoriais que permitam monitorar essa situação, com a finalidade de ampliar e aprimorar a assistência de enfermagem no cuidado dessas pacientes.

2 MÉTODO

O processo de síntese de conhecimento adotado foi a revisão integrativa de literatura, que serviu como modelo de condução para investigação e construção da compreensão. Por se tratar de um método fundamentado em apresentar uma ampla abordagem metodológica, referente às revisões permitindo a inclusão de uma variedade de estudos, com diferentes delineamentos de pesquisa para o entendimento completo do tema abordado gerando um panorama nítido e compreensível para assuntos complexos, combinando tantos dados da literatura teórica como empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (SOUSA et al., 2010).

Para a construção da presente revisão as seguintes etapas foram seguidas, sendo elas (i) a identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; (ii) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão da amostragem, (iii) busca na literatura; (iv) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados categorização dos estudos; (v)

avaliação dos estudos incluídos e interpretação dos resultados; e (vi) apresentação da revisão ou síntese do conhecimento (MENDES et al., 2008).

Como ferramenta de direcionamento da pesquisa formulou-se a seguinte questão norteadora: é possível determinar uma relação entre gestante com COVID-19, coagulopatias e as alterações em exames laboratoriais que permitem diagnosticar e monitorar essa situação?

O estabelecimento de critérios de inclusão para os artigos definidos que compõem a revisão integrativa, foram estudos com variedade metodológica (estudos primários de pesquisa, relatos de caso, revisões da literatura e diretrizes nos idiomas inglês, espanhol ou português, encontrados na íntegra em fonte de dados selecionados que respondessem ou fornecessem subsídio para esclarecer a pergunta norteadora no período entre janeiro de 2020 até novembro de 2021. Foram excluídos os artigos que não se adequassem ao objetivo do estudo ou que não respondessem aos critérios de inclusão da pesquisa.

A extração dos dados ocorreu no Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica-MEDLINE (acesso via PubMed); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL); Web of Science (WoS) e LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Esse processo ocorreu em três etapas distintas: na primeira etapa foi realizado uma pesquisa prévia estabelecendo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) que seriam utilizados nas fontes de dados, interligados pelo termo booleano “AND”. Estabeleceu-se a combinação de palavras que mais se adequou ao objetivo da pesquisa e aos critérios de inclusão: "pregnancy and COVID-19 and coagulopathy", e “pregnancy and SARS-CoV-2 and coagulopathy”. Posteriormente, foi realizada a coleta dos artigos selecionados utilizando os descritores definidos, começando com PubMed/Medline, LILACS, CINAHL e, finalmente, pela base Web of Science (WoS). Cabe ressaltar que a ordem da coleta foi elencada de acordo com o número de dados encontrados e os artigos foram organizados em pastas compartilhadas, para facilitar a leitura e interpretação de informações.

3 RESULTADOS

O material utilizado para a construção do presente artigo foi publicado por autores de diversos países, atuando como pesquisadores de institutos privados, hospitais e universidades. A estratégia de busca apontou 50 correspondências nas bases de dados e, desses artigos, foram selecionados e analisados, 29 artigos que efetivamente respaldaram as informações de acordo com a nossa pesquisa. Dentre os 29 artigos elencados, 3 enquadram-se como comunicação breve/comentário, 13 são relatos de caso, 9 documentos são revisões sistemáticas/narrativas/integrativas, 3 são artigos provindos de pesquisa clínica, 1 se enquadra

como estudo multicêntrico. No total, foram usados 29 artigos como base para discussão na presente pesquisa. Fez-se a exclusão de 21 artigos por não se enquadrarem no critério de inclusão da pesquisa.

Os principais resultados e informações dos artigos (autores, ano de publicação, tipo de artigo, informações científicas prevalentes e limitações dos estudos) foram compilados e estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Informações sobre autoria dos artigos usados para a construção da revisão integrativa, ano de publicação, tipo de artigo, principais achados e limitações encontradas no estudo

Autor (es)	Ano de publicação/tipo de artigo	Principal (is) achado (s)	Limitação (ões) do estudo
Benhamou et al.	2020/revisão de literatura	Revisão de 23 artigos científicos apontando que, apesar de ainda contraditórios, são indicados os exames de contagem de plaquetas, TTP, TAP e D-dímero para diagnóstico e monitoramento de coagulopatia de pacientes gestantes com COVID-19	Os critérios científicos usados para revisar os artigos não são esclarecidos pelos autores
Fabregues; Peñarubia	2020/comentário	<i>European Society for Human Reproduction and Embriology (ESHRE)</i> e <i>American Society for Reproductive Medicine (ASRM)</i> recomendaram a paralisação de procedimentos relacionados à reprodução assistida em março/2020. As atividades foram restabelecidas após um mês, após adequações médicas nos protocolos de reprodução assistida visando reduzir eventos trombóticos.	Não há informações estatísticas ou de correlação.
Koumoutsea et al.	2020/relato de caso	Caso 1: Gestante de 40 anos, positiva para COVID-19, diabetes gestacional, neutropenia, infecção respiratória moderada tratada com piperacilina/tazobactam e filgrastim. Em 48 horas, notou-se trombocitopenia, diminuição do fibrinogênio e elevação de TTP. Necessidade de cesárea. Hemorragia pós-parto. Coagulopatia com elevação de D-dímero. Sepsis parece ter mascarado COVID-19. Caso 2: Gestante de 23 anos, COVID-19, trombocitopenia, TTP prolongado, alteração das transaminases hepáticas e D-dímero. Evolução para coagulopatia. Em ambos os casos, notou-se deterioração rápida da situação materna.	Relato de apenas dois casos.
Kinsey et al.	2020/relato de caso	Paciente gestante (37 semanas) de 26 anos, com histórico de hepatite B e função hepática normal. Na triagem hospitalar, apresentou oligoidrâmnio e foi submetida à cesárea. Sem sintomatologia para COVID-19, mas sofreu hemorragia durante o parto com baixa contagem de plaquetas, aumento de protrombina e D-dímero. O resultado do PCR para COVID-19 foi positivo com testes de inflamação alterados. Mesmo após a cesárea e os exames alterados, a paciente seguiu sem sintomas de COVID-19.	Relato de um caso.
Goudarzi et al.	2020/relato de caso	Paciente gestante (30 semanas) de 22 anos sem histórico médico foi admitida no hospital após convulsão tônico/clônica e perda da consciência. Seis dias antes da internação, a paciente apresentou dificuldades respiratórias. Devido à condição instável, foi direcionada imediatamente à cirurgia e constatada embolia pulmonar. Mãe e feto foram a óbito. Teste positivo para COVID-19, elevação de TTP e D-dímero, trombocitopenia.	Relato de um caso.
Douglass et al.	2020/relato de caso	Caso 1: Gestante afro-americana (29 semanas) com tosse produtiva e dispnéia por 1 semana. Teste positivo para COVID-19 e desenvolvimento de síndrome de HELLP. Foi transferida para a UTI, entubada e tratada com tocilizumabe e esteroides. Com 37 semanas a gestante foi submetida à cesariana sob anestesia geral, onde evidenciou-se perda sanguínea e, no pós parto, desenvolveu coagulação intravascular disseminada. Caso 2: Mulher filipina de 43 anos, primeira gestação aos 26 anos, histórico médico de hipertensão, diabetes gestacional e obesidade, admitida em hospital relatando 6 dias de dor de cabeça, tosse e febre, positivou para	Relato de dois casos.

		SARS CoV-2 apresentando um quadro de taquipneia e sudorese, desenvolveu hipóxia e submetida para a UTI/entubada, em tratamento com ECMO (Oxigenação por Membrana Extracorpórea).	
Llau et al.	2020/Instruções normativas baseadas em revisões	Orientações do consenso SEDAR-SEMICYUC com relação ao manejo de pacientes com distúrbios de hemostasia gravemente enfermos com infecção por COVID-19, relacionando os riscos: trombótico, hipercoagulação, gravidez. Alterações laboratoriais de D-dímero, fibrinogênio, tempo protrombina, ferritina, antitrombina, contagem de linfócitos. Recomendação de administração de heparina de baixo peso molecular como terapia antiplaquetária, trombotrófica e tratamento anticoagulante, mesmo em gestantes que não são sintomáticas.	Informações superficiais sobre os casos clínicos.
Zhou et al.	2020/ Artigo de pesquisa	Análise de 16 gestantes com COVID-19, 35 a 39 semanas de gestação, admitidas no Hospital Renmin (Universidade de Wuhan) que deram à luz 16 recém-nascidos por cesariana. Os exames apontaram risco aumentado de cetonúria, estado de hipercoagulabilidade e hiperfibrinólise. Fetos e recém-nascidos tinham desregulação de órgãos como o sistema respiratório e distúrbios de coagulação.	A detecção tardia da infecção intrauterina por SARS-CoV-2, que poderia ter sido averiguada através do cordão, placenta e líquido amniótico.
Ronnje et al.	2020/ Relato de caso	Mulher somali de 26 com história de falta de ar, tosse seca, mialgia, náusea, dor abdominal e febre há nove dias. Exame positivo para síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV-2). Sua condição piorou rapidamente, levando a um grave comprometimento do fígado e da coagulação. Uma cesariana de emergência foi realizada na 32ª + 6ª semana de gestação, após a qual a paciente teve uma rápida recuperação. Paciente apresentava um histórico de hipotireoidismo, com obesidade e estado hipercoagulável.	Relato de um caso. Não se avaliou a presença de SARS-CoV-2 no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical ou tecido placentário.
Peiris et al.	2021/Revisão de literatura	Revisão de literatura para coletar os relatos de casos sobre achados histopatológicos de infecção por COVID-19 através de autópsia e biópsia de tecidos. Os principais achados encontrados nos casos fatais de COVID-19 foram DAD, coagulopatia e comprometimento hemodinâmico. Eventos tromboembólicos foram apresentados em (6,1%) dos estudos que relataram resultados laboratoriais, D-dímero estava elevado em 83,2%, a procalcitonina estava elevada em 66,7%, os marcadores de inflamação sistêmica, como proteína C reativa (PCR), ferritina, interleucina-6 (IL-6) estavam elevados em 91,0 %, 83,3% e 74,3% dos casos notificados, respectivamente, a doença tromboembólica foi mais comum no fígado (39,4%), seguida do coração (21,4%) e pulmão (13,7%). também foi documentada a presença de microtrombos na placenta uma taxa de (57,9%).	Estudos de países com graus de complexidade diferentes.
Servante et al.	2021/Revisão de literatura	Gestantes positivas para COVID-19 tem chance maior de desenvolver coagulopatias e tromboembolismo: 71% das pacientes que morreram desenvolveram coagulopatia intravascular disseminada (DIC) em comparação com 0,6% entre os sobreviventes. Os autores relatam pouco embasamento científico sobre a ocorrência de DIC e gravidez, possivelmente devido à coagulopatia resultante ser distinta de DIC ou à falta de valores de corte	Casos analisados em ambiente hospitalar, podendo haver superestimação dos dados.

		padronizados para parâmetros de coagulação para o diagnóstico de coagulopatia em COVID-19 no contexto da gravidez.	
Rasmussen et al.	2020/ Instruções normativas baseadas em revisões	Orientações <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> para o manejo de mulheres gestantes com COVID-19 confirmado ou suspeito: aderir à higiene respiratória e casos confirmados devem ser isolados o mais rápido possível em um AIIR (sala de isolamento de infecções transmitidas pelo ar) e implementar procedimentos para prevenção e controle das infecções. A gestação deve ser considerada como condição de risco e precisa ser monitorada com cautela no contexto da COVID-19.	Informações superficiais sobre os casos clínicos.
Rostami et al.	2020/ Revisão de literatura	Foram coletados 71 resumos das bases de dados, trazendo informações publicadas recentemente sobre COVID-19 e o aumento do D-dímero, esses estudos relataram um aumento significativo nas concentrações de D-dímero e fibrinogênio nos estágios iniciais da doença COVID-19, uma elevação que chega a ser de 3 a 4 vezes maior se equiparado a outros casos, esse aumento está relacionado a um prognóstico ruim, principalmente se estiverem associados a condições subjacentes como como diabetes, câncer, derrame e a gravidez.	Os autores limitam a inclusão de textos redigidos apenas na língua inglesa.
Syeda et al.	2020/ revisão de literatura	A revisão de literatura mostra o estado de pacientes gestantes com COVID-19, segundo a <i>Society for Maternal and Fetal Medicine</i> (SMFM) trazendo a classificação das mesma perante seu estado clínico, categorizando em 5 estados: moderado, leve, grave e crítica.	Testagem insuficiente que pode limitar a detecção de portadores assintomáticos da COVID-19.
Takayama et al.	2020/Relato de caso	Mulher de 30 anos de idade na 36ª semana de gravidez que desenvolveu pneumonia por COVID-19 grave e necessitou de terapia com ECMO no pós-parto.	Relato de um caso.
Patberg et al.	2021/ Artigo de pesquisa	Estudo de corte realizado no Hospital Winthrop da NYU que compara achados histopatológicos encontrados em placentas de 77 mulheres com COVID-19 a termo e assintomáticas, com a finalidade de mapear as principais patologias placentárias. Os achados mais comuns encontrados no estudo foram má perfusão vascular fetal com uma taxa 32,5% e presença de trombos e vilosite de etiologia desconhecida com 20,8%.	A inclusão de análise da placenta apenas de mulheres com gestação a termo.
Aminimoghadam et al.	2021/ Relato de caso	Os autores relatam um agravo de quadro de uma paciente com trombocitopenia purpura devido ao contágio pelo novo coronavírus.	Relato de um caso
J.E Mongula et al.	2020/ estudo de caso	Neste estudo de caso foi analisada uma mulher grávida assintomática para o COVID- 19. No exame foi possível confirmar a infecção por SARS-CoV-2, em que a paciente desenvolveu distúrbios de coagulação, sendo necessário cesariana de emergência já que foi observado aumento placentário por fibrina e taquicardia fetal.	Mais informações sobre a avaliação do neonato e do acompanhamento no puerpério.

Bahia L. N. da S et al.	2021/ revisão de literatura	Os autores revisaram os distúrbios de coagulação e consequências que estejam ligadas a hiperinflamação causada pelo COVID-19 em gestantes, como a susceptibilidade a alterações fisiológicas, que possam desencadear comorbidades relacionadas à trombose durante a gestação.	Revisão de artigos com informações discrepantes.
Marco Marietta et al.	2020/ comentário científico	Elaborado para estabelecer melhores níveis de administração da heparina em pacientes com COVID- 19 e com distúrbios de coagulação, também pontuando a necessidade de marcadores como D- dímero, ventilação não invasiva e pressão positiva.	Desenvolver a parte explicativa do protocolo aplicado.
Azarkish et al.	2020 /relato de caso	É um estudo de caso de uma gestante positiva para COVID- 19 proveniente do Irã e assintomática, que após uma pré-eclâmpsia e um parto emergencial veio a óbito.	Um relato de caso.
Iba et al.	2020/artigo de revisão	Os dados levantados pelos autores mostram que é importante monitorar condições em gestantes com aumento do D-dímero, TTP prolongado, diminuição da contagem de plaquetas e do fibrinogênio; mesmo que as pacientes não tenham sintomas para COVID-19.	Revisão de artigos mas com informações controversas.
Vlachodimitro poulou et al.	2020/relato de caso.	Caso 1- Gestante de 40 anos de idade, com neutropenia familiar diagnosticada na infância com um curso descomplicado na idade adulta. A gravidez foi acompanhada por diabetes gestacional, neutropenia e infecções respiratórias leves tratadas com antibióticos. Foi admitida com 35 + 3 semanas de gestação com tosse e pirexia. Caso 2- Gestante de 23 anos com 35 + 2 semanas de gestação com tosse e pirexia (38,6 °C), positiva para COVID-10, trombocitopenia, TTP prolongado e alteração das enzimas hepáticas. Paciente com sobrepeso, asmática, sem hipertensão ou proteinúria.	Relato de dois casos.
Norooznehad et al.	2021/ relato de caso.	Neste relato de caso, uma paciente de 24 anos foi encaminhada para cesariana após ser diagnosticada com púrpura trombocitopênica imune (PTI), COVID - 19 e suspeita de síndrome de HELLP, em que a terapia medicamentosa foi optada por uma convencional com metilprednisolona. A mesma demonstrou baixa resposta aos tratamentos convencionais, baixa contagem de plaquetas e aumento de enzimas hepáticas.	Relato de um caso.
Jevtic et al.	2021/comunicação breve	Diante dos questionários respondidos, estima-se que somente 4% das pacientes gestantes desenvolva uma forma mais severa da doença e em apenas 1% delas desencadeou coagulopatia relacionada a COVID-19. Os achados mais frequentes foram trombocitopenia, elevação na proteína C reativa, D-dímero alterado e linfopenia. Os autores ressaltam que a falta de parâmetros de anticoagulação e marcadores de hipercoagulação afetaram diretamente a coleta de dados.	Pesquisa em plataforma on-line. Respostas podem não ser precisas e envolvem subjetividade.
Thambiah et al.	2021/estudo multicêntrico	O estudo multicêntrico demonstrou ser necessário para identificação e comparação de evoluções graves e leves ao tratamento aplicado em mulheres que positivaram para o SARs- CoV- 2, e que desenvolveram distúrbios de coagulopatia associada ao COVID- 19. As pacientes foram agrupadas em gestantes e não gestantes, ambos grupos apresentaram elevação de D-dímero, proteína C reativa, trombocitopenia e linfopenia como marcadores	Os marcadores bioquímicos não são específicos.

		bioquímicos.	
Kalsar et al.	2021/relato de caso	Gestante, 23 anos, testou positivo para COVID-19 mas sem sintomatologia, deu entrada no hospital por ruptura da bolsa e sofrimento fetal. Após o parto, a paciente sofreu hemorragia severa e foi transferida para a UTI. Nos dias subsequentes à hemorragia, constatou-se elevação do D-dímero, proteína C reativa, interleucina e leucitose. Devido ao eficaz diagnóstico da hemorragia, a situação foi restabelecida após cerca de 10 dias de internação.	Relato de um caso.
Levi et al.	2021/revisão de literatura	Os autores compilaram informações para tentar elucidar o mecanismo envolvido nos processos de trombose, tromboinflamação e as considerações disponíveis sobre anticoagulação no contexto da COVID-19. Entretanto, foram usados predominantemente estudos com pacientes em período não gestacional e poucos menções às situações vividas por gestantes. Os próprios autores citam a dificuldade em encontrar evidências sólidas sobre o acima mencionado.	Poucos dados disponibilizados sobre gestantes.
Rushakoff et al.	2021/relato de caso	Gestante, 30 anos, apresentou sintomas desencadeados pela COVID-19 e precisou de cuidado hospitalar. A paciente foi admitida com 28 semanas + 4, com pneumonia, mas sem sinais de tromboembolia. Ocorreu descompensação após o 5º dia de hospitalização, sendo necessária intubação. Os achados laboratoriais incluíram leucitose, anemia e elevação de D-dímero. A paciente foi submetido à ECMO e cesárea de emergência. Após 14 dias de terapia medicamentosa e por ECMO, a paciente foi extubada e evoluiu satisfatoriamente.	Relato de um caso.

4 DISCUSSÃO

As doenças causadas por coronavírus são patologias que têm como principal característica sintomática a síndrome respiratória aguda grave (SARS). Essas espécies de vírus fazem parte uma família denominada CoVs, transmitida na maioria das vezes entre animais sem atingir as pessoas, entretanto foram identificadas 07 cepas virais como infectantes ao organismo humano, sendo 04 delas responsáveis por atingir o trato respiratório superior leve, causando sintomas semelhantes a um resfriado comum (ALBUQUERQUE et al., 2020). Contudo, das três de sete infecções ocasionadas pelo coronavírus que atingem os humanos são mais graves, indo além de sintomas gripais, causando problemas pulmonares severos comprometendo a saúde dos indivíduos entre eles estão: (i) SARS-CoV identificado em 2002 como a causa de um surto de síndrome respiratória aguda grave que começou na China; (ii) o MERS-CoV que causou a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), e SARS-CoV-2 responsável por causar a doença por coronavírus que se espalhou por todo o mundo.

Especialmente, o SARS-CoV-2 provocou uma pandemia mundial e o Brasil, assim como na maioria dos países, teve o número de casos crescentes desde o início da pandemia. Isso se deve principalmente à demora dos governantes e da população em reconhecer a seriedade da situação juntamente com a necessidade de aprimoramento dos hábitos higiênicos no cotidiano dos brasileiros, dificultando o controle profilático da transmissão da COVID-19.

Para evitar a maior disseminação do vírus, foi necessário a adoção de medidas restritivas contra aglomerações para tentar frear o avanço da doença. Infelizmente a propagação do vírus é incerta, a carga viral aumentou com a evolução da nova cepa no final de 2020, levando à escassez de insumos no Sistema Único de Saúde (SUS) com a nova demanda de infectados. As medidas adotadas foram baseadas em vários estudos emergentes da comunidade científica internacional. Diante de nossa análise, Rasmussen et al. (2020) também elencaram uma série de recomendações para minimizar os impactos da COVID-19. Em determinadas regiões em que já havia precariedade estrutural nos hospitais, a necessidade de operar além da capacidade máxima elevou os níveis de cobranças e estresse entre as equipes de saúde. Além disso, a contaminação dos funcionários com a COVID-19 desfalcou o quadro de profissionais e dificultou o atendimento à população. Esses fatores fizeram com que o Brasil alcançasse rapidamente as primeiras posições no ranking de mortalidade a nível mundial (XIANG et al., 2020).

Alguns grupos de pessoas são considerados pacientes com maior potencialidade em desenvolver uma doença grave e isso se deve, em parte, ao período de transmissão onde já é possível identificar no paciente uma variedade de tecidos que são predominantemente afetados

no processo inflamatório sistêmico desencadeado pela doença. Dentre os mais observados no decorrer da revisão estão: o sistema respiratório, neurológico, digestivo, renal, hepático, cardíaco e hematológico. Especialmente no período gestacional, as pacientes costumam apresentar aumento da concentração de fibrinogênio, elevação discreta de D-dímero, diminuição da contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP) diminuídos, configurando um estado pró-trombótico que é associado a uma incidência 5-6 vezes maior de eventos tromboembólicos nesse grupo (BENHAMOU et al., 2020; PREHL et al., 2018). De acordo com o Manual de Exames do Laboratório Hermes Pardini (2015-2016), o D-dímero é um produto de degradação da fibrina pela plasmina e sua elevação encontra-se associada a trombose venosa profunda (TVP) tromboembolismo pulmonar (TEP). Já o TAP é um parâmetro direto que avalia o tempo de detecção para formação de um coágulo quando adicionado, ao plasma do paciente, tromboplastina/cálcio. O TTP é a medida da atividade dos fatores XII, pré-caliceína, HMWK (cininogênio de alto peso molecular), XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio.

Corroborando com as informações supracitadas, a revisão produzida por Benhamou et al. (2020) aponta que a COVID-19 tem como característica principal a produção de um estado inflamatório generalizado acompanhado de uma tempestade de citocinas, que parece ser proporcional à gravidade da doença. Dentre os principais alvos do vírus, estão células pulmonares e endoteliais que parecem exacerbar sua resposta à infecção em pacientes gestantes, promovendo um estado de hipercoagulabilidade. Percebe-se eventos tromboembólicos em pulmão, coração, cérebro e rins, levando à falência de órgãos e a óbito de gestante e feto. Dentre os marcadores bioquímicos importantes para monitorar esse quadro de acordo com os autores, estão a concentração de D-dímero, alterações no TTP e TAP e contagem de plaquetas.

Fabregues e Peñarrubia (2020), médicos e pesquisadores atuantes em hospital de Barcelona, alertaram sobre a necessidade de repensar procedimentos de reprodução assistida durante a pandemia por COVID-19. As agências *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) e *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) cancelaram a implementação das tecnologias de reprodução assistida (TRA) em março/2020 e só autorizaram seu retorno após revisão rigorosa dos processos, em abril/2020. A alegação dos pesquisadores é que a gestação já se configura como um estado pró-trombótico transitório e que trombose venosa é 10 vezes mais incidente em gestantes do que mulher não-gestante em idade reprodutiva (dados conforme estatísticas locais), além de que os eventos de tromboembolismo venoso ocorrem com mais frequência em mulheres com FIV (*fertilização in vitro*) do que na gestação normal. Por fim, os autores alertam quanto à necessidade de uso de anticoagulantes

(principalmente heparina) para reduzir a mortalidade das gestantes submetidas a TRA com COVID-19. Como medida de monitoramento dessas pacientes, há preconização para realização de exames de acompanhamento como D-dímero, tempo de protrombina e contagem de plaquetas, mesmo em mulheres assintomáticas.

A necessidade de monitorar pacientes gestantes com COVID-19, mesmo que assintomático, também foi evidenciado por autores que relataram evoluções de gestantes e/ou fetos a estados graves e/ou óbito (BAHIA et al., 2021; LLAU et al., 2020; SERVANTE et al., 2021). O relato produzido por Kinsey et al. (2020) é especialmente interessante pois mostra diversas alterações bioquímicas em uma gestante assintomática, mas positivada, para COVID-19. A gravidade dos eventos tromboembólicos podem ser tão severas que os microtrombos afetam diversos tipos de tecido (PEIRIS et al., 2020).

A deterioração rápida da situação materna parece estar presente em vários casos. Koumoutsea et al. (2020) relata que uma gestante de 40 anos com infecção respiratória tratada com piperacilina/tazobactam/filgrastim, precisou ser submetida à cesárea após constatação de neutropenia, trombocitopenia, elevação de D-dímero e TTP. A mesma sofreu hemorragia pós-parto e coagulopatia, indicando um possível efeito mascarador da sepse no quadro de COVID-19. Situação semelhante de deterioração ocorreu com a segunda gestante, 23 anos, com COVID-19, que apresentou trombocitopenia, TTP prolongado, alteração das transaminases hepáticas/D-dímero e evolução para coagulopatia com necessidade de submissão à cesárea. Nesses casos, particularmente, as mães e bebês se recuperaram satisfatoriamente após período de isolamento.

Digno de nota, mesmo as pacientes gestantes não sintomáticas parecem estar expostas aos efeitos hematológicos do vírus. Um relato de caso mostra que uma paciente gestante de 37 semanas, sem comorbidades além de um histórico de hepatite B controlado, precisou ser submetida à cesárea de emergência após constatação de oligidrânio. Durante o procedimento, a mesma sofreu hemorragia e ocorreram alterações importantes em seus exames (baixa contagem de plaquetas, aumento de protrombina e D-dímero), o que levou a equipe médica a testá-la para COVID-19. O teste positivou e, mesmo após a cirurgia, a paciente não apresentou sintomas de COVID-19, mas permaneceu com as alterações nos exames laboratoriais (KINSEY et al., 2020).

Diante do exposto acima e sem indícios de pesquisa de um marcador sensível para relacionar os processos de coagulopatia, COVID-19 e gestação, os exames avaliados tradicionalmente em distúrbios da coagulação (mesmo que em pacientes não gestantes) parecem ser os mais adequados para monitoração nesse contexto. Essa constatação é fortalecida

por vários dos autores analisados no presente estudo, como Benhamou et al. (2020), Ronnje et al. (2020), Peiris et al. (2021), Rostami et al. (2020), Takayama et al. (2020), Vlachodimitropoulou et al. (2020), dentre outros. Ainda, outros exames bioquímicos também podem ser usados para fortalecer o diagnóstico, mas não são específicos para a situação. Estes exames são dosagem de enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, marcadores de função renal e cardiovascular.

No Brasil, as primeiras atitudes optadas em favor das gestantes, no combate a propagação do COVID-19 foi a recomendação em manter o distanciamento social, assim surgindo o *lockdown* que foi determinado pelo governo juntamente com a obrigatoriedade das máscaras e de álcool em gel para higienização em locais de trabalho, a possibilidade de vacinação inicialmente foi liberada para mulheres com gravidez de risco ou comorbidades atestadas por um médico, hoje está disponível para gestantes em geral, desde que não possuam contra indicação médica relacionada a fatores autoimunes da paciente.

Apesar da literatura internacional evidenciar sobre a necessidade de testagem em massa das gestantes e puérperas positivadas para COVID-19, além da importância do monitoramento desse grupo para eventos de coagulação; o Ministério da Saúde preconiza outros cuidados para as gestantes. Na segunda edição do “Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de COVID-19”, a orientação estabelecida pela pasta é o monitoramento da coagulação apenas em gestantes com doença moderada e grave. O mesmo manual orienta que casos assintomáticos e leves não devem ser motivo de preocupação quanto a possíveis coagulopatias.

Diante de nosso levantamento na literatura científica e como profissionais atuantes na área da saúde, pode-se visualizar a discrepância de condutas nos protocolos oficiais que regem o sistema de saúde no Brasil e as recomendações internacionais. Apesar de haver poucos artigos que abordem a relação entre coagulopatias, COVID-19 e gestação; é notório que até mesmo casos assintomáticos ou que são considerados “simples” podem evoluir para um desfecho não favorável à mãe e ao feto. Até o presente momento, sabe-se que não há um marcador bioquímico específico para solidificar essa relação, mas as evidências aqui levantadas podem ser utilizadas por profissionais da saúde para guiar as ações voltadas ao cuidado da enfermagem para com as gestantes e puérperas.

5 CONCLUSÃO

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 tem construído um “novo e incerto normal” no contexto de saúde e sociedade. As gestantes configuram-se como um grupo mais

suscetível a esse vírus pela condição pró-trombótica (quando comparadas à pacientes nuligestas) existente na gestação. Dentre as alterações provocadas na COVID-19, a ativação de uma cascata de mediadores inflamatórios e formação de coágulos têm sido apontadas na literatura. Estes desfechos parecem ser potencializados em pacientes com condições prévias à infecção, como a gestação.

As informações compiladas na literatura apontam que as gestantes (e, em muitos casos, os bebês também) podem responder de diversas formas à infecção, mas a observação cada vez mais frequente de desfechos com óbito da paciente – mesmo que assintomática para COVID-19, evidenciam a necessidade da implementação de uma rotina de exames com monitoração da quantidade de plaquetas, TAP, TTP e D-dímero no decorrer do pré-natal. Esses marcadores são fundamentais no diagnóstico e acompanhamento precoce dos quadros de coagulopatia que as gestantes possam desenvolver. Outros exames bioquímicos também podem ser utilizados, como a quantificação de marcadores inflamatórios, hemograma e avaliação da atividade de enzimas hepáticas.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem o apoio da UNISOCIESC Jaraguá do Sul no desenvolvimento da presente pesquisa, que é parte integrante do TCC das então acadêmicas do curso de enfermagem.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque LP, Monte AVL, Araújo RMS. Implicações da COVID-19 para pacientes gestantes. Implicações da COVID-19 para pacientes gestantes. **Rev. Eletrônica Acervo Saúde.** 2020; 12(10), e4632.
- Almeida MFB, Neri BR, Lima GB, et al. A diferença no monitoramento e manejo de eventos tromboembólicos em gestantes com COVID-19. **Rev. Multidisciplinar em Saúde.** 2021;2(1).
- Aminimoghaddam S, Afrooz N, Nasiri SO, et al. A COVID-19 pregnant patient with thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. **J Med Case Reports** 2021;15, 104.
- Ariens R, Becattini C, Bender M, et al. Illustrated state-of-the-art capsules of the ISTH 2020 Congress. **Res Pract Thromb Haemost.** 2020;4(5).
- Azarkish F, Sheikhi F, Mirzakhani Z, et al. Preeclampsia and the crucial postpartum period for COVID-19 infected mothers: A case report. **Pregnancy Hypertens.** 2021;23:136,139.
- Bahia L. N. da S., Artiaga L. P., Almeida M. S., et al. Distúrbios da coagulação em pacientes obstétricas infectadas pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). **Rev Eletr Acervo Científico,** 2021;25, e7077.
- Benhamou D, Keïta H, Ducloy-Bouthors AS. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. **Anaesth Crit Care Pain Med.** 2020;39:351-353.
- Fabregues F, Peñarrubia J. Assisted reproduction and thromboembolic risk in the COVID-19 pandemic. **Reprod Biomed Online.** 2020;41(3):361-364.
- Ghati N, Roy A, Bhatnagar S, et al. Atorvastatin and aspirin as adjuvant therapy in patients with SARS-CoV-2 infection: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials.** 2020;21(1):902.
- Hermes Pardini. **Manual de Exames Hermes Pardini:** medicina, saúde e bem-estar. 1. ed:2015-2016. 573 p.
- Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations and ISTH registry communication from the ISTH SSC for Women's Health. **J Thromb Haemost.** 2020;18(11):3086-3098.
- Goudarzi S, Firouzabadi F, Mahmoudzadeh F, et al. Pulmonary embolism in pregnancy with COVID-19 infection: A case report. **Clin Case Rep.** 2021;9(4):1882-1886.
- Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of Coronavirus disease 2019. **Crit Care Med.** 2020;48(9):1358-1364.
- Katz R, Efremov V, Mooney C, et al. Assessment of the reliability and validity of a novel point-of-care fibrinogen (F-Point) device against an industry standard at fibrinogen levels >2 g/L in non-haemorrhage. **Int J Obstet Anesth.** 2020;43:91-96.

Kinsey KE, Ganz E, Khalil S, et al. Intraoperative coagulopathy during cesarean section as an unsuspected initial presentation of COVID-19: A case report. **BMC Pregnancy Childbirth.** 2020;20(1):481.

Koumoutsea E, Vivanti A, Benachi A, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. **J Thromb Haemost.** 2020;18(7):1648-1652.

Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. **Rev Esp Anesthesiol Reanim.** 2020;67(7):391-399.

Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2020;6:1-9.

Marietta M, Vandelli P, Mighali P, et al. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. **Trials.** 2020;21(1):574.

Mascarenhas VHA, Becker AC, Venâncio KCMP, et al. COVID-19 e a produção de conhecimento sobre as recomendações na gravidez: revisão de escopo. **Rev Latino-Am. Enfermagem.** 2020;28:e3348.

Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. **Texto Contexto Enferm.** 2008; 17(4):758-64.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Primária à Saúde Departamento de Promoção da Saúde. **Manual de recomendações para assistência a gestante e puérperas frente a pandemia de COVID-19;** 2020.

Minussi BB, Paludo EA, Passos JPB, et al. Grupos de risco COVID-19: a possível relação entre o acometimento de adultos jovens "saudáveis" e a imunidade. **Braz. J. Hea. Rev.** 2020;3(2):3739-3762.

Mongula JE, Frenken MWE, van Lijnschoten G, et al. COVID-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2020;56(5):773-776.

Norooznejhad, AH, Nurzadeh, M., Darabi, MH et al. Coronavirus 2019 disease (COVID-19) in a pregnant woman with treatment-resistant thrombocytopenic purpura and suspected HELLP syndrome: case report. **BMC Pregnancy Childbirth** 2021;21, 567.

Patberg ET, Adams T, Rekawek P, et al. Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. **Am J Obstet Gynecol.** 2021;224(4):382.e1-382.e18.

Peiris S, Mesa H, Aysola A, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. **PLoS One.** 2021;16(4):e0250708.

Picanço MBM, Lima ER, Lima GB, et al. Aspectos fisiopatológicos e clínico-laboratoriais das coagulopatias desenvolvidas por pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. **Rev. Multidisciplinar em Saúde**. 2021;2(1).

Pillay PS, Piercy CN, Tolppanen, et al. Physiological changes in Pregnancy, Africa. **Cardiovasc. J. Afr**, 2016; 27: 89-94.

Prehl VB, Moura GLC, Dias FCF, Rosa RTAS, Junior, et al. Etiopatogenia e diagnóstico da trombose venosa profunda na gestação: revisão de literatura. **Rev Pat do Tocantins**. 2018;5(4):51-55.

Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. **J Thromb Haemost**. 2021;19(6):1515-1518.

Ramalingam S, Arora H, Gunasekaran K, et al. Isolated radial vein thrombosis: Upper extremity deep vein thrombosis in a patient with COVID-19 infection. **Cureus**. 2021;13(1):e12856.

Ramos W, Quiulo L, Fernandes C, et al. Trombofilia e gestação: uma revisão integrativa da literatura. Anais III Conbracis. Campina Grande: Realize Editora, 2018.

Rodrigues A, Lacerda L, Francisco RPV., '**Brazilian Obstetric Observatory**'. Disponível em: https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br/.

Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. **Am J Obstet Gynecol**. 2020;222(5):415-426.

Ronnje L, Länsberg JK, Vikhareva O, et al. Complicated COVID-19 in pregnancy: A case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2020;20(1):511.

Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. **Expert Rev Hematol**. 2020;13(11):1265-1275.

Rushakoff JA, Polyak A, Caron J, et al. A case of a pregnant patient with COVID-19 infection treated with emergency c-section and extracorporeal membrane oxygenation. **J Card Surg**. 2021;1-4.

Servante J, Swallow G, Thornton JG, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: A systematic review and critical analysis. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2021;21(1):108.

Silva MRF, Souza KS, Oliveira MBM. Dímero-D: Fator limitante para o prognóstico de pacientes com COVID-19. **Rev. Multidisciplinar em Saúde**. 2020;1(2).

Sholzberg M, Tang GH, Negri E, et al. Coagulopathy of hospitalised COVID-19: a pragmatic randomised controlled trial of therapeutic anticoagulation versus standard care as a rapid response to the COVID-19 pandemic (RAPID COVID COAG - RAPID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**. 2021;22(1):202.

Souza MT, da Silva MD, de Carvalho R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstein.

2010.

Syeda S, Baptiste C, Breslin N, et al. The clinical course of COVID in pregnancy. **Semin Perinatol.** 2020;44(7):151284. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151284.

Takayama W, Endo A, Yoshii J, et al. Severe COVID-19 pneumonia in a 30-year-old woman in the 36th week of pregnancy treated with postpartum extracorporeal membrane oxygenation. **Am J Case Rep.** 2020;21:e927521.

Yousefi M, Sadriirani M, PourMahmoudi A, et al. Effects of pomegranate juice (*Punica granatum*) on inflammatory biomarkers and complete blood count in patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized clinical trial. **Trials.** 2021;22(1):246.

Zhou J, Wang Y, Zhao J, et al. The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2021;40(3):565-574.