



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ FERREIRA FERNANDES

***Pré-eclampsia e infeção pelo SARS-CoV-2 em grávidas: semelhanças
e diferenças***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO SILVA MOURA

DOUTORA MARIA INÊS ALVES MARQUES POLÓNIO

ABRIL/2024

Afiliações

Beatriz Ferreira Fernandes¹, José Paulo Achando Silva Moura^{1,2}, Maria Inês Alves Marques Polónio^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor correspondente:

Dra. Maria Inês Alves Marques Polónio

Maternidade Daniel de Matos. Rua Miguel Torga 1, 3030-165 Coimbra.

inesmark@gmail.com

Índice

Lista de abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	7
Introdução	8
Metodologia	10
Discussão	11
1. Pré-eclampsia.....	11
2. Pré-eclampsia e COVID-19.....	12
2.1 Maior severidade da infecção pelo SARS-CoV-2 está associado a maior risco de pré-eclampsia.....	13
3. Como explicar a associação entre a pré-eclampsia e a COVID-19?.....	16
3.1 Microangiopatia trombótica.....	17
3.2 O sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	18
3.3 Marcadores angiogênicos, úteis no diagnóstico diferencial?.....	19
4. Infecção placentária pelo SARS-CoV-2.....	21
5. Pode a pré-eclampsia ser um fator de risco para a infecção pelo SARS-CoV-2?.....	23
6. Pode a infecção pelo SARS-CoV-2 em grávidas ser um fator de risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia?.....	23
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Referências	27

Lista de abreviaturas

PE – Pré-eclampsia

SARS-CoV-2 - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

ECA2 – Enzima conversora da angiotensina 2

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

PE-like - Síndrome pré-eclampsia like

FVW – Fator de von Willebrand

UtAPI - Índice de pulsatilidade das artérias uterinas

sFlt-1 - Fator solúvel semelhante ao recetor da tirosina quinase 1

PIGF - Fator de crescimento placentário

STB - Sincitrofoblasto

Resumo

Introdução: A pré-eclampsia, uma complicação potencialmente grave da gravidez com etiologia desconhecida, é definida pela ocorrência de hipertensão arterial (pressão arterial ≥ 140 mmHg sistólica ou ≥ 90 mmHg diastólica) às 20 semanas de gestação ou após, quando anteriormente a gestante se encontrava normotensa. Desde o início da pandemia de COVID-19, alguns estudos têm relatado um aumento na incidência de pré-eclâmpsia em grávidas infetadas pelo SARS-CoV-2. Apesar de apresentarem características idênticas, estas duas entidades devem ser discriminadas uma da outra.

Objetivo: Discutir os vários parâmetros clínicos e analíticos que nos poderão ajudar a realizar o diagnóstico diferencial entre pré-eclampsia e a síndrome semelhante à pré-eclampsia induzida pelo SARS-CoV-2.

Métodos: A pesquisa na base de dados PubMed e UptoDate, recorrendo a palavras chave, permitiu selecionar artigos publicados entre 2018 e 2023, assim como outros suplementares de interesse.

Resultados: A pesquisa bibliográfica identificou 188 artigos. Foram excluídas 166 publicações após revisão do título e *abstract*, por não cumprirem os critérios de elegibilidade.

Discussão: Parece haver um maior número de complicações obstétricas, destacando a pré-eclampsia, em grávidas infetadas pelo SARS-CoV-2. Esta associação entre pré-eclampsia e infeção pelo SARS-COV-2 em grávidas pode ser explicada por diversos mecanismos, entre os quais resposta inflamatória exacerbada, inflamação local com disfunção endotelial, microangiopatia trombótica, desequilíbrio entre os fatores pró-angiogénicos e anti-angiogénicos alterações do sistema renina-angiotensina-aldosterona com um favorecimento das substâncias vasoconstritoras, estando estes mecanismos a contribuir para a patogénese da hipertensão gestacional. Os fatores pró-angiogénicos e anti-angiogénicos tem sido utilizados para diferenciar estas duas identidades.

Conclusão: A síndrome semelhante à PE desencadeada pelo SARS-CoV-2 deve ser um diagnóstico a ter em consideração, sendo crucial a sua distinção de pré-eclampsia, através da razão entre o fator solúvel semelhante ao recetor da tirosina cinase 1 e o fator de crescimento placentário, para que sejam tomadas melhores decisões clínicas. Assim, os profissionais de saúde devem conhecer esta identidade e monitorizar cuidadosamente as gestações com suspeita de pré-eclampsia.

Palavras-chave: síndrome pré-eclampsia-like, sistema-renina-angiotensina aldosterona, infeção por SARS-CoV-2, fatores angiogénicos, pré-eclampsia, gravidez

Abstract

Introduction: Preeclampsia is a potentially serious complication of pregnancy, although still with an unknown etiology. It is defined by the occurrence of high blood pressure (blood pressure ≥ 140 mm Hg systolic or ≥ 90 mm Hg diastolic) at 20 weeks of gestation or later, when the pregnant woman was previously normotensive. Since the onset of the COVID-19 pandemic some studies have reported an increased incidence of pre-eclampsia in pregnant women infected with SARS-CoV-2. Despite presenting identical characteristics, these two entities should be distinguished from each other.

Objective: Discuss the various clinical and analytical parameters that may help us to perform the differential diagnosis between pre-eclampsia and the preeclampsia-like syndrome induced by SARS-CoV-2.

Methods: Research in the PubMed and UptoDate databases, using keywords, allowed the selection of articles published between 2018 and 2023, as well as other supplementary articles of interest.

Results: The literature search identified 188 articles. 166 publications were excluded after reviewing the title and abstract, as they did not meet the eligibility criteria.

Discussion: There appears to be a higher number of obstetric complications, highlighting preeclampsia, in pregnant women infected with SARS-CoV-2. This association between preeclampsia and SARS-COV-2 infection in pregnant women may be explained by several mechanisms, including exacerbated inflammatory response, local inflammation with endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy, imbalance between pro-angiogenic and antiangiogenic factors, and alterations in the renin-angiotensin-aldosterone system which favors vasoconstrictor substances. These mechanisms contribute to the pathogenesis of gestational hypertension. Pro-angiogenic and anti-angiogenic factors have been used to differentiate these two entities.

Conclusion: The preeclampsia-like syndrome induced by SARS-CoV-2 should be a diagnosis to consider, and it should be distinguished from pre-eclampsia through the ratio between soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor, in order to make better clinical decisions. Therefore, healthcare professionals should be aware of this condition and carefully monitor pregnancies suspected of having pre-eclampsia.

Keywords: preeclampsia-like syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, SARS-CoV-2 infection, angiogenic factors, preeclampsia, pregnancy

Introdução

A pré-eclampsia (PE) é uma condição sistêmica que complica cerca de 2-8% de todas as gestações, destacando-se como uma importante causa de morbimortalidade materna e perinatal.^{1,3,4,6,11,20,28} A PE é caracterizada pela ocorrência de hipertensão arterial (pressão arterial ≥ 140 mmHg sistólica ou ≥ 90 mmHg diastólica) às 20 semanas de gestação ou após. Portanto, é importante ter uma pressão arterial normal documentada antes da gravidez ou no início da gestação, antes que ocorra uma diminuição significativa da pressão arterial, que é fisiológica na gravidez.³⁰ Muitas vezes associada a lesão de órgão alvo (insuficiência renal, proteinúria, elevação das enzimas hepáticas, trombocitopenia, alterações neurológicas, restrição do crescimento fetal ou insuficiência uteroplacentária).^{3,6,19} Embora a sua fisiopatologia não seja inteiramente conhecida^{1,5,11} pensa-se que a hipoperfusão placentária resultante da deficiente invasão do trofoblasto leve a um desequilíbrio angiogénico,⁵ isquemia tecidual, disfunção endotelial, stress oxidativo e resposta inflamatória exacerbada.¹⁹ O único tratamento definitivo da PE é o parto⁵ e a dequitação.^{13,28}

Vários distúrbios já demonstraram mimetizar as características clínicas da PE, entre os quais a púrpura trombocitopénica trombótica, a síndrome hemolítico-urémica, as exacerbações agudas do lúpus eritematoso sistémico e a COVID-19.^{1,5}

A COVID-19 é uma infeção causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que surgiu em dezembro de 2019 e se disseminou rapidamente por todo o mundo, tendo sido declarada em março de 2020, pela Organização Mundial de Saúde, uma pandemia.^{8,13,15,19} Os sintomas típicos da COVID-19 são febre, tosse seca,¹ dispneia, cefaleia, sintomas gastrointestinais e fadiga,^{16,18} podendo em casos mais graves evoluir para pneumonia ou até mesmo para síndrome respiratória aguda grave.¹⁸ Embora a COVID-19 seja essencialmente uma infeção respiratória apresenta efeitos sistémicos significativos, associados a uma tempestade inflamatória e disfunção endotelial, incluindo hipertensão arterial, insuficiência renal, trombocitopenia e lesão hepática.¹

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples positiva¹², que codifica quatro proteínas estruturais, a proteína S (spike), a proteína M (membrana), a proteína E (envelope) e a proteína N (nucleocapsídeo).^{13,17} O SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira a partir da interação entre a proteína S e o recetor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que se encontra na superfície celular.^{8,17,19} O recetor ECA2 converte a angiotensina 2, que tem um efeito vasoconstritor, em angiotensina 1-7, que apresenta um papel vasodilatador,^{6,7,14} e está envolvido na regulação da proliferação do trofoblasto, angiogénese e fluxo sanguíneo.^{13,20} Sabe-se que o recetor ECA2 é altamente expresso pela placenta^{13,21} e contribui para a regulação da tensão arterial na grávida,¹⁹ fazendo parte integrante do

sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).²⁰ O SRAA desempenha um papel crucial na regulação da função placentária, uma vez que mantém um equilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação, controlando assim o fluxo sanguíneo uteroplacentário.^{3,13} Assim, em casos de infecção pelo SARS-CoV-2 em grávidas, como o recetor ECA2 é interiorizado juntamente com o vírus,⁸ o que provoca a sua inativação e, conseqüentemente, a não degradação da angiotensina 2, teremos um aumento dos níveis de angiotensina 2 e uma diminuição dos níveis de angiotensina 1-7 a nível das vilosidades coriônicas,^{6,7,12} pelo que os efeitos vasoconstritores e pró-inflamatórios da angiotensina 2 ocorrerão sem qualquer oposição, provocando vasoconstrição generalizada e conseqüente aumento da tensão arterial da grávida e diminuição do fluxo sanguíneo placentário.^{1,14,20} Portanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez poderá contribuir para a fisiopatologia da PE. Para além disso, foi relatado um aumento da incidência da PE em grávidas infetadas pelo SARS-CoV-2 em comparação com a população geral.¹⁸ Contudo poderá ter sido feito um diagnóstico incorreto visto a COVID-19 e a PE apresentarem características clínicas sobrepostas.¹⁸ Apesar desta semelhança clínica entre a COVID-19 e a PE, os mecanismos subjacentes à disfunção endotelial poderão ser distintos, pelo que compreender os perfis endoteliais e angiogénicos destas duas entidades ajudará a esclarecer a base fisiopatológica de ambas, auxiliando no seu diagnóstico diferencial, que apesar de desafiador é necessário.^{11, 18}

O presente artigo de revisão tem como propósito examinar as semelhanças e diferenças entre a infecção pelo SARS-CoV-2 em grávidas e a PE, para tal inicialmente será feito um enquadramento da definição e classificação da PE. Seguidamente será abordado o diagnóstico diferencial entre a PE e a COVID-19, nomeadamente no que toca a características clínicas, disfunção endotelial, marcadores angiogénicos, SRAA, imunidade inata e sistema complemento.

Metodologia

A seleção dos artigos constituintes da bibliografia deste artigo de revisão, foi feita através da pesquisa multimédia de artigos com recurso à base de dados *PubMed* e *UptoDate*. A pesquisa foi realizada entre 4 de novembro e 5 de janeiro de 2023.

Foram pesquisados termos “MeSH” relacionados com os conceitos ‘pré-eclampsia’ e ‘infecção SARS-CoV-2’ (Figura 1).

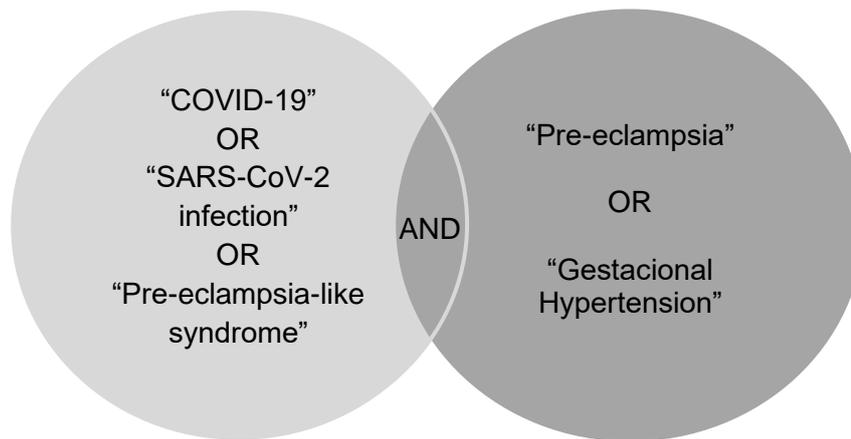


Figura 1 – Equação da pesquisa realizada para esta revisão: (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2 infection” OR “Pre-eclampsia-like syndrome”) AND (“Pre-eclampsia” OR “Gestacional Hypertension”)

Este artigo de revisão abarca artigos com os seguintes critérios: 1) artigos publicados entre 2018 e 2023; 2) artigos escritos em inglês; 3) artigos que comparem a infecção SARS-CoV-2 em grávidas à pré-eclampsia. Foram excluídos artigos com os seguintes critérios: 1) artigos que englobem grávidas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana; 2) artigos sobre casos clínicos; 3) artigos não disponíveis gratuitamente.

Após a pesquisa inicial, foram identificados 188 estudos. Destes, 166 artigos foram excluídos após revisão do título e *abstract*, por não cumprirem os critérios de elegibilidade.

É de salientar que as referências bibliográficas dos artigos selecionados foram examinadas, sendo que algumas foram adicionadas por serem considerados de grande relevo para a pesquisa.

Discussão

1. Pré-eclampsia

A PE é caracterizada por hipertensão gestacional (manifestação de hipertensão arterial à 20ª semana de gestação ou após, quando anteriormente a gestante era normotensa) acompanhada por ≥ 1 das seguintes condições de início recente: ^{2,7,11,30}

- Proteinúria (embora este não seja um achado obrigatório para o diagnóstico);
- Disfunção de órgãos maternos adicionais, incluindo:
 - Insuficiência renal aguda (creatinina $\geq 90 \mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL);
 - Comprometimento hepático (aumento das transaminases hepáticas - alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase $> 40 \text{ U/L}$) com ou sem dor abdominal no quadrante superior direito ou no epigastro;
 - Complicações neurológicas (eclampsia, alteração do estado de consciência, cegueira, acidente vascular cerebral, clônus, cefaleias ou escotomas visuais persistentes);
 - Complicações hematológicas (trombocitopenia – contagem de plaquetas $< 150000/\mu\text{L}$, coagulação intravascular disseminada ou hemólise);
 - Disfunção uteroplacentária (restrição do crescimento fetal).

A PE é classificada consoante a idade gestacional no momento do diagnóstico, distinguindo-se entre PE de início precoce (antes das 34 semanas de gestação) e de início tardio (após as 34 semanas de gestação). ^{3,11,19}

No desenvolvimento placentário normal, o citotrofoblasto extraviloso diferencia-se de um fenótipo epitelial para um fenótipo endotelial, o que lhe permite invadir as artérias espiraladas maternas, transformando-as de vasos de alta resistência e pequeno calibre em vasos de baixa resistência e grande calibre, tal proporciona uma perfusão placentária adequada para o crescimento fetal. Isto ocorre devido à dilatação e perda de elasticidade destas artérias. Este processo é facilitado pela liberação de fatores angiogénicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e as células natural killer decidual (Figura 2).²⁸

Na PE precoce o citotrofoblasto não consegue adotar um fenótipo endotelial invasivo,²⁸ pelo que a invasão das artérias espiraladas é superficial, sendo que estas permanecem como vasos de pequeno calibre e alta resistência, resultando em isquemia placentária, com acometimento do desenvolvimento da placenta.^{17,18,28} Assim, a imprópria remodelação das artérias espiraladas causa hipoperfusão placentária, isquemia tecidual, disfunção endotelial vascular, desequilíbrio na angiogénese, stress oxidativo e resposta inflamatória exacerbada, culminando numa restrição de crescimento grave do feto (Figura 2).^{19,28} A causa da PE tardia ainda é bastante controversa, pensa-se, no entanto, que o estado inflamatório basal

materno e a incompatibilidade entre as necessidades metabólicas do feto e a capacidade de suprimento dessas necessidades pela mãe sejam fatores precipitantes importantes.¹⁹

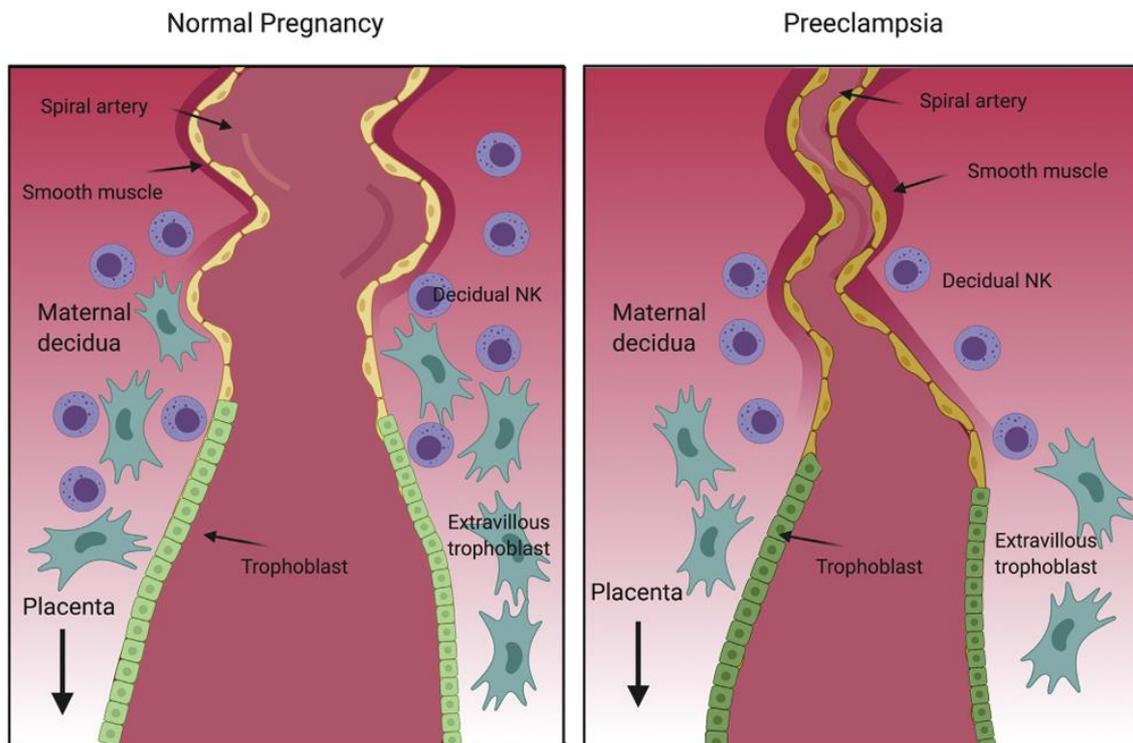


Figura 2 – Defeito na remodelação das artérias espiraladas uterinas na pré-eclâmpsia. (NK – natural killer). Adaptado de Rana et al.²⁸

2. Pré-eclâmpsia e COVID-19

Já foi descrito por Mendoza um síndrome pré-eclâmpsia like (PE-like) que surge em grávidas com COVID-19 grave. Num grupo de 42 grávidas infetadas com COVID-19, 8 apresentaram sintomas graves (pneumonia com necessidade de admissão para uma unidade de cuidados intensivos) enquanto 34 desenvolveram sintomas ligeiros. Destas 8, cinco desenvolveram sintomas de PE (hipertensão arterial de novo, proteinúria, trombocitopenia e/ou aumento das enzimas hepáticas). Num destes cinco casos a melhoria clínica da infecção pelo SARS-CoV-2 levou a uma recuperação espontânea dos sinais e sintomas de PE, o que apoiou a hipótese de existir uma síndrome PE-like, uma vez que a PE não se resolve espontaneamente, sendo o parto a única cura definitiva. No entanto, nenhum sintoma de PE foi detetado nos 34 casos de COVID-19 ligeira. Devido ao pequeno número de casos neste estudo, a interpretação dos dados não permite retirar uma conclusão robusta do ponto de vista epidemiológico (Tabela 1).¹⁸

O grupo INTERCOVID realizou um estudo coorte multinacional envolvendo pacientes de 43 instituições em 18 países. O objetivo foi investigar a relação entre os sintomas da COVID-19 e o risco de morbi-mortalidade materna, focando especificamente na PE. Assim, mostraram um aumento da incidência de PE em grávidas com COVID-19 (8,1%) em comparação com grávidas não diagnosticadas com COVID-19 (4,4%), especialmente em mulheres nulíparas (Tabela 1). A associação entre a COVID-19 e a PE pareceu ser independente das condições pré-existentes e de outros fatores de risco, como a obesidade, diabetes, hipertensão, patologia cardíaca ou renal, uma vez que o risco de desenvolver PE em grávidas com infecção por SARS-CoV-2 permaneceu significativo mesmo com o controle dos fatores de risco supramencionados (risco relativo (RR) 1.77; intervalo de confiança (IC 95%) [1.25-2.52]).⁹

Uma meta-análise envolvendo 28 estudos e 15524 grávidas infetadas com SARS-CoV-2, mostrou que o risco de desenvolver PE em grávidas com COVID-19 era 1.58 vezes maior do que em grávidas sem COVID-19. Esse aumento de risco foi observado tanto em grávidas sintomáticas quanto assintomáticas, mas foi mais significativo nas grávidas sintomáticas (RR 2.11; IC 95% [1.59-2.81] nas sintomáticas e RR 1.59; IC 95% [1.21-2.10] nas assintomáticas). Mesmo após o ajuste para outros fatores de risco associados à PE, a associação entre a COVID-19 e a PE permaneceu significativa. O estudo conclui que os fatores de risco pré-existentes por si só não podem explicar completamente a relação entre a COVID-19 e a PE, fornecendo evidências sólidas de que mulheres grávidas com infecção por SARS-CoV-2 têm um risco aumentado de desenvolver PE (Tabela 1).²⁰

2.1 Maior severidade da infecção pelo SARS-CoV-2 está associado a maior risco de pré-eclampsia?

A gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 foi associada a uma maior incidência de PE, descrito já em vários estudos.

Num estudo desenvolvido em Inglaterra, envolvendo os dados de 14 maternidades, cerca de 1223 pacientes foram selecionadas, sendo que 51 desenvolveram PE. Posteriormente foram divididas em 4 grupos: assintomáticas, COVID-19 ligeira, COVID-19 moderada e COVID-19 severa. Lai et al descobriram que a incidência de PE foi de 1.9% em grávidas assintomáticas, 2.2% em grávidas com doença ligeira, 5.7% em grávidas com doença moderada e 11.1% em grávidas com doença severa. Além disso, grávidas com COVID-19 severa apresentaram um risco 5 vezes superior de desenvolver PE em comparação com grávidas assintomáticas. Já o risco de desenvolver PE em grávidas com COVID-19 severa ou moderada foi 3.3 vezes superior em comparação com grávidas com COVID-19 ligeira ou assintomática. Assim, a principal conclusão deste estudo foi a existência de uma relação

dose-efeito entre a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 e o risco subsequente de desenvolver PE (Tabela 1).^{2,10}

Num estudo caso-controlo, o principal objetivo foi determinar se a COVID-19 aumentava o risco de PE numa população de grávidas que já apresentavam um risco elevado para o desenvolvimento de PE, nomeadamente grávidas com hipertensão ou diabetes pré-existente. Em semelhança ao grupo INTERCOVID,⁹ concluíram que existe um aumento de desenvolver PE em grávidas com infecção pelo SARS-CoV-2 independentemente dos fatores de risco pré-existentes. Para além disso, perceberam que existia uma relação significativa entre a gravidade da COVID-19 e a incidência de PE, sendo que grávidas com COVID-19 moderada a crítica apresentaram maior risco de desenvolver PE em comparação com grávidas classificadas com sintomas leves ou assintomáticas (Tabela 1).¹⁰

Por outro lado, um estudo encontrou um aumento na incidência de PE em grávidas com COVID-19 assintomáticas. Neste estudo compararam 1459 grávidas sem COVID-19 e 725 grávidas com COVID-19, das quais 292 eram assintomáticas e 433 sintomáticas, e descobriram que a infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez estava fortemente associada à PE tanto em pacientes sintomáticas quanto assintomáticas (RR 1.81; IC 95% [1.22-2.70] e RR 1.70; IC 95% [1.07-2.72] para grávidas sintomáticas e assintomáticas, respetivamente).⁹ Estes dados foram confirmados por outro estudo envolvendo 18 países, onde incluíram 706 mulheres grávidas infetadas pelo SARS-CoV-2 e 1424 controlos, demonstraram uma associação entre grávidas assintomáticas e a PE (RR 1.63; IC 95% [1.01-2.63]) (Tabela 1).²⁹

Tabela 1 – Estudos que analisam a associação entre a PE e a infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez.

Autor	Publicação	Tipo de estudo	Nº de participantes	Tipo de população	Percentage m de PE (%)	Risco relativo de desenvolver PE em grávidas com COVID-19 (IC95%)
Mendoza et al.¹⁸	2020	OP	42	COVID +	11.9	-----
Objetivo: Investigar a prevalência de achados clínicos, ultrassonográficos e bioquímicos relacionados à PE em grávidas infetadas pelo SARS-CoV-2 e avaliar a sua precisão na diferenciação entre real PE e características semelhantes à PE associadas à COVID-19.						

	Conclusão: Grávidas com COVID-19 grave podem desenvolver uma síndrome semelhante à PE, que pode ser distinguida da PE verdadeira por meio da avaliação do rácio sFlt-1/PIGF, LDH e UtAPI.					
Papageorghiu et al.⁹	2021	OP	2184	COVID + e - PE + e -	8.1 (COVID +) 4.4 (COVID -)	1.77; [1.25-2.52]
	Objetivo: Quantificar qualquer associação independente entre a infeção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez e a PE e determinar o efeito dessas variáveis na morbi-mortalidade materna e neonatal.					
	Conclusão: A PE é um fator de risco significativo para a infeção por SARS-CoV-2. A associação entre a COVID-19 e a PE é independente de condições pré-existentes e de outros fatores de risco.					
Conde-Agudelo et al.²⁰	2021	RS e M	790954	COVID + e -	7 (COVID +) 4.8 (COVID -)	sintomática 1.62; [1.45-1.82] assintomática 1.59; [1.21-2.10]
	Objetivo: Examinar a relação entre a infeção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez e o risco de PE.					
	Conclusão: Mulheres com infeção por SARS-CoV-2 durante a gravidez apresentaram uma maior probabilidade de desenvolver PE em comparação com aquelas sem infeção por SARS-CoV-2 durante a gravidez, o que confirma uma associação entre a PE e a infeção pela SARS-CoV-2 durante a gravidez.					
Lai et al.²	2021	OR	1223	COVID +	COVID+: Assintomática 1.9 Ligeira 2.2 Moderada 5.7 Severa 11.1	-----
	Objetivo: Comprovar a existência de uma relação dose-resposta entre a gravidade da infeção pelo SARS-CoV-2 e o risco subsequente de desenvolver PE.					
	Conclusão: A incidência de PE aumenta conforme a gravidade da COVID-19, sendo que uma grávida com COVID-19 severa apresenta um risco 5 vezes superior de desenvolver PE em comparação com grávidas assintomáticas, comprovando-se então a relação dose-resposta.					
Morris et al.¹⁰	2022	OP	76	COVID + e	-----	Hipertensas

				-		4.3; [1.5-12.4] Diabéticas 3.9; [1.2-12.5]
	<p>Objetivo: Determinar se a COVID-19 aumentou o risco de PE numa população de mulheres com risco prévio já há aumentado.</p> <p>Conclusão: Pacientes com COVID-19, hipertensão ou diabetes mellitus têm maior probabilidade de desenvolver PE. Além disso, quanto mais grave o estado da doença, maior o risco de PE.</p>					
Villar et al.²⁹	2021	C	2130	COVID + e -	-----	Assintomática 1.63; [1.01-2.63] Sintomática 1.76; [1.27-2.43]
	<p>Objetivo: Avaliar os riscos associados à infecção pelo SARS-CoV-2 na gravidez a nível de complicações maternas e neonatais em comparação com grávidas não infetadas.</p> <p>Conclusão: A infecção pelo SARS-CoV-2 na gravidez foi associada a aumentos substanciais da morbi-mortalidade materna e complicações neonatais, nomeadamente maior risco de PE.</p>					

OP – estudo observacional prospetivo, OR – estudo observacional retrospectivo, RS – revisão sistemática, M – meta-análise, C – estudo coorte

3. Como explicar a associação entre a pré-eclampsia e a COVID-19?

Foram propostas várias teorias para explicar a associação entre a COVID-19 e a PE. É provável que esta associação não se deva a um único mecanismo, mas sim a uma combinação de vários fatores, entre os quais:

- a) Lesão endotelial. Os efeitos diretos do vírus na função trofoblástica e na parede arterial podem resultar em lesão endotelial e culminar em disfunção multiorgânica.^{1,4,11,14,15,17} O aumento dos níveis de várias citocinas, em particular a IL-6, está associado a inflamação generalizada e lesão endotelial.¹⁷
- b) Netose. A Netose é uma morte celular programada, mediada pela ação dos neutrófilos. Esta morte ocorre por libertação dos NETs, isto é, grandes estruturas de cromatina, proteínas antimicrobianas e histonas libertadas para o meio extracelular.^{11,13,15,17} Este produto permite capturar agentes patogénicos extracelulares, limitar a disseminação de infeções e ativar diretamente vias

alternativas do sistema complemento.¹³ No entanto a sua formação excessiva pode ter impactos negativos, nomeadamente lesão tecidual e inflamação autoimune.^{13,20} Além disso, quando ativada, pode levar à trombose e hipercoagulabilidade.¹³ O SARS-CoV-2 pode induzir diretamente a libertação de NETs e desencadear o processo de netose em neutrófilos saudáveis.¹³ Esta condição assemelha-se à PE, onde foi detetada uma maior ativação de neutrófilos na placenta e na circulação materna como resposta ao estresse oxidativo e à inflamação. Grávidas com PE apresentam NETs no espaço interviloso, o que promove a formação de trombos na microvasculatura, exacerbando a isquémia placentária.¹³ Assim, a desregulação da resposta imune inata parece desempenhar um papel no dano endotelial tanto na infeção pelo SARS-CoV-2 quanto na PE.¹¹

- c) Microangiopatia trombótica^{1,15}
- d) Desequilíbrio do sistema RAA^{1,4,6,8,12-15,17}
- e) Desequilíbrio entre fatores pró-angiogénicos e anti-angiogénicos^{1,3-4,12,17-19}

3.1 *Microangiopatia trombótica*

Um estado de hipercoagulabilidade aumentada caracteriza as grávidas com PE em comparação com gestações normais. Apresentam aumento dos níveis do fator de Von Willebrand (FVW), fator VII, complexo trombina-antitrombina, D-dímeros e fibrina. A COVID-19 também está associada a um estado de hipercoagulabilidade.²⁰ A endotelite resultante da infeção pelo SARS-CoV-2 causa ativação do complemento (quer pela via alternativa quer pela via da lectina) e formação do complexo C5b-9 em grandes quantidades, o que leva à ativação adicional da via comum de coagulação, com formação de fibrina e aumento dos níveis de D-dímeros. A ativação do complemento é seguida pela atração de neutrófilos para o local da lesão endotelial,¹⁵ que conseqüentemente leva à netose.

As NETs expressam PAD4, uma enzima que pode alterar a estrutura da metaloproteinase, ADAMTS13, que é responsável pela clivagem dos multímeros do FVW em multímeros menores e menos reativos. Tanto na PE como em pacientes com COVID-19 verifica-se uma menor atividade da ADAMTS13, o que promove um aumento da adesão e agregação plaquetária. Assim baixos níveis de ADAMTS13 estão correlacionados com um maior risco de microangiopatia trombótica.¹⁵

3.2 O Sistema renina angiotensina-aldosterona

Várias hipóteses já foram desenvolvidas para tentar explicar esta associação entre a PE e a infecção por SARS-CoV-2, entre as quais a desregulação do SRAA.

O SRAA desempenha um papel crucial durante a gravidez, controlando a proliferação do trofoblasto, angiogénese e fluxo sanguíneo placentário.¹ Numa gravidez saudável, o SRAA está hiperativo, ocorrendo um aumento dos níveis plasmáticos de angiotensina 1-7 e uma diminuição na concentração da enzima conversora de angiotensina, o que promove um estado de vasodilatação e hipervolemia.^{1,7} No sentido de manter uma baixa resistência vascular as grávidas estão parcialmente dessensibilizadas à ação da angiotensina 2, sendo que se mantêm normotensas mesmo quando há um aumento na concentração de angiotensina 2.⁷

O perfil dos componentes do SRAA em grávidas com PE é diferente das grávidas saudáveis. Assim, em grávidas com PE verifica-se uma diminuição da atividade do SRAA, com conseqüente aumento das concentrações da enzima conversora de angiotensina, e uma maior sensibilidade aos efeitos vasoconstritores da angiotensina 2.⁷ Este aumento da sensibilidade à ação da angiotensina 2 talvez possa ser explicado pela alteração na forma do recetor da angiotensina 2 tipo 1 monomérico, que na PE assume uma forma heterométrica, tornando-se altamente sensível à ligação pela angiotensina 2.¹⁷ Assim ocorre um conseqüente aumento da resistência vascular, culminando numa redução do volume sanguíneo circulante e do débito cardíaco.⁷ Conseqüentemente, estas alterações levam à diminuição do fluxo sanguíneo na placenta, levando a um desenvolvimento anómalo da mesma, seguido de uma restrição do desenvolvimento intra-uterino.⁷ Outra alteração importante, é a diminuição da angiotensina 1-7, um péptido vasodilatador que contribui para a vasodilatação fisiológica da gravidez. Assim, um desequilíbrio entre a angiotensina 2 e a angiotensina 1-7 poderá ter um papel importante no desenvolvimento da PE, embora o fator desencadeante deste desequilíbrio ainda seja desconhecido.^{1,6-8,12,17}

Já em relação ao vírus SARS-CoV-2, este entra nas células hospedeiras através da ligação da proteína S aos recetores ECA2 e CD147.¹ Após a ligação, a proteína S sofrerá uma clivagem pelas protéases hospedeiras, sendo a TMPRSS2, uma serina protéase transmembranar do tipo 2, a mais importante, o que permitirá a sua fusão com a membrana celular.^{1,8} Para além do recetor ECA2, o SARS-CoV-2 impacta outros elementos do SRAA, incluindo a ADAM17, uma desintegrina e metaloproteinase, que promove a clivagem dos recetores ECA2 que estão ligados à membrana, reduzindo a sua expressão.^{1,7} Isto causa um desequilíbrio no SRAA, gerando uma diminuição do ECA2 e conseqüentemente da angiotensina 1-7 com o subsequente acumulo de angiotensina 2.^{1,6-8,12,17}

Concluindo, tanto a infecção por SARS-CoV-2 como a PE promovem uma diminuição da atividade ECA2, resultando no aumento dos níveis de angiotensina 2 e diminuição dos níveis de angiotensina 1-7. Portanto, a COVID-19 pode contribuir para a patogênese da PE, por meio da desregulação do SRAA.⁷ Mesmo que cada patologia provoque esta desregulação através de vias diferentes, apresentam um padrão final similar, o que resulta numa sobreposição das manifestações clínicas.¹

3.3 Marcadores angiogénicos, úteis no diagnóstico diferencial?

Como descrito anteriormente, na PE existe uma remodelação inadequada das artérias espiraladas uterinas o que leva a uma má perfusão uteroplacentária e stress oxidativo. A isquemia placentária resultante irá resultar num aumento do índice de pulsatilidade das artérias uterinas (UtAPI), levando também ao aumento da produção de fatores anti-angiogénicos, como o fator solúvel semelhante ao recetor da tirosina cinase 1 (sFlt-1) e a endoglina solúvel. Por outro lado, leva a uma redução dos fatores pró-angiogénicos, como o fator de crescimento placentário (PIGF).¹⁹

O sFlt-1 é uma variante solúvel do recetor tirosina quinase semelhante ao fms, que é um recetor VEGF, atuando como um antagonista do VEGF e do PIGF.^{1,12} Sabe-se que a concentração sérica de sFlt-1 está elevada em grávidas com PE e relaciona-se com a redução dos níveis de VEGF e PIGF.^{4,5,8} Isto porque o sFlt-1 ao ligar-se com o VEGF reduz a sua biodisponibilidade nas células endoteliais maternas. Tal leva a uma diminuição da produção endógena de óxido nítrico, provocando vasoconstrição.^{12,17}

O PIGF é um fator pró-angiogénico,¹² sintetizado principalmente a nível do endotélio. Está diminuído na PE devido a uma combinação entre a diminuição da sua expressão e o aumento da ligação ao sFlt-1.¹⁷

Tanto o PIGF como o sFlt-1 são altamente específicos para insuficiência placentária,¹ tendo um alto valor preditivo negativo. Isto é, um razão sFlt-1/PIGF ≤ 38 exclui a ocorrência de PE a curto prazo,^{4,5} com um valor preditivo negativo de 99.3%, enquanto uma razão >38 está associada a um risco aumentado de desenvolver PE nas 4 semanas subsequentes. Isto acontece uma vez que um desequilíbrio na razão sFlt-1/PIGF é detetável, na circulação materna, pelo menos 5 semanas antes do início dos sintomas de PE.¹⁹ Apesar de apresentarem um valor preditivo negativo alto (assim como o UtAPI) não são um critério de diagnóstico da PE.^{3,18}

No entanto, estudos incluindo grávidas não demonstraram alterações no rácio sFlt-1/PIGF. No estudo de Mendoza foi mostrado que mulheres grávidas com COVID-19 grave podem desenvolver uma síndrome PE-like que pode ser distinguida da verdadeira PE através da avaliação da razão sFlt-1/PIGF. Na sua coorte, as grávidas com síndrome PE-like

apresentaram sinais e sintomas de PE, mas a razão sFlt-1/PIGF, o UtAPI e a LDH estavam dentro da normalidade.

Noutro estudo envolvendo 106 grávidas que tinham sido admitidas nos cuidados intensivos por pneumonia severa, demonstraram que 14.2% (15/106) das grávidas preenchiam os critérios diagnósticos de PE. No entanto 8 dessas 15 grávidas apresentaram melhorias sintomáticas, sem que tivesse ocorrido parto eletivo. Esses 8 casos tinham razões sFlt-1/PIGF normais (<38). Sendo que os autores concluíram que a razão sFlt-1/PIGF pode ser um marcador útil para identificar grávidas com síndrome PE-like, que de outra forma poderiam ser diagnosticados erradamente com verdadeira PE.¹⁸

Noutro estudo, desenvolvido em Espanha, detetaram uma profunda alteração do equilíbrio angiogénico na PE em comparação com os casos COVID-19, sendo que na PE observaram níveis elevados de sFlt-1 e uma redução do PIGF, o que condiciona um aumento da razão sFlt-1/PIGF (Figura 3). Curiosamente, os casos de COVID-19 também apresentaram concentrações significativamente baixas de PIGF, mas concentrações normais de sFlt-1 e, portanto, uma razão sFlt-1/PIGF relativamente preservada (Figura 3). Uma vez que o PIGF é principalmente sintetizado no endotélio, a sua redução pode ocorrer em qualquer caso de lesão endotelial, como ocorre na infeção pelo SARS-CoV-2.¹¹ Estes resultados propõem que a razão sFlt-1/PIGF possa ser utilizada como ferramenta para o diagnóstico diferencial entre PE e COVID-19 na gravidez.^{4,11}

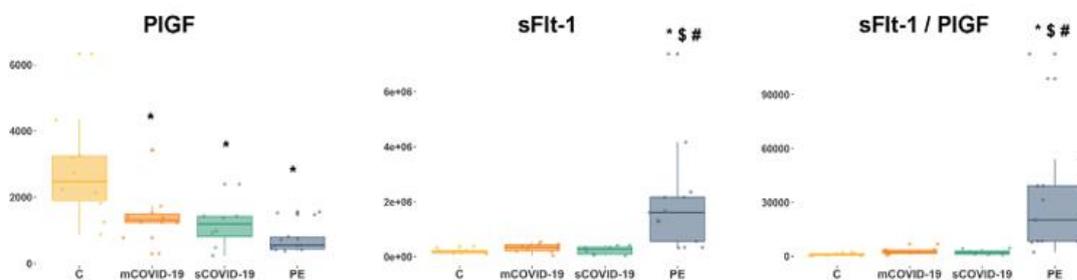


Figura 3 – Variação dos níveis dos fatores angiogénicos (PIGF e sFlt1) na pré-eclampsia (PE), na COVID-19 severa (sCOVID-19), na COVID-19 moderada (mCOVID-19) e nos controlos (C). Retirado de Palomo et al.¹¹

4. Infecção placentária pelo SARS-CoV-2

O sincitrofoblasto (STB) é um epitélio especializado e multinucleado que provem da fusão de uma população de células progenitoras do citotrofoblasto viloso.¹⁷ O STB forma uma camada celular entre a circulação materna e fetal, contribuindo para o transporte de nutrientes, oxigénio e anticorpos para o feto, para além disso promove a produção de hormonas importantes para a sustentação da gravidez.¹⁷ Esta camada celular não possui junções comunicantes e apresenta uma rede citoesquelética excecionalmente densa, o que cria uma proteção “borda em escova” na superfície apical que se encontra em contacto direto com o sangue materno, assim protege o feto de possíveis agentes patogénicos e substâncias potencialmente tóxicas.¹⁷ No entanto, o STB nem sempre é capaz de impedir a passagem de todos os agentes patogénicos, sendo que alguns conseguem atravessar esta barreira placentária. Isto ocorre particularmente no início da gestação, no qual a fusão intercelular não ocorreu na sua totalidade ainda, ou durante o final da gravidez, devido à diminuição da formação de sincício.¹⁷ Existem, ainda, distúrbios maternos, como a PE, que promovem o aumento do stress oxidativo (sendo o STB muito sensível ao stress oxidativo), causando supressão da fusão intercelular, diminuição da formação de sincício e danos às membranas sinciciais.¹⁷

O primeiro passo para determinar a permissividade da placenta à infecção pelo SARS-CoV-2 é avaliar se a placenta expressa recetores para o vírus. O tropismo viral máximo vai depender da coexpressão do recetor ECA-2 e da TMPRSS2.⁸

Consoante a bibliografia existente, subsiste alguma controvérsia sobre este tópico. Existem estudos que não suportam a evidência de o vírus SARS-CoV-2 infetar a placenta, refutando também a possibilidade de existir transmissão vertical.²⁴⁻²⁶

Contrariamente existem estudos que evidenciam esta possibilidade. Num ensaio imunohistoquímico usando anticorpo anti-ECA2 monoclonal confirmaram que este recetor está presente na placenta, essencialmente nas células citotrofoblásticas e sinciotrofoblásticas das vilosidades placentárias, ao longo de todo o período gestacional, independentemente da gravidade da COVID-19.²¹

Noutro estudo, foram comparados os achados histopatológicos de 16 placentas com infecção por SARS-CoV-2 com controlos históricos. Em relação aos controlos, as placentas com COVID-19 apresentaram uma maior prevalência de arteriopatía decidual, entre outras características de má perfusão materna, incluindo hipertrofia mural das arteríolas membranosas e trombos intervilosos. Este padrão é indicativo de lesão placentária estando associado a desfechos perinatais adversos.²²

Já noutro estudo, onde examinaram 19 placentas de mulheres com COVID-19, encontraram, em 2 destes 19 casos, o RNA do vírus SARS-CoV-2 na placenta, de forma focal no STB e no citotrofoblasto, no entanto, não foi observada nenhuma característica histopatológica que pudesse ser associada à infeção materna pelo SARS-CoV-2, quer nestes dois casos quer nos restantes 17. A expressão do recetor ECA-2 foi visualizada a nível do STB, citotrofoblasto e células trofoblásticas extravilosas, não tendo sido detetado a nível do estroma viloso, células de Hofbauer (macrófagos encontrados a nível das vilosidades coriônicas que tem um papel de defesa imunológica do feto, protegendo contra agentes patogénicos que atravessam a barreira placentária). Já a expressão da TMPRSS2 foi rara mas quando presente encontrava-se maioritariamente no endotélio viloso e no STB. Os autores concluíram que a placenta é capaz de ser infetada pelo SARS-CoV-2, contudo esse acontecimento é raro.²³

Por fim, noutro estudo onde estudaram 5 placentas de mulheres infetadas pelo SARS-CoV-2 descreveram a presença de RNA e de proteína S do vírus a nível da interface materno-fetal, mostrando a colonização do mesmo nas células trofoblásticas extravilosas, no STB, nas células Hofbauer, nas células estromais, no epitélio amniótico e na camada adventícia da veia umbilical. Comparativamente ao estudo anteriormente descrito, também não se conseguiu associar nenhuma mudança histopatológica significativa a nível da placenta. Como já descrito por outros estudos supramencionados, foi encontrada expressão do recetor ECA-2 a nível do STB, células trofoblásticas extravilosas, células de Hofbauer e na membrana fetal. Para além destas conclusões, o estudo mostrou que a proteína S induz internalização do recetor ECA-2, tendo demonstrado que as placentas infetadas pelo SARS-CoV-2 apresentaram níveis reduzidos deste recetor.⁸

Assim, consoante a literatura disponível podemos inferir que a placenta poderá ser capaz de ser infetada pelo vírus SARS-CoV-2, embora isso pareça um acontecimento raro. A presença do recetor ECA-2 em diferentes tipos celulares placentários sugere que estas células são suscetíveis à infeção pelo SARS-CoV-2, é então provável que o SARS-CoV-2 se ligue ao recetor ECA-2, o que leva à infeção, afetando a função placentária e o desenvolvimento fetal.

Estas descobertas destacam a complexidade da interação entre o vírus, a placenta e o feto, ressaltando a importância de estudos adicionais de forma a entender completamente os efeitos da COVID-19 na placenta e no feto.²³

5. *Pode a pré-eclampsia ser um fator de risco para a infecção por SARS-CoV-2 em grávidas?*

Como já foi referido o recetor ECA2 é um dos componentes chave para a via de infeção do SARS-CoV-2. Esta proteína apresenta duas formas, a mECA2 (uma proteína de membrana integral do tipo I) e a sECA2 (a forma solúvel da ECA2).²⁷ A sECA2 é libertada no sangue devido à ação da ADAM17, que cliva o ectodomínio do recetor ECA-2 produzindo a sua forma solúvel que, como referido anteriormente, provocará um desequilíbrio no SRAA, isto é, diminuição do eixo ECA2/angiotensina1-7 com aumento posterior de angiotensina 2.²⁷

A sECA-2 pode prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2 uma vez que ao ligar-se à proteína S do vírus SARS-CoV-2 irá bloquear parcialmente a ligação entre a proteína S viral e o mECA-2, evitando a entrada do vírus na célula e consequente infeção. No entanto, foram encontrados níveis baixos de sECA-2 em grávidas com PE em comparação com grávidas saudáveis.²⁷ Assim, os baixos níveis de sECA-2 encontrados em grávidas afetadas pela PE podem potencialmente aumentar a vulnerabilidade destas grávidas à infeção pelo SARS-CoV-2, devido à ligação do vírus à mECA-2 o que permite a entrada do mesmo nas células.²⁷

6. *Pode a infeção pelo SARS-CoV-2 em grávidas ser um fator de risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia?*

Como descrito ao longo deste artigo, vários são os mecanismos que promovem uma associação entre a PE e a infeção pelo SARS-CoV-2 em grávidas. Resumindo os principais mecanismos que levam a um aumento de risco de PE em grávidas com COVID-19 (Figura 4):

- a) O vírus SARS-CoV-2 apresenta elevada afinidade pelo recetor ECA-2, cuja expressão está aumentada durante a gravidez, o que condiciona um aumento do risco de infeção durante a gestação.^{13,20,21}
- b) Este recetor é expresso nas células endoteliais condicionando lesão endotelial.²³
- c) Esta lesão causa ativação do complemento e formação do complexo C5b-9, o que leva à ativação da via comum da coagulação.^{11,15}
- d) Os neutrófilos são atraídos para o local da lesão endotelial, onde passam pelo processo de formação e libertação dos NETs.^{11,13,15,17}
- e) Os NETs alteram a estrutura da ADAMTS13, e consequentemente a sua ação, o que leva a um aumento do FVW, promovendo ativação das plaquetas.¹⁵
- f) Estas alterações acabam por culminar num aumento do risco trombótico, o que condiciona alterações isquémicas da placenta.^{1,15}

g) A ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ECA-2 provoca a diminuição da sua expressão o que condiciona uma disfunção do sistema RAA, com diminuição da angiotensina 1-7 e acumulo da angiotensina 2, que, por conseguinte, leva a um efeito vasoconstritor potente, com aumento da pressão sanguínea e lesão das células endoteliais, mimetizando ou piorando a disfunção endotelial e vascular da PE.^{1,6,7,12,14,20}

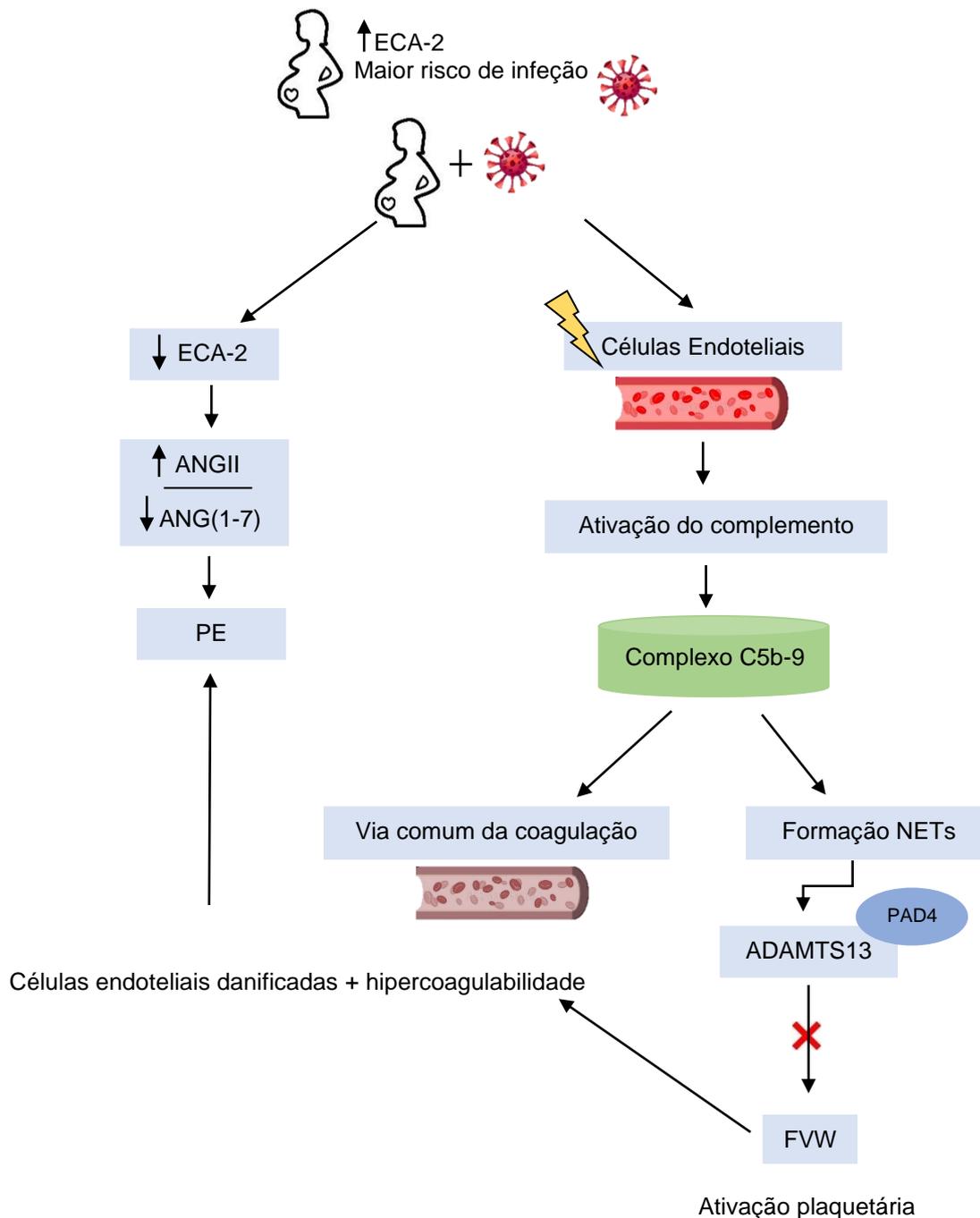


Figura 4 – Mecanismos que levam a infecção SARS-CoV-2 em grávidas a ser um fator de risco para o desenvolvimento de PE. Adaptado de Celewicz et al.¹⁵

Conclusão

A gama de artigos analisados no decorrer desta revisão permitiu assimilar a importância da diferenciação entre PE e a infecção pelo SARS-CoV-2 na gravidez.

A associação entre a PE e a COVID-19 tem sido objeto de estudo recentemente, com diversos estudos sugerindo uma ligação entre estas duas entidades. Os estudos epidemiológicos mostram um aumento da incidência da PE em grávidas infetadas com SARS-CoV-2 em comparação com aquelas não infetadas. Para além disso, demonstram que as grávidas com COVID-19 grave apresentam um risco significativamente superior de desenvolver PE em comparação com grávidas com formas mais leves da doença.

Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar esta associação, incluindo o desequilíbrio do SRAA, a disfunção endotelial e o desequilíbrio entre os fatores pró-angiogénicos e anti-angiogénicos.

Para realizar o diagnóstico diferencial entre a PE e a infecção pelo SARS-CoV-2 em grávidas os estudos sugerem utilizar os marcadores angiogénicos, nomeadamente o sFlt-1, PGIF e o UtAPI. Numa situação de PE-like associada à COVID-19, o rácio sFlt-1/PGIF e UtAPI parecem estar frequentemente normais, enquanto que na PE tanto o UtAPI como a razão sFlt-1/PGIF encontram-se elevados.

É de salientar que a síndrome PE-like desencadeada pela COVID-19 pode ser apenas uma condição transitória em que a grávida recupera após melhoria da sintomatologia, portanto a identificação correta destes casos pode melhorar os resultados obstétricos e reduzir as complicações iatrogénicas, dado que esta síndrome pode não ser por si só uma indicação para indução de parto precoce como a PE. Assim, os profissionais de saúde devem estar cientes da sua existência e gerir as gestações com suspeita de PE com cautela.

Embora já existam alguns estudos que comparam estas duas entidades, a informação científica sobre a síndrome PE-like associada à COVID-19 ainda é muito escassa e os estudos observacionais existentes apresentam ainda um reduzido número de doentes. São necessários mais estudos no futuro que avaliem coortes de doentes maiores e que permitam desenvolver estratégias para a prevenção e tratamento destes quadros, na esperança que melhores desfechos maternos e neonatais ocorram.

Agradecimentos

À Dra. Maria Inês Alves por todo o apoio, profissionalismo e espírito crítico fundamental aquando da realização deste artigo.

Ao Professor Dr. José Paulo Moura, pelo entusiasmo perante o tema e pela disponibilidade e auxílio.

À minha família, por celebrarem a meu lado todos os meus sucessos. Em especial aos meus pais, por acreditarem em mim e me terem permitido seguir este caminho que sempre ambicionei.

Por fim, a todos os meus amigos, pelo encorajamento, carinho e companheirismo.

Referências

1. González-Vanegas O, Martínez-Pérez O. SARS-CoV-2 Infection and Preeclampsia—How an Infection Can Help Us to Know More about an Obstetric Condition. *Viruses*. 2023;15(7):1564
2. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, et al. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):689-693.e1.
3. Mahajan NN, Kesarwani S, Kumbhar P, Kuppusamy P, Pophalkar M, Thamke P, et al. Increased risk of early-onset preeclampsia in pregnant women with COVID-19. *Hypertens Pregnancy*. 2023;42(1):2187630.
4. Nobrega GM, Guida JP, Novaes JM, Solda LM, Pietro L, Luz AG, et al. Role of biomarkers (sFlt-1/PIGF) in cases of COVID-19 for distinguishing preeclampsia and guiding clinical management. *Pregnancy Hypertens*. 2023;31:32–7.
5. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100760
6. Xing Y, Wang Z, Qi X, Xu Q, Pu R. Genetic liability between COVID-19 and pre-eclampsia/eclampsia: a Mendelian randomization study. *Hypertens Pregnancy*. 2023;42(1):2285757.
7. Sayad B, Afshar ZM, Mansouri F, Salimi M, Miladi R, Rahimi S, et al. Pregnancy, Preeclampsia, and COVID-19: Susceptibility and Mechanisms: A Review Study. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(2):64–69.
8. Verma S, Joshi CS, Silverstein RB, He M, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. *Med*. 2021;2(5):575-590.e5.
9. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):289.e1-289.e17.
10. Morris R, Moustafa ASZ, Kassahun-Yimer W, Novotny S, Billsby B, Abbas A, et al. COVID-19 Not Hypertension or Diabetes Increases the Risk of Preeclampsia among a High-Risk Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16631.
11. Palomo M, Youssef L, Ramos A, Torramade-Moix S, Moreno-Castaño AB, Martínez-Sánchez J, et al. Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(2):277.e1-277.e16.

12. Giardini V, Ornaghi S, Gambacorti-Passerini C, Casati M, Carrer A, Acampora E, et al. Imbalanced Angiogenesis in Pregnancies Complicated by SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2022;14(10):2207.
13. Modi NM, Afrah H, Baldeon Chavez O, Barboza Rojas MD, Lapsiwala BJ, Ahmadi Y, et al. A Narrative Review of Parameters Influencing Preeclampsia in the COVID-19 Era. *Cureus*. 2023;15(9):e45479
14. Egloff C, Roques P, Picone O. Impact of COVID-19 on pregnant women's health: Consequences in obstetrics two years after the pandemic. *J Reprod Immunol*. 2023;158:103981.
15. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, Woźniakowska-Gondek P, Krejczy K, Misiek M, et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med*. 2023;55(1)2197289.
16. Yaghoobpoor S, Fathi M, Vakili K, Tutunchian Z, Dehghani M, Bahrami A, et al. Cardiovascular Complications of COVID-19 among Pregnant Women and Their Fetuses: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(20):6194.
17. Marín R, Pujol FH, Rojas D, Sobrevia L. SARS- CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(3):166321.
18. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127:1374–1380.
19. Agostinis C, Mangogna A, Balduit A, Aghamajidi A, Ricci G, Kishore U, et al. COVID-19, Pre-Eclampsia, and Complement System. *Fron Immunol*. 2021;12:775168.
20. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):68-89.e3.
21. Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):489–490.
22. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23–32.
23. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Modern Pathology*. 2020;33(11):2092–103.

24. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111.e1-111.e14.
25. 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. *The Lancet.* 2020;395(10226):809–815.
26. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):39
27. Tossetta G, Fantone S, Delli Muti N, Balercia G, Ciavattini A, Giannubilo SR, et al. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A systematic review. *J Hypertens.* 2022;40(9):1629–1638.
28. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1019–S1034.
29. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-826.
30. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.