



## A ocorrência de pré-eclâmpsia em gestantes contaminadas pelo SARS-CoV-2: uma revisão integrativa

The occurrence of preeclampsia in pregnant women infected by SARS-CoV-2: an integrative review

La ocurrencia de preeclampsia en gestantes contaminadas por SARS-CoV-2: una revisión integradora

Laura Andrade Mendes<sup>1\*</sup>, Bruno Cezario Costa Reis<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a ocorrência de pré-eclâmpsia em gestantes contaminadas pelo vírus causador da doença Covid-19. **Métodos:** A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “covid-19”, “pre-eclâmpsia” e “pregnancy”. Os critérios de inclusão foram artigos de journal article, clinical trial, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2020 a 2022. **Resultados:** Dos artigos selecionados, foram abordadas a consequência da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, causador da Covid-19, no organismo das mulheres durante o período de gestação, sendo essas consequências a PE. Foi construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo autor, ano de publicação, número de indivíduos abordados nos estudos e porcentagem da complicação abordada de acordo com o número de pacientes avaliados. **Considerações finais:** Dessa forma, a relação do Covid-19 com a PE é revelado nos dezessete artigos avaliados, sendo relatado como 100% de incidência em gestantes.

**Palavras-chave:** COVID-19, Pré-eclâmpsia, Gravidez.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the occurrence of preeclampsia in pregnant women infected with the virus that causes the disease Covid-19. **Methods:** The methodological approach of this work proposes a compilation of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review in the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals databases. The descriptors used were “covid-19”, “pre-eclâmpsia” and “pregnancy”. Inclusion criteria were articles from journal articles, clinical trials, clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies,

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ. \*E-mail: [laurandrademendes@gmail.com](mailto:laurandrademendes@gmail.com)

cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish and between 2020 and 2022. **Results:** Of the selected articles, the consequences of infection by the SARS-CoV-2 virus, which causes Covid-19, in the body of women during the gestation period were addressed, these consequences being PE. A comparative table was constructed, which is composed by the author, year of publication, number of individuals approached in the studies and percentage of the complication addressed according to the number of patients evaluated. **Final considerations:** Thus, the relationship between Covid-19 and PE is revealed in the seventeen articles evaluated, being reported as 100% incidence in pregnant women.

**Key words:** COVID-19, Pre-eclampsia, Pregnancy.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la ocurrencia de preeclampsia en gestantes infectadas por el virus causante de la enfermedad Covid-19. **Métodos:** El enfoque metodológico de este trabajo propone una recopilación de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron “covid-19”, “preeclampsia” y “embarazo”. Los criterios de inclusión fueron artículos de revista, ensayos clínicos, ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso libre, publicados en inglés, portugués, español y entre 2020 y 2022. **Resultados:** De los artículos seleccionados, se abordaron las consecuencias de la infección por el virus SARS-CoV-2, causante de la Covid-19, en el cuerpo de la mujer durante el período de gestación, siendo estas consecuencias la EP. Se construyó una tabla comparativa compuesta por autor, año de publicación, número de individuos abordados en los estudios y porcentaje de la complicación abordada según el número de pacientes evaluados. **Consideraciones finales:** Así, la relación entre Covid-19 y EP se revela en los diecisiete artículos evaluados, siendo reportada como 100% de incidencia en gestantes.

**Palabras clave:** COVID-19, Preeclampsia, Embarazo.

---

## INTRODUÇÃO

A Pré-Eclâmpsia (PE) consiste em uma patologia hipertensiva exclusiva ao período gestacional, podendo ocorrer a partir da 20ª semana de gestação (MENDOZA M, et al., 2020). Essa é caracterizada por um quadro de hipertensão arterial sistêmica, em pacientes gestantes previamente normotensas, com a elevação da pressão arterial sistólica para valores iguais ou superiores à 140mmHg e pressão diastólica igual ou superior a 90mmHg associado à ocorrência de proteinúria ( $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ ) (ILLI B, et al., 2021).

A Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS-CoV-2), causadora da doença Covid-19, teve seu primeiro caso relatado no dia 30 de dezembro de 2019, em Wuhan na China. Devido sua virulência, ou seja, sua associação parasita-hospedeiro com capacidade de danificar tecidos e outras estruturas deste, e sua alta taxa de transmissão, a doença, que pode ser transmitida por meio de gotículas respiratórias, contato, aerossol e até mesmo transmissões fecais-orais foi caracterizada como um cenário pandêmico em 11 de março de 2020, pela Organização Mundial de Saúde (ABBAS AM, et al., 2020).

O acometimento de gestantes ainda consiste em um cenário novo que requerer estudos diversos, sendo essas um grupo de risco para a nova doença devido às alterações sofridas no seu sistema imunológico durante a gestação. A Covid-19 pode se apresentar clinicamente de forma característica com sintomas como anosmia, febre, fadiga, ageusia e tosse, sendo esses sintomas de uma infecção de via aérea superior, como também de forma assintomática (KWIATKOWSKI S, et al., 2020).

Sua forma grave é marcada por complicações que, na grande maioria, necessitam de suporte respiratório, como o uso de ventilação mecânica, por um quadro de hipóxia. Dessa forma, duas das complicações que podem ocorrer na gestação o estabelecimento de um quadro de PE (LIE RT, et al., 1998; BARTSCH E, et al, 2016).

Apesar de consistir em um cenário ainda pouco conhecido, a relação entre o desenvolvimento da PE devido à infecção das gestantes pelo vírus da covid-19 pode ser vista em diversos estudos. As complicações materno-fetais estão relacionadas às mudanças fisiológicas e imunológicas que acometem as mesmas durante a gravidez (MILNE F, et al., 2005).

Além disso, estudos relatam que a presença do vírus no organismo das mulheres altera o nível da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), estando essa relacionada ao controle da pressão arterial dentro do sistema renina angiotensina ao transformar a angiotensina I em angiotensina II, a qual causa vasoconstricção e eleva a pressão arterial (BELLAMY L, et al., 2007).

De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar a ocorrência de PE em gestantes contaminadas pelo vírus causador da doença Covid-19.

## MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “covid-19”, “pre-eclampsia” e “pregnancy” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão.

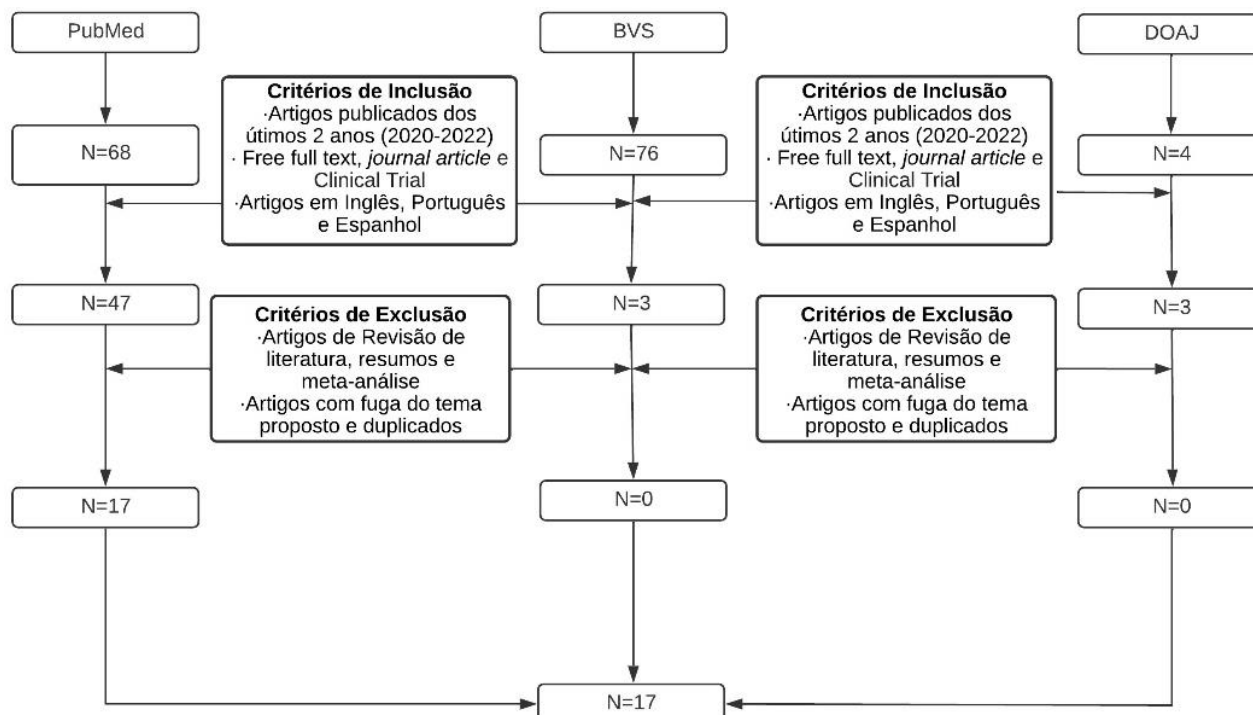
Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *journal article* e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2020 a 2022.

Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre o impacto da covid-19 durante a gestação e suas consequências.

## RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 148 artigos. Foram encontrados 68 artigos na base de dados PubMed, 76 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e quatro artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos na base de dados PubMed, um artigo no DOAJ e um artigo na BVS, sendo que um artigo foi retirado por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS e um artigo foi retirado por estar em duplicado nas plataformas DOAJ e BVS, resultando em quatro artigos dos selecionados na BVS, totalizando para análise completa 17 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Mendes LA e Reis BCC, 2022.

Dos 17 artigos selecionados, foram abordadas a consequência da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, causador da Covid-19, no organismo das mulheres durante o período de gestação, sendo essas consequências a PE. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo autor, ano de publicação, número de indivíduos abordados nos estudos e porcentagem da complicação abordada de acordo com o número de pacientes avaliados conforme apresentado no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principal complicação pelo Covid-19 em gestantes em porcentagem fornecida pelos artigos.

Autor e Ano	N	% Pré-Eclampsia por Covid-19
Ahlberg M, et al. (2020)	156	7,7%
Ahmed I, et al. (2020)	1	100%
Antoun L, et al. (2020)	23	10,5%
Azarkish F, et al. (2020)	1	0%
Benlghazi A, et al. (2021)	16	12,5%
Cruz S, et al. (2020)	1.347	40,6%
Hosier H, et al. (2020)	1	100%
Juusela A, et al. (2020)	2	50%
Mahajan N, et al. (2020)	859	7,9%
Mendoza M, et al. (2020)	42	11,9%
Pirjani R, et al. (2020)	66	2,02%
Ronnje L, et al. (2020)	1	0%
Soto-Torres E, et al. (2021)	106	19,8%
Vaezi M, et al. (2021)	24	16,6%
Verma S, et al. (2021)	5	60%
Villar J, et al. (2021)	706	1,76%
Yan J, et al. (2020)	116	4,7%

Fonte: Mendes LA e Reis BCC, 2022.

Dos dezessete artigos selecionados, todos avaliaram a ocorrência da complicação abordada e causada pela infecção de gestantes pelo vírus SARS-CoV-2, causador da Covid-19, sendo essa a PE. Da complicação revisada, a PE não se apresenta como mais frequente, ocorrendo mais vezes quando comparado. Esse dado pode ser observado em nove dos artigos avaliados.

De fato, dos 17 artigos, cinco artigos avaliaram como porcentagem em casos de gestantes infectadas maior de 40%, sendo apenas 2 artigos com 100% de casos com pré-eclâmpsia, sendo um sendo o número de indivíduos abordados apenas um, sendo relato de caso. Além disso, um artigo apenas não relatou nenhum um caso de PE, sendo também com apenas um indivíduo, ou seja, relato de caso.

## DISCUSSÃO

A síndrome inflamatória provocada pela Covid-19 e a PE compartilham mecanismos fisiopatológicos incluindo disfunção de células endoteliais e anormalidades da coagulação. Assim como a característica da PE é a disfunção endotelial, a infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez pode reproduzir a disfunção microvascular, causando endotelite (MAHAJAN N, et al., 2020).

Há pouca evidência de transmissão vertical na maioria dos casos de gestações Covid-19 positivas. O fato de a viremia ser encontrada em 1% dos pacientes sintomáticos e geralmente ser baixa e transitória pode desempenhar um papel. No entanto, é provável que outros mecanismos sejam tão ou mais importantes na proteção do feto contra a transmissão vertical (ANTOUN L, et al., 2020).

A gravidade da infecção por SARS-CoV-2 e o risco subsequente de desenvolver pré-eclâmpsia foram baseados em um grande número de pacientes grávidas com resultado positivo para SARS-CoV-2, e o perfil de risco individual de cada paciente para pré-eclâmpsia e histórico obstétrico foi calculado com base na mãe. Pacientes com Covid-19 grave têm 5 vezes mais chances de desenvolver pré-eclâmpsia do que pacientes assintomáticos. Além disso, mulheres com Covid-19 moderada ou grave tiveram um risco relativo 3,3 vezes maior de desenvolver pré-eclâmpsia do que mulheres com infecção assintomática ou leve. Notavelmente, essa estimativa de risco relativo é maior que 1 (HOSIER H, et al., 2020).

O aumento da expressão de genes associados à entrada de células da SARS-CoV-2 na placenta no primeiro trimestre da gravidez em comparação com aqueles em estágios posteriores da gravidez sugere a possibilidade de suscetibilidade diferencial. Tais dados corroboram com o presente estudo PE não se apresenta como mais frequente, ocorrendo mais vezes quando comparado. Esse dado pode ser observado em nove dos artigos avaliados (AZARKISH F, et al., 2020; PIRJANI R, et al., 2020; MENDOZA M, et al., 2020).

Vários distúrbios imitam a PE e compartilham alguns dos achados clínicos e laboratoriais de pacientes. As causas fisiopatológicas dessas condições incluem vasoespasm, ativação ou destruição plaquetária, trombose microvascular, disfunção das células endoteliais e redução da perfusão tecidual. Alguns desses distúrbios incluem hipertensão gestacional, doença renal crônica, fígado gorduroso agudo da gravidez, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, exacerbação aguda de lúpus eritematoso sistêmico, hipotireoidismo grave e sepse (AHMED I, et al., 2020).

O diagnóstico diferencial pode ser um desafio para os cuidadores devido à sobreposição de critérios diagnósticos entre eles. Além disso, alguns deles são potencialmente fatais tanto para a mãe quanto para o feto, assim, o diagnóstico preciso é importante, pois o manejo e o prognóstico dessas condições diferem amplamente. Estudos recentes mostraram que fatores angiogênicos auxiliam no diagnóstico diferencial entre PE e alguns de seus imitadores. PIGF e sFlt-1 são fatores angiogênicos relacionados à placenta altamente específicos para insuficiência placentária (RONNJE L, et al., 2020).

Na PE, a placenta não consegue invadir e remodelar adequadamente as artérias espirais uterinas maternas, levando a perfusão prejudicada e estresse oxidativo placentário. Essa condição leva ao aumento de um estado antiangiogênico com aumento da razão s-Flt-1/PIGF devido à regulação positiva de sFlt-1 e regulação negativa de PIGF. A identificação de um desequilíbrio sFlt-1/PIGF é detectável na circulação materna pelo menos 5 semanas antes do início da PE clínica (VILLAR J, et al., 2021).

Pacientes com Covid-19 com placenta acreta precoce normal devem ter valores normais de sFlt-1/PlGF apesar de proteinúria, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas ou hipertensão. Essa hipótese, no entanto, não havia sido investigada anteriormente devido ao surto muito recente da infecção por SARS-CoV-2 (VAEZI M, et al., 2021; SOTO-TORRES E, et al., 2021).

Embora estudos recentes sugiram que a infecção por SARS-CoV-2 não tenha um curso grave em mulheres grávidas, um aumento na incidência de PE foi relatado entre mulheres grávidas infectadas com SARS-CoV-2 em comparação com a população em geral. A regulação positiva de ACE2 confere efeitos protetores na lesão pulmonar aguda. No entanto, o SARS-CoV-2 desregula a expressão de ACE2 (AHLBERG M, et al., 2020).

O relatório semanal de morbimortalidade mostrou que as gestantes apresentaram maior risco de internação em comparação com as não gestantes em idade fértil, porém, não foi possível descrever se as pacientes foram internadas apenas por causa do parto e não por complicações na gravidez. Além disso, 6% das mulheres grávidas que testaram positivo para SARS-CoV-2 tiveram hospitalizações por Covid-19 separadas das internações por parto. (ANANTH CV, et al., 2013).

Dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças sugerem que pacientes grávidas têm um risco aumentado de morrer de Covid-19 e serem internadas na UTI em comparação com pacientes não grávidas. Dados recentes de gerenciamento em nível hospitalar também sugerem que pacientes com Covid-19 apresentam risco aumentado para ambos os desfechos em comparação com pacientes sem (BARTSCH E, et al., 2016).

Uma das principais formas de invasão do SARS-CoV-2 é através da ECA 2, a qual é altamente expressa na placenta. Com a ocorrência da infecção ocorre disfunção do sistema renina-angiotensina, causando aumento do nível de Angiotensina II nas vilosidades placentárias, levando a vasoconstrição e fluxo sanguíneo fetal restrito, ao estado hiperinflamatório e lesão hipóxica. Logo o mecanismo de impacto da infecção em pacientes graves por SARS-CoV-2 compartilha do mesmo mecanismo fisiopatológico com a PE, causando sinais semelhantes, mesmo na ausência de invasão trofo-blástica defeituosa, o que é corroborado pela normalização dos parâmetros com a melhora clínica da Covid-19 (CRUZ S, et al., 2020).

Em mulheres em idade reprodutiva e especialmente no segundo e terceiro trimestre de gravidez, o alto nível de estrogênios pode ser protetor, aumentando a expressão de ACE2, neutralizando a regulação negativa de ACE2 dependente de SARS-CoV-2. Estudos experimentais in vivo demonstraram que durante a gravidez, a placenta e o útero aumentam os níveis de ACE2. A ECA 2 gera o vasodilatador Ang1-7 inibindo o vasoconstritor AngII (VERMA S, et al., 2021).

Durante o terceiro trimestre de gravidez, há um aumento nos níveis plasmáticos de Ang-1-7 que são diferentes entre gestantes saudáveis e pré-eclâmpticas. Isso pode contribuir para a vasodilatação sistêmica e diminuição da pressão arterial e para outras adaptações fisiológicas que ocorrem na gravidez normal. ACE2 regula a pressão arterial e o desenvolvimento fetal (BENLGHAI A, et al., 2021; DULEY L, et al., 2006).

Relatórios anteriores registram que especialmente as infecções virais maternas contribuem para o desenvolvimento de PE induzindo uma resposta inflamatória sistemática materna. De fato, a PE induz uma resposta inflamatória exagerada levando a dano endotelial (CNOSSEN JS, et al., 2008).

Além disso, a Covid-19 grave é caracterizada por uma resposta hiperinflamatória sistêmica. As mesmas citocinas pró-inflamatórias típicas da tempestade de citocinas Covid-19 são superexpressas em células estromais mesenquimais de placentas pré-eclâmpticas. Possivelmente, a infecção intrauterina por SARS-CoV-2 pode alterar a expressão de ACE2. Essa alteração eleva os níveis de AngII na placenta, induzindo PE. Finalmente, a trombocitopenia (<100.000/mL), que caracteriza as condições pré-eclâmpticas, é um parâmetro usado para avaliar a gravidade dos pacientes com COVID-19 (YAN J, et al., 2020)

Segundo Verma S, et al. (2021) um estudo de caso no segundo trimestre relatou anormalidades na placenta, incluindo deposição de fibrina perivillosa e infiltrados inflamatórios que juntos sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 seja mais grave na placenta pré-termo. No entanto, estão descobrindo uma forte ligação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a probabilidade de pré-eclâmpsia em grupos de gestantes graves

e não graves infectados por SARS-CoV-2, mas apenas 13% descreveram apenas a pré-eclâmpsia como uma consequência (VERMA S, et al., 2021; NORTH RA, et al., 2011).

É fundamental ter uma infraestrutura de diagnóstico sólida, rápida e responsiva, não apenas para assistência imediata, mas também para impedir a propagação do vírus SARS-CoV-2. Para o diagnóstico laboratorial da Covid-19, é necessário considerar o estágio clínico da infecção em que o paciente se encontra para determinar quais exames fornecerão os melhores resultados para suporte diagnóstico, lembrando que a vacinação não afetará os resultados de testes que usam partículas de SARS-CoV-2. Considerando objetivamente os recursos laboratoriais disponíveis no momento do diagnóstico da Covid-19, podem ser utilizados testes de biologia molecular, sorológicos e detecção de antígenos, utilizando diversos métodos e plataformas (VERMA S, et al., 2021).

O diagnóstico da Covid-19 nas gestantes é de suma importância para diminuir as mortes maternas. Sendo assim, essas pacientes entram no grupo prioritário para realização de exames, como Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), a fim de confirmar a presença do SARS-CoV-2. Ressalta-se a importância de monitorar todas as gestantes com sintomas da Síndrome Gripal, mas principalmente aquelas que forem portadoras de comorbidades, com diagnóstico positivo, devido às possíveis complicações da doença. Esse monitoramento dos sintomas como febre, tosse, dor de garganta, dificuldade respiratória e sintomas gastrointestinais, podem ser feito tanto por telefone quanto presencial em domicílio e para a maior segurança, é indicado medir a saturação de oxigênio das pacientes sintomáticas (JUUSELA A, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PE e o Covid-19 são doenças multifatoriais, cuja patogênese se baseia na disfunção cardiovascular e imunológica. De fato, há relação está presente e é revelado nos dezessete artigos avaliados, sendo relatado como 100% de incidência em gestantes. Por essas razões, associação entre Covid-19 e desenvolvimento de PE pode ser possível, embora sejam necessários estudos completos para elucidar completamente os mecanismos patogênicos moleculares subjacentes, recomendando uma vigilância cuidadosa de gestantes infectadas por SARS-CoV-2 para a diminuição dos riscos e prejuízo a mãe e o feto.

## REFERÊNCIAS

1. ABBAS AM, et al. COVID-19 e pré-eclâmpsia materna: uma sinopse. *Scand J Immunol*, 2020;92(3):12918.
2. AHLBERG M, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. *JAMA*, 2020;324(17):1782-1785.
3. AHMED I, et al. Pré-eclâmpsia grave complicada por doença hepática gordurosa aguda da gravidez, síndrome HELLP e lesão renal aguda após infecção por SARS-CoV-2. *BMJ Case Rep*, 2020; 13 (8): 237-521.
4. ANANTH CV, et al. Taxas de pré-eclâmpsia nos Estados Unidos, 1980-2010: análise de idade-período-coorte. *BMJ*, 2013;347:6564.
5. ANTOUN L, et al. Maternal COVID-19 infecção, características clínicas, gravidez e resultado neonatal: Um estudo de coorte prospectivo. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2020; 252: 559–562.
6. AZARKISH F, et al. Preeclampsia and the crucial postpartum period for Covid-19 infected mothers: A case report. *Pregnancy Hypertens*, 2021;23:136-139.
7. BARTSCH E, et al. Fatores de risco clínicos para pré-eclâmpsia determinados no início da gravidez: revisão sistemática e meta-análise de grandes estudos de coorte. *BMJ*, 2016;353:1753.
8. BELLAMY L, et al. Pré-eclâmpsia e risco de doença cardiovascular e câncer na vida adulta: revisão sistemática e meta-análise. *BMJ*, 2007;335(7627):974.
9. BENLGHAI A, et al. Infection SARS-CoV-2 chez la femme enceinte; profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutifs, à propos de 16 cas: expérience de l'Hôpital Militaire Marocain COVID-19 de Benslimane. *The Pan African Medical Journal*, 2021; 38 (384) 1-9.
10. CNOSEN JS, et al. Acurácia das medidas de pressão arterial média e pressão arterial na predição de pré-eclâmpsia: revisão sistemática e metanálise. *BMJ*, 2008;336(7653):1117–1120.
11. CRUZ MS, et al. Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses*, 2021;13(5):853.
12. DULEY L, et al. Gestão da pré-eclâmpsia. *BMJ*, 2006;332(7539):463–468.
13. HOSIER H, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*, 2020;130(9):4947-4953.

14. ILLI B, et al. SARS-CoV-2, disfunção endotelial e o sistema renina-angiotensina (RAS): uma tríade potencialmente perigosa para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. *Medicina Reprodutiva*, 2021;2(2):95–106.
15. JUUSELAA, et al. Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020;2(2):100113.
16. KWIATKOWSKI S, et al. Por que não devemos parar de dar aspirina a mulheres grávidas durante a pandemia de COVID-19. *Ultrassom Obstet Gynecol*, 2020;55(6):841–843.
17. LIE RT, et al. Contribuições fetais e maternas para o risco de pré-eclâmpsia: estudo de base populacional. *BMJ*, 1998;316(7141):1343–1347
18. MAHAJAN NN, et al. Impact of SARS-CoV-2 on multiple gestation pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021;152(2):220-225.
19. MENDOZA M, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*, 2020;127(11):1374-1380.
20. MILNE F, et al. A diretriz comunitária de pré-eclâmpsia (PRECOG): como rastrear e detectar o início da pré-eclâmpsia na comunidade. *BMJ*, 2005;330(7491):576–580.
21. NORTH RA, et al. Predição de risco clínico para pré-eclâmpsia em mulheres nulíparas: desenvolvimento de modelo em coorte prospectiva internacional. *BMJ*, 2011;342:1875.
22. PIRJANI R, et al. Resultados Maternos e Neonatais no Covid-19 em gestantes infectadas: um estudo de coorte. *J Travel Med*, 2020;27(7): 158.
23. RONNJE L, 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.
24. SOTO-TORRES E, et al. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021;58(1):111-120.
25. VAEZI M, et al. Características, dados clínicos e laboratoriais e resultados de mulheres grávidas com infecção confirmada por SARS-CoV-2 admitidas na maternidade de referência terciária Al-Zahra no Irã: uma série de casos de 24 pacientes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021; 21 (1): 378-380.
26. VERMA S, et al. 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.
27. VILLAR J, et al. Morbidade e mortalidade materna e neonatal entre mulheres grávidas com e sem infecção por COVID-19: o estudo de coorte multinacional INTERCOVID. *JAMA Pediatr*, 2021; 175 (8): 817–826.
28. YAN J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020;223(1),111:1–111.