

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra binomului
mamă-făt*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. PLEȘ LIANA

Student-doctorand:

BOBEI TINA-IOANA

2024

Cuprins

Introducere	3
I. PARTEA GENERALĂ	4
1. SARS-CoV-2 în populația generală	4
1.1. Simptomatologie.....	4
1.2. Diagnostic.....	4
1.3. Management și tratament.....	4
1.4. Vaccinare	5
2. SARS-CoV-2 în sarcină	5
2.1. Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra binomului mamă-făt.	5
2.2. Impactul SARS-CoV-2 asupra mamei.....	6
2.3. Impactul SARS-CoV-2 asupra fătului.....	6
2.4. Infecția cu SARS-CoV-2 și transmiterea verticală.....	6
2.5. Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra placentei.....	7
2.6. Vaccinarea împotriva SARS-CoV-2 în sarcină.....	7
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	7
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	7
4. Metodologia generală a cercetării	8
5. Studiul I: “Impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra nașterii premature- experiența unui centru exclusiv COVID”	10
5.1. Introducere.....	10
5.2. Material și metodă	10
5.3. Rezultate.....	10
5.4. Discuții	12
5.5. Concluzii.....	12
6. Studiul II: “Placenta, martor cheie al infecției cu SARS-CoV-2 în nașterile premature”	13
6.1. Introducere.....	13
6.2. Material și metodă.....	13
6.3. Rezultate.....	14

6.4. Discuții.....	15
6.5. Concluzii	15
7. Studiul III: “Povara financiară reprezentată de gravidele cu SARS-CoV-2 într-o maternitate terțiară exclusivă COVID-19”.....	16
7.1. Introducere.....	16
7.2. Material și metodă.....	16
7.3. Rezultate.....	17
7.4. Discuții.....	18
7.5. Concluzii.....	19
8. Concluzii și contribuții personale.....	20
Bibliografie.....	25
Lista cu lucrări științifice publicate.....	30

Introducere

SARS-CoV-2 a fost raportat pentru prima oară în decembrie 2019 într-o provincie din China, iar în ianuarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat epidemia de SARS-CoV-2 o urgență de sănătate publică de interes internațional. În decurs de două luni, OMS a stabilit că infecția cu SARS-CoV-2 este o pandemie, reflectând răspândirea sa la nivel mondial.

Infecția cu SARS-CoV-2 expune binomul mamă-făt la un risc crescut de complicații din cauza modificărilor fiziologice, cum ar fi imunitatea mediată de celule, imaturitatea sistemului imunitar adaptativ și dereglarea citokinelor.

Organismul gravidelor suferă modificări imunologice asociate sarcinii, ceea ce duce la creșterea susceptibilității și severității anumitor boli infecțioase. În același timp, riscul de naștere înainte de termen poate fi crescut de infecții cronice sau acute, aproximativ jumătate dintre nașterile premature survenind ca rezultat al unui proces inflamator.

Diferite studii au investigat deja impactul pandemiei asupra evoluției sarcinii, dar există încă multă incertitudine în ceea ce privește acest subiect, deoarece rezultatele diferă în mare măsură.

Toate datele și faptul că am fost medic în cadrul unei maternități care a oferit îngrijiri exclusiv gravidelor SARS-CoV-2 pozitive, au dus la crearea mai multor studii cu scopul de a demonstra impactul acestei pandemii asupra gravidelor și asupra fătului, dar demnă de luat în seamă este și povara financiară adusă asupra unui astfel de spital.

Această lucrare își propune să prezinte principalele complicații materne și fetale în decursul sarcinii și o strategie de management pentru femeile gravide infectate cu SARS-Cov-2 și diagnosticate în timpul sarcinii, care ar putea să dezvolte complicații ale mamei sau fătului.

Principalele obiective ale tezei sunt reprezentate de analiza datelor epidemiologice ale pacienților pozitive pentru SARS-CoV-2, încadrarea fiecărui caz într-un grad de severitate a bolii pentru stabilirea unei conduite terapeutice, studierea datelor epidemiologice prin intermediul complicațiilor materno-fetale, stabilirea unor legături între COVID-19 și complicațiile obstetricale și analiza costurilor unei astfel de pandemii asupra unui spital în care s-au tratat exclusiv pacienți infectate cu SARS-CoV-2.

I. PARTE GENERALĂ

1. SARS-CoV-2 în populația generală

Virusul a fost denumit SARS-CoV-2 (sindromul respirator acut sever produs de coronavirusul 2), iar boala pe care a provocat-o coronavirus 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 este un betacoronavirus cu ARN care infectează oamenii prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), un receptor de pe membrana celulelor epiteliale [1],[2]. Se consideră că principala cale de transmitere a SARS-CoV-2 constă în secrețiile respiratorii [3].

1.1 Simptomatologie

Posibilitatea infecției cu SARS-CoV-2 trebuie luată în considerare la orice persoană cu febră și/sau simptome respiratorii nou apărute. Deși tusea și dispneea sunt considerate ca fiind elementele clasice ale COVID-19, alte simptome respiratorii, precum odinofagia, rinoreea și congestia nazală, sunt raportate frecvent ca fiind singurele simptome indicatoare pentru COVID-19. Alte manifestări clinice frecvent întâlnite include anosmia, ageuzia, mialgiile, diareea [4].

1.2 Diagnostic

Pentru a pune diagnosticul de infecție cu SARS-CoV-2 este necesar un test viral: fie un test de antigen, fie un test de amplificare a acidului nucleic (NAAT), cel mai frecvent folosit fiind RT-PCR, un test de reacție în lanț a polimerazei de transcripție inversă. NAAT este de preferat datorită sensibilității superioare [5],[6],[7], dar testele antigenice sunt mai accesibile, oferă rezultate mai rapide decât NAAT [8],[9],[10], acestea reprezentând o alternativă bună, atât timp cât subiecții iau în calcul necesitatea repetării testului pentru a optimiza sensibilitatea.

1.3 Management și tratament

Managementul ambulatoriu este adecvat pentru majoritatea pacienților cu COVID-19.

Pentru a evalua prognosticul bolii și pentru a identifica o eventuală disfuncție de organ este necesară verificarea următorilor parametri hematologici : hemograma cu numărul total de limfocite, panel metabolic de bază, panel hepatic, proteina C reactivă (PCR), lactat dehidrogenaza (LDH), timp de protrombină (PT), timp de tromboplastina parțială (APTT), fibrinogen, D-dimeri. De asemenea se face verificarea radiologică toracică prin radiografie sau prin examen computer tomograf (CT) [11].

Pentru pacienții cu COVID-19 documentat, nu se administrează în mod obișnuit tratament empiric pentru pneumonia bacteriană, dar acesta poate fi luat în calcul pentru pneumonia

dobândită în comunitate. Procalcitonina poate fi un marker sugestiv pentru o pneumonie bacteriană, deși a fost descrisă ca fiind ridicată în COVID-19 [12],[13],[14],[15].

Trebuie făcută profilaxia trombembolismului venos pentru toți pacienții spitalizați cu COVID-19. Intensitatea dozei se bazează pe o evaluare individualizată a riscului trombotic și hemoragic [16],[17],[18]. Pentru pacienții cu factori de risc pentru boală severă care au fost internați pentru COVID-19 este indicat tratamentul antiviral cu Remdesivir [19],[20],[21].

Pentru pacienții care nu au nevoie de oxigen și care nu au factori de risc pentru progresia spre boala severă, se recomandă tratament simptomatic.

Oxigenarea suplimentară cu un sistem cu debit redus prin intermediul unor canule nazale este, în general, suficientă [22],[23]. Opțiunile pentru pacienții care au nevoie de un suport mai avansat decât oxigenul cu debit redus, dar care nu necesită încă intubare, includ ventilația non-invazivă (VNI, inclusiv ventilația pozitivă continuă a căilor respiratorii și ventilația pozitivă a căilor respiratorii cu două niveluri) și oxigenul cu flux ridicat prin canule nazale (HFNC) [24],[25].

1.4 Vaccinare

Vaccinurile de prevenire a infecției cu SARS-CoV-2 sunt considerate cea mai promițătoare abordare pentru limitarea pandemiei COVID-19. Mai multe vaccinuri COVID-19 sunt disponibile la nivel mondial.

Vaccinarea pare să stimuleze și mai mult nivelurile de anticorpi și răspunsurile mediate de celule la cei cu infecție anterioară și probabil că îmbunătățește durabilitatea și amploarea protecției [26],[27],[28].

2. SARS-CoV-2 în sarcină

2.1 Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra binomului mamă-făt

Având în vedere modificările cardiovasculare, pulmonare, hormonale și imunologice asociate cu sarcina, se consideră că femeile însărcinate prezintă un risc mai mare în timpul pandemiei [1],[2],[3],[29],[30],[31],[32]. În mod specific, fluctuațiile hormonale și prevalența unui mediu imunologic mediat de celulele Th2 sporesc susceptibilitatea femeilor însărcinate la infecții, în timp ce necesarul mărit de oxigen al gravidei, împreună cu scăderea capacității pulmonare din cauza diafragmului ridicat, reduce toleranța femeilor la hipoxie și dispnee. Astfel, infecția femeilor gravide cu SARS-CoV-2 a fost asociată cu o morbiditate mai severă care afectează atât mama, cât și fătul [33],[34],[35],[36].

2.2 Impactul SARS-CoV-2 asupra mamei

După cum s-a menționat mai sus, COVID-19 este o boală infecțioasă foarte gravă, în special în rândul femeilor însărcinate, care sunt considerate un grup cu risc sporit, deoarece există întotdeauna posibilitatea de a dezvolta toate simptomele de mai sus, împreună cu complicații. ARDS (sindromul de detresă respiratorie acută) este cea mai frecventă și cea mai gravă complicație, urmată de sepsis și șoc septic, leziuni renale acute și leziuni cardiace acute [37]. În plus, femeile gravide infectate au o probabilitate mai mare de a fi internate într-o unitate de terapie intensivă decât femeile gravide care nu sunt bolnave [4] cu un risc de deces în cazul deteriorării stării materne [4],[38],[39]. Unele studii au raportat, de asemenea, mai multe alte complicații ale sarcinii, precum preeclampsia, diabetul gestațional, tulburările hipertensive, hipotiroidismul și anemia, dar nu s-a putut ajunge la o concluzie certă în coordonare cu COVID-19 [1],[3],[30],[40],[41],[42],[43].

2.3 Impactul SARS-CoV-2 asupra fătului

Infecția cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii poate afecta, totodată, fătul în mod direct. În primul rând, au fost declarate cazuri de avorturi spontane și decese perinatale. Nașterile premature care sunt în mare parte iatrogene par să fie de două până la trei ori mai frecvente decât nașterile de fond la femeile cu COVID-19 simptomatic [44]. Analiza lui Capobianco a remarcat faptul că nașterile premature au apărut în aproape toate studiile, cu un procent mediu de 23% dintre cazuri [30]. Alte câteva studii au confirmat că rata nașterilor premature în rândul gravidelor infectate cu SARS-CoV-2 a variat între 25 și 44% [45],[46],[47],[48],[49].

2.4 Momentul și calea nașterii

Trebuie remarcat faptul că COVID-19 nu afectează în mod negativ majoritatea sarcinilor. Pentru a preveni mortalitatea fetală și, eventual, pentru a îmbunătăți funcția cardiopulmonară maternă, nașterea controlată prin operație cezariană este indicată atunci când starea respiratorie este prea critică pentru a fi gestionată, în special după 28 de săptămâni de gestație. Printre motive se numără dispneea și hipoxia maternă, suferința fetală sau preocupările legate de transmiterea perinatală [42],[43],[50].

2.5 Infecția cu SARS-CoV-2 și transmiterea verticală

În ciuda ratei ridicate de nașteri prin operație cezariană, nașterea vaginală ar trebui preferată atunci când este posibil, ținând cont de faptul că majoritatea rezultatelor nu par să dovedească transmiterea verticală [1],[51],[52].

2.6 Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra placentei

Termenul de placentită SARS-CoV-2 este utilizat pentru a defini coexistența a trei elemente microscopice: intervilozita histiocitară cronică, depozitele mari de fibrină și necroza trofoblastului, care au fost asociate cu moartea perinatală după infecția cu SARS-CoV-2 maternă, chiar și la feții și nou-născuții neinfecțați [53].

2.7 Vaccinarea împotriva SARS-CoV-2 în sarcină

Vaccinarea femeilor gravide reduce creșterea morbidității materne și fetale asociate cu COVID-19 [28]; prin urmare, toate femeile gravide ar trebui vaccinate în paralel cu restul populației, în funcție de grupa de vârstă și de comorbiditățile lor. Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (RCOG), Societatea pentru Medicină Materno-Fetală și Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) recomandă cu toții vaccinarea tuturor femeilor însărcinate [54],[55].

II.CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiective generale

Ipoteza de lucru

Aceasta lucrare de cercetare a fost realizată pentru a investiga impactul complex al infecției cu SARS-CoV-2 asupra binomului mamă-făt, cu accent pe riscul crescut de naștere prematură, pe efectul produs de acest virus asupra placentei împreună cu toate consecințele determinate de afectarea acesteia precum restricția de creștere intrauterină, hipoxia fetală antepartum și intrapartum, avortul și chiar decesul fetal in utero , dar și pe implicațiile financiare pe care cei 2 ani de pandemie le-a avut asupra centrelor exclusiv COVID, o situație unică în România, în care a fost încadrată și Maternitatea Bucur.

Ipoteza de lucru presupune că infecția cu SARS-CoV-2 crește riscul de naștere prematură indusă medical din cauza complicațiilor care afectează starea maternă și fetală, conduce la modificări histopatologice specifice ale placentei care contribuie la nașterea prematură și la alte complucații ale sarcinii și impune costuri semnificative pentru centrele dedicate exclusiv acestor cazuri, ridicând întrebarea dacă dedicarea unor unități sanitare în tratarea exclusivă a pacienților/pacientelor cu altă patologie dar asociată cu infecția SARS-CoV-2 este justificată sub raportul cost/beneficii.

Obiective generale

1. Investigarea factorilor clinici și paraclinici la gravidele COVID-19 pozitive, care pot determina nașterea prematură prin:

➤ Analiza frecvenței și cauzelor nașterilor premature la femeile gravide infectate cu SARS-CoV-2 în comparație cu gravidele neinfectate.

➤ Determinarea proceselor decizionale implicate în optarea pentru nașterea prematură în aceste cazuri.

2. Evaluarea impactului infecției cu SARS-CoV-2 asupra placentei prin:

➤ Examinarea histopatologică a placentei în cazul sarcinilor COVID-19 pozitive.

➤ Evaluarea relației dintre modificările placentare și complicațiile provocate în timpul sarcinii, în special nașterea prematură.

3. Evaluarea impactului economic asupra unui centru terțiar exclusiv COVID-19

➤ Estimarea costurilor suplimentare suportate de un centru de asistență medicală dedicat exclusiv gestionării pacientelor gravide COVID-19 pozitive.

➤ Compararea acestor costuri cu cele pentru îngrijirea pacientelor gravide neinfectate cu SARS-CoV-2.

4. Metodologia cercetării

Colectarea datelor pentru această lucrare de cercetare s-a desfășurat pe perioada 19 martie 2020- 12 martie 2022. Cercetarea a avut ca scop principal evaluarea impactului infecției cu virusul SARS-CoV-2 asupra binomului mamă-făt din punct de vedere clinic, paraclinic, dar și economic.

Pacientele au fost recrutate de la Maternitatea Bucur, Spitalul Sf. Ioan, București.

La data de 19 martie 2020, în urma unei decizii a Ministerului Sănătății, aceasta a fost desemnată ca maternitate terțiară COVID-19. Astfel, Maternitatea Bucur a tratat exclusiv pacientele cu probleme obstetricale sau ginecologice pozitive pentru SARS-CoV-2.

Departamentul nostru de obstetrică se ocupă, de regulă, de aproximativ 2000-2200 de nașteri pe an. În perioada în care Maternitatea Bucur a tratat exclusiv paciente COVID-19, s-au înregistrat peste 2 400 de evaluări în departamentul de urgență și a fost acordată asistența a 635 de nașteri pentru pacientele COVID-19. Maternitatea Bucur a avut protocoale specifice în timpul pandemiei cu privire la internarea și externarea pacientelor. În perioada 19 martie 2020 - 12 martie 2022, Maternitatea Bucur a admis exclusiv paciente COVID-19, cu excepția

perioadei 1 iulie 2021 - 1 octombrie 2021, când au fost spitalizate atât paciente COVID-19, cât și non-COVID-19, pe baza directivelor Ministerului Sănătății.

Din punctul de vedere al metodologiei, studiile au fost de tip prospectiv de cohortă, realizate în comparație cu paciente gravide neinfectate.

Toate datele au fost extrase din dosarul electronic al pacientelor, din foile de observație și din condicile de naștere și operatorii redactate în această perioadă.

Astfel au fost realizate 3 studii pentru evaluarea impactului COVID-19 în sarcină, respectiv:

- **Studiul I**- în care au fost incluse 286 paciente COVID-19 și 124 paciente non-COVID-19 pentru a analiza impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra nașterii premature

- **Studiul II**- în care au fost selectate 78 paciente infectate cu SARS-CoV-2 care au născut prematur și 78 paciente neinfectate pentru a evalua influența virusului SARS-CoV- 2 asupra placentei în nașterile înainte de termen.

- **Studiul III**- format dintr-un lot cu 422 paciente pozitive pentru SARS-CoV-2 și unul martor format din 174 paciente non-COVID-19 pentru a analiza impactul financiar al pandemiei pentru un centru în care s-au îngrijit exclusiv gravide COVID-19 pozitive.

Toate pacientele incluse în studii au semnat consimțămintele pentru actele medicale și pentru participarea la învățământul medical.

Înainte de cercetare, protocolul de studiu a fost aprobat de către „Comitetul de Etică” al „Spitalului Clinic de Urgență Sfântul Ioan” nr. 30386/16.12.2021.

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul IBM SPSS Statistics 21, fiind considerate semnificative statistic valorile $p \leq 0.05$.

5. Impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra nașterii premature-experiența unui centru exclusiv COVID

5.1. Introducere

Impactul matern și perinatal al pandemiei COVID-19 a făcut deja obiectul a numeroase publicații și metaanalize. Femeile gravide prezintă un risc crescut de a dezvolta forme severe sau critice de boală cu SARS-CoV-2 [56]. Deși majoritatea cazurilor sunt asimptomatice sau ușoare, datele indică un risc crescut de complicații, inclusiv de deces, comparativ cu femeile care nu sunt gravide [44]. Studiile indică o frecvență crescută a complicațiilor asociate sarcinii, inclusiv prematuritatea, preeclampsia și moartea fetală in utero [57].

Scopul acestui studiu a fost de a evalua legătura dintre infecția cu SARS-CoV-2 și nașterea prematură într-un centru terțiar.

5.2. Material și metode

Obiectivul studiului a fost acela de a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra nașterilor premature, într-un centru terțiar exclusiv COVID.

S-a realizat un studiu prospectiv în care a fost comparată evoluția sarcinii la paciente gravide pozitive pentru infecția cu SARS-CoV-2 față de un eșantion similar de gravide neinfectate. Pacientele incluse în cele două loturi au fost recrutate de la Maternitatea Bucur, Spitalul Sf. Ioan, București. În cadrul studiului, pacientele pentru lotul de studiu, cât și pentru lotul martor au fost selectate în intervalul 03.06.2021 - 17.03.2022, după semnarea consimțământului informat. **Criteriile de includere** au fost următoarele: paciente cu vârsta peste 18 ani, femei gravide cu un test RT-PCR sau un test antigen pozitiv pentru SARS-CoV-2, vârsta gestațională între 24 și 41 de săptămâni, sarcină unică, spitalizare pentru o perioadă minimă de 24 de ore, naștere în unitatea noastră. **Criteriile de excludere** pentru ambele grupuri au inclus: refuzul de a participa la studiu, pacientele minore, naștere prematură în antecedente, sarcină multiplă, gravidele internate pentru afecțiuni obstetricale care nu au născut în clinica noastră, pacientele externate înainte de 24 de ore.

5.3. Rezultate

După aplicarea criteriilor de includere și de excludere studiul a inclus 410 de paciente gravide, împărțite în două grupuri: un grup format din 286 de paciente COVID, respectiv un grup de control format din 124 de paciente non-COVID.

Tabel 5.1: Caracteristicile pacientelor din lot

Caracteristici materne	COVID-19 (n=286)	Non-COVID-19 (n=124)
Vârsta maternă (ani, %)	18 – 30 - 49.22%	18 – 30 – 45.16%
	31 – 40 - 47.67%	31 – 40 – 46.77%
	Peste 40 - 3.10%	Peste 40 – 8.06%
Gesta (nr. - %)	1 – 40.56%	1 – 33.06%
	2 – 30.42%	2 – 31.45%
	≥3 – 29.02%	≥3 – 35.48%
Para (nr. - %)	1 – 53.85%	1 – 41.94%
	2 – 36.36%	2 – 35.48%
	≥3 – 9.79%	≥3 – 22.58%
VG (săpt. - %)	<28 săpt. – 2.63%	<28 săpt. – 11.54%
	28 – 31 săpt. – 7.89%	28 – 31 săpt. – 15.38%
	32 – 36 săpt. – 89.47%	32 – 36 săpt. – 73.08%
Naștere (%)	Spontană – 14.69%	Spontană – 41.13%
	Cezariană – 85.31%	Cezariană – 58.87%

În cazul **pacientelor COVID care au născut prematur**, indicația de cezariană a fost dată datorită: hipertoniiei – 2.86% din cazuri, prezentației anormale – 14.29%, suferinței fetale – 20%(n=7), uterului cicatriceal – 8.57%, degradarea stării materne (n=11)– 31.43%, din alte motive – 22.86%(n=8), iar în cazul **pacientelor non-COVID care au născut prematur**, indicația de cezariană a fost dată datorită: prezentației anormale – 21.05% din cazuri, suferinței fetale – 26.32%, uterului cicatriceal – 21.58%, din alte motive – 31.58%. La gravidele cu COVID formă severă: 81.25% dintre NN au fost externați din maternitate cu o evoluție favorabilă, însă 12.50% au necesitat transfer către o altă unitate spitalicească, respectiv 6.25% au decedat, iar la gravidele cu COVID formă ușoară/moderată: 99.25% dintre NN au fost externați din maternitate cu o evoluție favorabilă, însă 0.38% au necesitat transfer către o altă unitate spitalicească, respectiv 0.38% au decedat. Atât în general, cât și în cazul nașterilor premature, severitatea simptomelor COVID a fost asociată cu nașterea la o vârstă gestațională mai mică. Pacientele simptomatice au născut în 88.64% din cazuri prin cezariană (n=78), respectiv în 11.36% din cazuri spontan (n=10), iar pacientele asimptomatice au născut în 83.84%

din cazuri prin cezariană (n=166), respectiv în 16.16% din cazuri spontan (n=32). 93.75% dintre cazurile severe au născut prin cezariană (n=15), și doar 6.25% spontan (n=10), iar 84.81% dintre cazurile ușoare și moderate au născut prin cezariană (n=229), respectiv 15.19% spontan (n=41). Se observă o asociere semnificativă statistic între severitatea COVID și nașterea prematură, $\chi^2=45.251$, $p\leq 0.001$. Există o asociere semnificativă statistic între nivelul leucocitelor și nașterea prematură, $\chi^2=7.580$, $p=0.023$. Aplicarea unui test Mann Whitney U a indicat că gravidele care au născut prematur prezentau niveluri semnificativ mai crescute ale PCR (U=1670.00, Z=-3.504, $p\leq 0.001$). Gravidele care au născut prematur prezentau niveluri semnificativ mai crescute ale procalcitoninei (U=177.500, Z=-2.914, $p=0.004$).

5.4. Discuții

Am putut observa o creștere semnificativă a ratei nașterilor prin operație cezariană în lotul COVID-19 (85.31%) față de lotul martor (41.13%), rezultat descoperit și într-o meta-analiza a lui Smith et al. [58], iar în rândul nașterilor premature o incidență de 84.21% față de 73.08% în lotul negativ. Se poate spune astfel ca pacientele infectate cu SARS-CoV-2 prezintă un risc crescut de naștere prematură prin creșterea numărului de nașteri iatrogene, rezultat observat și Bahado et al. în meta-analiza din 2022 [59].

Studiul nostru demonstrează încă o dată că atât în cazul tuturor nașterilor, cât și în cazul nașterilor premature, severitatea simptomatologiei a determinat nașterea la vârste gestaționale mai mici ($p\leq 0.001$). Un mecanism potențial care ar putea explica evoluția nefavorabilă a infecțiilor cu SARS-CoV-2 la o vârstă gestațională mai mică este creșterea nivelului enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) în placentă la o vârstă incipientă a gestației [60].

5.5. Concluzii

În studiul nostru, procentul general al nașterilor premature nu a crescut semnificativ în rândul femeilor gravide pozitive la SARS-CoV-2 comparativ cu pacientele neinfectate. Cu toate acestea, a existat o creștere notabilă a incidenței nașterilor prin operație cezariană, în special a nașterilor premature prin operație cezariană, adesea efectuate pentru a îmbunătăți evoluția maternă și fetală în contextul COVID-19. Severitatea simptomelor a fost corelată cu o probabilitate mai mare de naștere prematură prin operație cezariană, efectuată pentru a gestiona complicațiile și a reduce riscurile asociate infecției. Formele moderat-severe de COVID-19 au fost asociate cu nașterea la o vârstă gestațională mai mică. Femeile gravide cu COVID-19 care au născut prematur au prezentat niveluri mai ridicate de markeri inflamatori, în special numărul

de leucocite și neutrofile, comparativ cu cele care au fost negative pentru COVID-19, iar nivelurile de proteină C-reactivă (PCR) și procalcitonină au fost semnificativ crescute la pacientele COVID-19 pozitive care au născut prematur, sugerând că acești markeri biologici ar putea servi ca indicatori ai severității infecției și ai stării inflamatorii în acest grup.

Datele furnizate de studiul nostru conduc la concluzia că infecția cu SARS-CoV-2 este un factor de risc pentru nașterea prematură prin implicațiile ei clinice, însă nu a determinat o incidență mai mare a nașterii premature decât în cazurile negative pentru infecție. Severitatea și simptomatologia COVID-19 sunt însă factori determinanți ai creșterii riscului de prematuritate în special prin determinarea nașterii iatrogene prin operație cezariană pentru îmbunătățirea evoluției pacientelor pozitive.

6. Placenta, martor cheie al infecției cu SARS-CoV-2 în nașterile premature

6.1. Introducere

S-a constatat că SARS-CoV-2 se leagă prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE2) de membrana celulară a celulelor gazdă țintă [61]. ACE2 este exprimată în majoritatea organelor, inclusiv în placenta, în sincitiotrophoblast, citotrofoblast, celule stromale deciduale, celule musculare netede endoteliale, celule vasculare și celule perivasculare deciduale [62]. Coexprimarea receptorilor ACE2 și TMPRSS2 în placenta poate crește vulnerabilitatea placentei și a fătului la infecția cu SARS-CoV-2 [63].

Scopul acestui studiu a fost acela de a identifica modificările histopatologice placentare în cazul nașterilor premature și impactul acestora asupra nașterii premature în cazul sarcinilor cu infecție SARS-CoV-2.

6.2. Material și metode

Obiectivul studiului a fost acela de a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra placentei pornind de la ipoteza că aceasta este un situs de cantonare a virusului, dar și de barieră în transmiterea către făt. Cu toate acestea modificările histopatologice placentare determinate de acest virus au consecințe asupra evoluției sarcinilor și asupra fătului fiind implicate inclusiv în inducerea nașterilor premature la aceste gravide.

S-a realizat un studiu prospectiv în care au fost comparate aspectele histopatologice ale placentelor și evoluția sarcinii la gravide pozitive pentru infecția cu SARS-CoV-2 și gravide

neinfectate. Recrutarea pacientelor COVID-19 pozitive a fost făcută în cadrul maternității Bucur, centru terțiar exclusiv COVID, în perioada 20.03.2020- 20.03.2022, după semnarea consimțământului informat, iar cazurile pentru grupul martor au fost extrase din perioada 19.03.2018-19.03.2020 . **Criteriile de includere** în studiu au fost: vârsta gestațională între 24 și 36 săptămâni complete, atestarea statusului de infecție în cursul sarcinii prin test RT-PCR sau Ag rapid SARS-CoV-2 pozitiv, examen histopatologic macro- și microscopic al placentei disponibil. **Criteriile de excludere** au fost reprezentate de: refuzul oricărui tip de investigație sau tratament, documentarea de malformații congenitale care pot influența evoluția sarcinii, naștere prematură în antecedente, pentru a elimina posibilele bias-uri determinate de factorii de risc din istoric.

6.3. Rezultate

În urma aplicării criteriilor de includere și a celor de excludere , studiul a cuprins 2 loturi de studiu formate din paciente COVID și paciente non-COVID, alcătuite dintr-un număr total de 156 de paciente, respectiv 78 paciente COVID-19 pozitive care au născut prematur și 78 paciente non-COVID-19 care au născut prematur. Cele două grupuri de paciente au fost similare din punct de vedere al vârstei. ($p=0.130$). Între pacientele COVID 79.49%, aveau o vârstă gestațională de 32-36 săptămâni ($n=62$), 12.82% dintre acestea o VG de 28-31 săptămâni ($n=10$), respectiv 7.69% o VG mai mică de 28 săptămâni ($n=6$). S-a observat că există o asociere semnificativă statistic, prin aplicarea testului Chi-pătrat, între infectarea cu COVID și infarctizare, $\chi^2=8.690$, $p=0.003$ și că legătura dintre cele două variabile este una directă și moderată ca intensitate ($p=0.003$). Au prezentat depuneri fibrinoide 58.97% dintre placentele gravidelor COVID ($n=46$), respectiv 46.15% dintre gravidele non-COVID ($n=36$). S-a observat o incidență semnificativ mai crescută a arteriopatiei deciduale în rândul gravidelor COVID, fiind întâlnită la 2 din 3 gravide COVID (66.67%, $n=52$), respectiv la mai puțin de 1 din 4 gravide non-COVID (23.08%, $n=26$). S-a observat că există o asociere semnificativă statistic între necesitatea oxigenoterapiei și prezența arteriopatiei deciduale ($\chi^2=5.850$, $p=0.016$). S-a constatat prezența trombilor interviloși la 53.85% dintre gravidele COVID , respectiv 38.46% dintre gravidele non-COVID. S-a observat o incidență semnificativ mai crescută a infiltratului inflamator în rândul placentelor gravidelor COVID pozitive. Astfel, 69.23% dintre acestea au prezentat infiltrat inflamator, în timp ce dintre gravidele negative, 46.15% au prezentat infiltrat inflamator. Au prezentat corangioză 17.95% dintre placentele gravidelor COVID , respectiv

10.26% dintre placentele gravidelor non-COVID. Au prezentat maturare vilozitară 23.08% dintre placentele gravidelor COVID, respectiv 28.21% dintre cele ale gravidelor non-COVID. 74.36% dintre gravidele COVID-19 au prezentat modificări placentare sugestive pentru malperfuzie vasculară maternă (MVM).

6.4. Discuții

În timpul pandemiei, în urma unor serii de studii de caz, a fost raportată o triadă de modificări histopatologice placentare denumită placentita SARS-CoV-2 [64],[65]. Triada include necroza trofoblastului, infiltrate inflamatorii interviloase și depuneri fibrinoide [66].

Obiectivul acestui studiu a fost de a identifica dacă există modificări histopatologice placentare specifice infecției cu SARS-CoV-2 în cazul nașterilor premature sau mai bine spus modificări placentare care au determinat nașterea înainte de termen.

Conform studiului peste 50% dintre placentele au avut greutatea \leq percentila 10 (hipoplazie placentară), placentele au avut suprafețe semnificative de infarctizare în 64.1% din cazurile COVID, arteriopatie deciduală în 66.67% din cazuri, infiltrat inflamator în 69.23% din cazuri, depuneri fibrinoide în 58.99% din cazuri și chorangioză în aproximativ 18% din cazuri, toate găsindu-se în proporții moderat și semnificativ mai mari decât în cazurile non-COVID. La gravidele COVID cu saturație scăzută de oxigen și care au avut nevoie de suplimentarea necesarului prin oxigenoterapie sau intubare, aceste leziuni s-au asociat semnificativ statistic [67].

6.5. Concluzii

Acest studiu raportează o serie de leziuni precum infarctizările, arteriopatia deciduală, depuneri de fibrinoid, infiltrat inflamator, corangioză, leziuni de tip MVM, dar și apariția trombilor interviloși care este o leziune de tip MVM, drept cauză posibilă a nașterii premature.

Placentele din sarcinile pozitive pentru COVID-19, în special cele din formele moderate și severe de boală care au necesitat oxigenoterapie sau intubație, au avut greutate semnificativ mai mici în comparație cu cele din cazurile COVID-19 negative. A existat o incidență mai mare de infarct placentare, în special la vârste gestaționale mai mici și în cazurile severe de COVID-19 asociate cu depozitele fibrinoide, indicând un risc crescut de insuficiență placentară și de compromitere a oxigenării fetale. Femeile gravide cu COVID-19, în special cele cu boală severă, au prezentat modificări ale placentei, precum arteriopatia deciduală și trombi interviloși, sugerând un impact negativ al COVID-19 asupra interfeței materno-fetale care ar putea

contribui la evoluția nefavorabilă a sarcinii. Corangioza a fost constatată predominant în cazurile severe de COVID-19. Această afecțiune reflectă un răspuns adaptativ la hipoxie sau la alți factori stresori care afectează funcția placentară. O proporție semnificativă de gravide infectate cu SARS-CoV-2 au avut modificări placentare compatibile cu malperfuzia vasculară maternă, subliniind potențialul acestui virus de a exacerba condițiile care duc la hipoxie placentară și la afectarea aportului de nutrienți la făt. Anomaliile placentare observate, contribuie probabil la incidența crescută a nașterii premature în sarcinile COVID-19 pozitive prin compromiterea funcției placentare, determinând astfel nașterea iatrogenă pentru bunăstarea fătului.

Pe parcursul pandemiei COVID-19 s-au efectuat multiple studii care au demonstrat impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra sarcinii, multe dintre complicațiile specifice fiind determinate de modificările placentare. Au fost raportate leziuni specifice malperfuziei vasculare materne, dar și leziuni ale malperfuziei vasculare fetale. Studiul nostru oferă argumente solide pentru a susține termenul propus de placentită SARS-CoV-2.

7. Povara financiară reprezentată de gravidele cu SARS-CoV-2 într-o maternitate terțiară exclusivă COVID-19

7.1. Introducere

Pandemia SARS-CoV-2 a avut un impact considerabil asupra sistemelor de sănătate din întreaga lume, iar România nu a făcut excepție [68]. Impactul asupra costurilor asistenței medicale pentru femeile gravide a fost considerabil, în special în centrele terțiare destinate doar cazurilor cu infecție SARS-CoV-2 [69].

Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra costurilor asistenței medicale prin analizarea gestionării cazurilor în maternitatea Bucur, exclusiv COVID-19.

7.2. Material și metode

Obiectivul studiului a fost de a analiza dacă modelul adoptat de sistemul național de sănătate de separare completă a îngrijirii obstetricale pentru pacienții COVID-19 și non-COVID-19 a avut un impact semnificativ în ceea ce privește costurile pentru spitalul nostru, evaluând astfel eficiența scoaterii unui spital din circuitul general și alocării sale exclusiv pacientelor infectate. Am efectuat un studiu prospectiv în care am comparat cheltuielile impuse

de asistența a două loturi de paciente: un grup de gravide infectate cu SARS-CoV-2 (grupul de studiu) cu un grup de control de gravide neinfectate.

În cadrul cercetării, pacientele incluse în lotul de studiu au fost selectate din martie 2020 până în martie 2022, după semnarea consimțământului informat. **Criteriile de includere** pentru grupul de studiu au fost următoarele: femei gravide cu un test RT-PCR sau un test antigen pozitiv pentru SARS-CoV-2, vârsta gestațională între 24 și 41 de săptămâni, spitalizare pentru o perioadă minimă de 24 de ore, naștere în unitatea noastră.

Pentru a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra costurilor, am comparat datele de la pacientele infectate cu un grup de control format din femei însărcinate care au născut la Maternitatea Bucur între ianuarie 2019 și ianuarie 2020, dar și între 1 iulie 2021-1 octombrie 2021, interval în care unitatea a fost temporar scoasă din circuitul exclusiv COVID, respectiv între cele două mari valuri ale pandemiei din țara noastră. Criteriile de includere pentru grupul de control au fost similare: vârsta gestațională între 24 și 41 de săptămâni și naștere la unitatea noastră. **Criteriile de excludere** pentru ambele grupuri au inclus: refuzul de a participa, gravidele internate pentru afecțiuni obstetricale care nu au născut în clinica noastră, pacientele externate înainte de 24 de ore.

7.3. Rezultate

În urma aplicării criteriilor de includere, respectiv de excludere, studiul a inclus 818 paciente, împărțite în două grupuri: un grup format din 412 de paciente COVID-19, respectiv un grup de control format din 406 de paciente non-COVID-19.

Pacientele COVID au născut în majoritatea cazurilor prin cezariană – în 83.46% din cazuri (n=338), doar 16.54% dintre acestea născând spontan (n=67). **Pacientele non-COVID** au născut frecvent atât prin cezariană – în 58.54% din cazuri (n=114), cât și spontan – în 41.46% din cazuri (n=102). În cazul **pacientelor COVID**, decontul mediu per pacientă a fost de 12863.43 RON, costul mediu de spitalizare per pacientă a fost de 9778.28 RON, costul mediu al medicamentelor pentru o pacientă a fost de 2576.39 RON, costul mediu al materialelor sanitare folosite pentru o pacientă a fost de 745.48 RON, iar costul mediu al analizelor pentru o pacientă a fost de 482.95 RON. În cazul **pacientelor non-COVID**, decontul mediu per pacientă a fost de 8723.58 RON, costul mediu de spitalizare per pacientă a fost de 9778.28 RON, costul mediu al medicamentelor pentru o pacientă a fost de 163.39 RON, costul mediu al materialelor

sanitare folosite pentru o pacientă a fost de 125.30 RON, iar costul mediu al analizelor pentru o pacientă a fost de 127.69 RON.

Tabel 7.1: Cheltuielile detaliate în funcție de tipul nașterii

Parametri	Paciente COVID-19 (n=412)		Paciente Non-COVID-19 (n=406)	
	Cezariană	Spontană	Cezariană	Spontană
Cheltuieli spitalizare (RON, medie, intervale)	10287.13 (1493.56- 38061.70)	8565.14 (1870.78- 18549.44)	9690.96 (3741.56- 24320.14)	7654.54 (1309.46- 29932.48)
Cheltuieli medicamente (RON, medie, intervale)	2984.25 (13.18- 13519.02)	907.29 (22.32- 9078.20)	268.06 (10.33- 19191.26)	75.67 (11.90- 244.59)
Materiale sanitare (RON, medie, intervale)	856.82 (44.21- 4781.81)	427.13 (39.01- 1713.38)	184.35 (6.86- 1705.27)	90.14 (18- 321.89)
Analize laborator (RON, medie, intervale)	568.74 (39.00- 5825.92)	229.92 (40.48- 437.09)	154.09 (12.18- 808.77)	103.06 (31.24- 539.22)
Total cheltuieli (RON, medie, intervale)	13943.63 (2385.23- 50494.93)	9680.17 (2028.54- 21270.85)	10380 (4019.47- 25112.23)	8204.46 (2014.39- 30557.40)

Decontul total al cazurilor severe a fost în medie de 1.8 ori (cu 80%) mai mare decât al unui caz cu severitate redusă, respectiv de 2.4 ori (cu 140%) mai mare decât un caz non-COVID (21049.89 RON vs. 11246 RON vs. 8723.58 RON) ($p=0.048$). Cheltuielile de spitalizare ale cazurilor severe au fost în medie de 1.5 ori (cu 50%) mai mari decât al unui caz cu severitate redusă, respectiv de 1.6 ori (cu 60%) mai mari decât un caz non-COVID (13418.16 RON vs. 9002.64 RON vs. 8121.94 RON). Cheltuielile cu medicamentele ale cazurilor severe au fost în medie de 3.3 ori (cu 230%) mai mari decât al unui caz cu severitate redusă, respectiv de 37.2 ori (cu 3620%) mai mari decât un caz non-COVID (6253.01 RON vs. 1887.62 RON vs. 163.39 RON). Cheltuielile cu materialele sanitare ale cazurilor severe au fost în medie de 2.6 ori (cu 160%) mai mari decât al unui caz cu severitate redusă, respectiv de 12.5 ori (cu 1150%) mai mari decât un caz non-COVID (1567.03 RON vs. 604.14 RON vs. 125.30 RON). Cheltuielile

cu analizele de laborator ale cazurilor severe au fost în medie de 3.5 ori (cu 250%) mai mari decât al unui caz cu severitate redusă, respectiv de 9.97 ori (cu 897%) mai mari decât un caz non-COVID (1274.03 RON vs. 362.99 RON vs. 127.69 RON).

7.4. Discuții

În acest studiu, am raportat cheltuielile, zilele de spitalizare ale pacientelor COVID-19 și schimbările în serviciile de asistență medicală cauzate de pandemia COVID-19 într-un centru terțiar din România. Obiectivul acestui studiu a fost acela de a evidenția impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra resurselor sistemului de sănătate prin perspectiva unei maternități destinate exclusiv pacientelor cu SARS-COV-2. În urma analizării parametrilor, a rezultat o creștere semnificativă a costurilor de spitalizare, medicație și investigații, corelată cu creșterea severității bolii, dar și comparativ cu cazurile femeilor gravide neinfectate. S-a remarcat o incidență semnificativ mai crescută a nașterilor prin cezariană în rândul pacientelor COVID (83.4%) comparativ cu pacientele non-COVID (58.54%), dar și o creștere a procentului de nașteri premature prin operație cezariană, rezultate descoperite și în alte studii [44],[58],[70],[71],[72]. Remarcabile sunt diferențele semnificative între cheltuielile unui caz sever în comparație cu unul mai puțin sever sau cu unul non-COVID, și putem exemplifica prin decontul total al cazurilor severe care a fost în medie cu 80% mai mare decât al unui caz cu severitate redusă, respectiv cu 140% mai mare decât un caz non-COVID (21049.89 RON vs. 11246 RON vs. 8723.58 RON) ($p=0.048$). Această constatare este extrem de îngrijorătoare pentru spitalele publice, care sunt fundamentale pentru realizarea asigurării asistenței medicale universale [73].

7.5. Concluzii

Atât pacientele COVID-19 pozitive, cât și nou-născuții acestora au necesitat perioade de spitalizare prelungite comparativ cu cazurile non-COVID generând un prim factor pentru costuri suplimentare.

Medicamentele utilizate adesea pentru gestionarea simptomelor moderate și severe, dar și pentru prevenirea complicațiilor, au crescut semnificativ costurile totale cu medicamentele.

Protocoalele de diagnostic pentru pacientele pozitive la COVID-19 au implicat o gama mai mare de teste de laborator și investigații paraclinice și repetarea acestor teste pentru monitorizarea stării de sănătate a mamei și a fătului, contribuind la creșterea cheltuielilor cu asistența medicală.

Necesitatea unor măsuri de protecție sporite a personalului medical, a determinat o creștere și mai mare a costurilor.

Studiul a constatat că în cazurile grave de COVID-19 costurile au fost cu 80% mai mari comparativ cu cele generate de cazurile ușoare și cu 140% mai mari comparativ cu pacientele non-COVID. Această disparitate subliniază impactul financiar al gravității cazurilor asupra resurselor medicale, evidențiind necesitatea alocării și gestionării eficiente a resurselor.

8. Concluzii și contribuții personale

8.1. Concluzii

Având în vedere scopul acestei lucrări de a evalua impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra binomului mamă-făt prin identificarea complicațiilor materne, fetale, dar și prin impactul economic al pandemiei provocate de acest virus asupra unui centru de asistență medicală pentru gravide și nou-născuți, am ajuns la următoarele concluzii pe care le-am stabilit în urma fiecărui studiu efectuat:

1. Procentul general al nașterilor premature nu a crescut semnificativ în rândul femeilor gravide pozitive la SARS-CoV-2 comparativ cu pacientele neinfectate. Cu toate acestea, a existat o creștere notabilă a incidenței nașterilor prin operație cezariană, în special a nașterilor premature prin operație cezariană, care au fost adesea efectuate pentru a îmbunătăți evoluția maternă și fetală în contextul COVID-19.
2. Prezența simptomelor COVID-19 la femeile gravide a fost un factor determinant în stabilirea momentului și a metodei de naștere. În special, severitatea simptomelor a fost corelată cu o probabilitate mai mare de naștere prematură prin operație cezariană, efectuată pentru a gestiona complicațiile și a reduce riscurile asociate infecției.
3. Atât în cazul nașterilor la termen, cât și al nașterilor premature, forma mai severă COVID-19 a fost asociată cu nașterea la o vârstă gestațională mai mică. Acest lucru sugerează că gestionarea clinică a femeilor gravide cu simptome severe poate necesita nașteri mai timpurii pentru a reduce riscurile pentru sănătatea mamei și a fătului.
4. Femeile gravide cu COVID-19 care au născut prematur au prezentat niveluri mai ridicate de markeri inflamatori, în special numărul de leucocite și neutrofile, comparativ cu cele care au fost negative pentru COVID-19.

5. În special, nivelurile de proteină C-reactivă (PCR) și procalcitonină au fost semnificativ crescute la pacientele COVID-19 pozitive care au născut prematur, sugerând că acești markeri biologici ar putea servi ca indicatori ai severității infecției și ai stării inflamatorii în acest grup.
6. Deși au ieșit cu un indice Apgar mai mic la naștere și s-au născut la vârste gestaționale mai mici, nou-născuții din mame COVID-19 pozitive au avut o evoluție favorabilă în peste 90% din cazuri.
7. Placentele din sarcinile pozitive pentru COVID-19, în special cele din formele moderate și severe de boală care au necesitat oxigenoterapie sau intubație, au avut greutate semnificativ mai mică în comparație cu cele din cazurile COVID-19 negative. Acest lucru sugerează un impact potențial al virusului sau al parametrilor legați de starea de sănătate maternă asupra dezvoltării funcției placentare.
8. A existat o incidență mai mare de infarcte placentare, în special la vârste gestaționale mai mici și în cazurile severe de COVID-19. Depozitele fibrinoide asociate cu aceste infarcte, observate mai frecvent în formele severe de boală, indică un risc crescut de insuficiență placentară și de compromitere a oxigenării fetale.
9. Femeile gravide cu COVID-19, în special cele cu boală severă, au prezentat modificări ale placentei, cum ar fi arteriopatia deciduală și trombi interviloși. Aceste modificări au fost mai frecvente la vârste gestaționale mai mici, sugerând un impact negativ al COVID-19 asupra interfeței materno-fetale care ar putea contribui la evoluția nefavorabilă a sarcinii.
10. Corangioza, o afecțiune caracterizată prin proliferarea capilarelor de la nivelul vilozităților coriale, a fost constatată predominant în cazurile severe de COVID-19. Această afecțiune reflectă un răspuns adaptativ la hipoxie sau la alți factori stresori care afectează funcția placentară.
11. O proporție semnificativă, respectiv 3 din 4 gravide infectate cu SARS-CoV-2 au avut modificări placentare compatibile cu malperfuzia vasculară maternă, subliniind potențialul acestui virus de a exacerba condițiile care duc la hipoxie placentară și la afectarea aportului de nutrienți la făt.
12. Anomaliile placentare observate, contribuie probabil la incidența crescută a nașterii premature în sarcinile COVID-19 pozitive prin compromiterea funcției placentare, determinând astfel nașterea iatrogenă pentru bunăstarea fătului.

13. Pacientele COVID-19 pozitive au necesitat perioade de spitalizare prelungite comparativ cu cazurile non-COVID generând un prim factor pentru-costuri suplimentare. Această prelungire a fost observată atât la mame, cât și la nou-născuți, aceștia din urmă având adesea nevoie de îngrijire neonatală specializată din cauza nașterii înainte de termen sau a altor complicații asociate cu infecția COVID-19 maternă.
14. Protocoalele terapeutice pentru gravidele COVID-19 pozitive au inclus administrarea de antivirale, imunomodulatoare, corticosteroizi și anticoagulante pe lângă tratamentul antibiotic, antipiretic și pentru reechilibrarea hidroelectrolitică. Aceste medicamente, adesea utilizate pentru gestionarea simptomelor moderate și severe, dar și pentru prevenirea complicațiilor, au crescut semnificativ costurile totale cu medicamentele.
15. Protocoalele de diagnostic pentru pacientele pozitive la COVID-19 au fost mai complexe și mai cuprinzătoare, implicând o gama mai mare de teste de laborator și investigații paraclinice. În plus necesitatea monitorizării stării de sănătate a mamei și a fătului a implicat repetarea acestor teste, contribuind la creșterea cheltuielilor cu asistența medicală.
16. Necesitatea unor măsuri de protecție sporite, inclusiv utilizarea costumelor de protecție, a măștilor FFP2 și FFP3 și a altor materiale sanitare, a determinat o creștere și mai mare a costurilor. Aceste măsuri au fost esențiale pentru a asigura siguranța personalului medical și pentru a preveni răspândirea virusului în cadrul spitalului.
17. Studiul a constatat că în cazurile grave de COVID-19 costurile au fost cu 80% mai mari comparativ cu cele generate de cazurile ușoare și cu 140% mai mari comparativ cu pacientele non-COVID. Această disparitate subliniază impactul financiar al gravității cazurilor asupra resurselor medicale, evidențiind necesitatea alocării și gestionării eficiente a resurselor.

Sub forma unei recomandări pe viitor, rămâne ca furnizorii de asistență medicală să ia în considerare impactul potențial al COVID-19 asupra evoluției sarcinii și să fie pregătiți să utilizeze intervenții precum nașterea prin operație cezariană pentru a optimiza sănătatea maternă și fetală. În plus, se recomandă continuarea cercetărilor pentru a explora mecanismele care stau la baza răspunsurilor inflamatorii observate și pentru a identifica strategii de atenuare a acestor riscuri.

Ar fi potrivită implementarea unor protocoale de monitorizare mai strictă a gravidelor diagnosticate cu COVID-19, în special a celor cu simptome severe și desigur efectuarea unor

cercetări suplimentare pentru a înțelege mecanismele care stau la baza modificărilor placentare observate în aceste cazuri, pentru a îmbunătăți pe viitor rezultatele.

Ghidurile de sănătate publică ar trebui actualizate pentru a reflecta riscurile asociate infecției cu SARS-CoV-2 în sarcină, în special în ceea ce privește sănătatea placentară și riscul de naștere prematură.

În urma imaginii de ansamblu a implicațiilor financiare cu care s-au confruntat unitățile medicale în timpul pandemiei COVID-19, putem sugera câteva măsuri practice pentru atenuarea acestor provocări în viitor precum implementarea unor strategii eficiente de gestionare a resurselor, revizuirea și actualizarea periodică a protocoalelor de tratament pe baza celor mai recente dovezi clinice pentru a asigura eficiența costurilor și creșterea investițiilor în măsuri preventive, inclusiv vaccinarea și educația în domeniul sănătății publice, pentru a reduce incidența cazurilor grave de COVID-19.

8.2. Contribuții personale

În cadrul acestei teze:

1. Am demonstrat că, în timp ce rata generală a nașterilor premature nu a crescut semnificativ în rândul gravidelor pozitive la SARS-CoV-2, a existat o creștere notabilă a incidenței nașterilor prin cezariană prematură iatrogenă. Acest lucru evidențiază rolul critic al gestionării clinice în răspunsul la complicațiile legate de COVID-19 în timpul sarcinii.

2. Am identificat faptul că severitatea simptomelor COVID-19 la femeile gravide a fost corelată cu o probabilitate mai mare de naștere prematură prin operație cezariană, subliniind necesitatea monitorizării vigilente și a intervențiilor medicale în timp util pentru a optimiza evoluția maternă și fetală.

3. Au fost evidențiate anomalii placentare semnificative în sarcinile COVID-19 pozitive, inclusiv o greutate redusă a placentei, o incidență crescută a infarcturilor, a depozitelor fibrinoide, a arteriopatiei deciduale, a trombilor interviloși și a corangiogenezei. Aceste constatări contribuie la înțelegerea modului în care infecția cu SARS-CoV-2 afectează sănătatea și funcția placentară.

4. A fost subliniată asocierea dintre aceste modificări placentare și malperfuzia vasculară maternă, în special în cazurile severe de COVID-19. Acest lucru subliniază potențialul funcției placentare compromise de a contribui la evoluția nefavorabilă a sarcinii, precum nașterea prematură.

5. A fost cuantificat impactul financiar al gestionării sarcinilor COVID-19 pozitive într-un spital de maternitate specializat, demonstrând o creștere semnificativă a costurilor asociate cu spitalizarea prelungită, medicamentele specializate, testele complete și măsurile de protecție îmbunătățite.

6. A fost demonstrat faptul că în formele severe de COVID-19 au rezultat costuri substanțial mai mari în comparație cu formele ușoare și sarcinile COVID-19 negative, ilustrând presiunea economică exercitată de pandemie asupra unităților medicale.

8.3. Direcții viitoare de cercetare

1. Efectuarea unor studii longitudinale pentru a urmări consecințele pe termen lung asupra sănătății copiilor născuți din mame COVID-19 pozitive, în special a celor care s-au născut prematur sau au prezentat anomalii placentare semnificative.

2. Investigarea efectelor pe termen lung asupra sănătății mamelor care au fost afectate de COVID-19 în formă severă în timpul sarcinii, inclusiv impactul potențial asupra sarcinilor ulterioare.

3. Explorarea mecanismelor moleculare și celulare care stau la baza anomaliilor placentare observate în cazul sarcinilor COVID-19 pozitive. Aceasta ar putea implica investigarea efectelor directe ale SARS-CoV-2 asupra celulelor placentare și a răspunsurilor inflamatorii declanșate de infecție.

4. Studiul interacțiunilor potențiale dintre SARS-CoV-2 și alți factori care afectează sănătatea placentară, cum ar fi afecțiunile materne preexistente și coinjecțiile.

5. Efectuarea de studii comparative pentru a evalua impactul economic al COVID-19 asupra maternităților din diferite regiuni și sisteme de sănătate. Acest lucru ar putea ajuta la identificarea celor mai bune practici și a strategiilor rentabile pentru gestionarea provocărilor legate de pandemie.

6. Evaluarea raportului cost-eficacitate al diferitelor măsuri implementate în timpul pandemiei pentru a facilita deciziile viitoare privind alocarea resurselor și politicile.

Bibliografie

- 1 Di Mascio, D.; Khalil, A.; Saccone, G.; Rizzo, G.; Buca, D.; Liberati, M.; Vecchiet, J.; Nappi, L.; Scambia, G.; Berghella, V.; et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020, 2, 100107.
- 2 Dashraath, P.; Wong, J.L.J.; Lim, M.X.K.; Lim, L.M.; Li, S.; Biswas, A.; Choolani, M.; Mattar, C.; Su, L.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020, 222, 521–531.
- 3 Sadeghi Dousari A, Taati Moghadam M, Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infect Drug Resist.* 2020 Aug 12;13:2819-2828. doi: 10.2147/IDR.S259279. PMID: 32848431; PMCID: PMC7429403.
- 4 Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 5:CD013665.
- 5 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465.
- 6 Centers for Disease Control and Prevention. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19: Decision Memo. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html> (Accessed on May 04, 2020).
- 7 Mack CD, DiFiori J, Tai CG, et al. SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med* 2021; 181:960.
- 8 Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD013705.
- 9 Prince-Guerra JL, Almendares O, Nolen LD, et al. Evaluation of Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test for SARS-CoV-2 Infection at Two Community-Based Testing Sites - Pima County, Arizona, November 3-17, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:100.
- 10 Pray IW, Ford L, Cole D, et al. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 69:1642.
- 11 ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
- 12 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
- 13 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
- 14 Guan WY, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020
- 15 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:934.

-
- 16 Wu C, Liu Y, Cai X, et al. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:603558.
- 17 Mansory EM, Sriganapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 2021; 5:e286.
- 18 Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2021; 26:415.
- 19 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384:497.
- 20 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1813.
- 21 Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1048.
- 22 Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19), February 16, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (Accessed on March 01, 2021)
- 23 Pulse Oximeter Accuracy and Limitations: FDA Safety Communication, February 19, 2021. www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/pulse-oximeter-accuracy-and-limitations-fda-safety-communication (Accessed on March 01, 2021).
- 24 Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020.
- 25 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574.
- 26 Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 2021; 372:1418.
- 27 Zhong D, Xiao S, Debes AK, et al. Durability of Antibody Levels After Vaccination With mRNA SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals With or Without Prior Infection. *JAMA* 2021; 326:2524.
- 28 Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021; 372:1413.
- 29 Capobianco, G.; Saderi, L.; Aliberti, S.; Mondoni, M.; Piana, A.; Dessole, F.; Dessole, M.; Cherchi, P.L.; Dessole, S.; Sotgiu, G. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020, 252, 543–558.
- 30 Allotey, J.; Elena, S.; Mercedes, B.; Magnus, Y.; Shaunak, C.; Tania, K.; Luke, D.; on behalf of the for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium; et al Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clin. Res. Ed.)* 2020, 370, m3320.
- 31 Chi, J.; Gong, W.; Gao, Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: A systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021, 303, 337–345.
- 32 Zaigham, M.; Andersson, O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020, 99, 823–829.

-
- 33 Takemoto, M.L.; Menezes, M.O.; Andreucci, C.B.; Knobel, R.; Sousa, L.A.; Katz, L.; Fonseca, E.B.; Magalhães, C.G.; Oliveira, W.K.; Rezende-Filho, J.; et al. Maternal mortality and COVID-19. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022, 35, 2355–2361.
- 34 Yang, R.; Mei, H.; Zheng, T.; Fu, Q.; Zhang, Y.; Buka, S.; Yao, X.; Tang, Z.; Zhang, X.; Qiu, L.; et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: A population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med.* 2020, 18, 330.
- 35 Alzamora, M.C.; Paredes, T.; Caceres, D.; Webb, C.M.; Valdez, L.M.; La Rosa, M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am. J. Perinatol.* 2020, 37, 861–865.
- 36 Mirbeyk, M.; Saghadzadeh, A.; Rezaei, N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021, 304, 5–38.
- 37 Nana, M.; Hodson, K.; Lucas, N.; Camporota, L.; Knight, M.; Nelson-Piercy, C. Diagnosis and management of covid-19 in pregnancy. *BMJ* 2022, 377, e069739.
- 38 Zhu, H.; Wang, L.; Fang, C.; Peng, S.; Zhang, L.; Chang, G.; Xia, S.; Zhou, W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020, 9, 51–60.
- 39 Castro, P.; Matos, A.P.; Werner, H.; Lopes, F.P.; Tonni, G.; Júnior, E.A. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020, 42, 420–426.
- 40 Chi, J.; Gong, W.; Gao, Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: A systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021, 303, 337–345.
- 41 Zaigham, M.; Andersson, O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020, 99, 823–829.
- 42 Takemoto, M.L.; Menezes, M.O.; Andreucci, C.B.; Knobel, R.; Sousa, L.A.; Katz, L.; Fonseca, E.B.; Magalhães, C.G.; Oliveira, W.K.; Rezende-Filho, J.; et al. Maternal mortality and COVID-19. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022, 35, 2355–2361.
- 43 McMillen, C.M.; Arora, N.; Boyles, D.A.; Albe, J.R.; Kujawa, M.R.; Bonadio, J.F.; Coyne, C.B.; Hartman, A.L. Rift Valley fever virus induces fetal demise in Sprague-Dawley rats through direct placental infection. *Sci. Adv.* 2018, 4, eaau9812.
- 44 Jamieson, D.J.; Rasmussen, S.A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022, 226, 177–186.
- 45 Marzieh, Z.; Ebadi, A.; Aghajanoor, S.; Rahmani, Z.; Haghshenas, M.; Azizi, S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat. Diagn.* 2020, 40, 1759–1761.
- 46 Castro, P.; Matos, A.P.; Werner, H.; Lopes, F.P.; Tonni, G.; Júnior, E.A. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020, 42, 420–426.
- 47 Bellos, I., Pandita, A., & Panza, R. (2020). Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* doi:10.1016/j.ejogrb.2020.11.038
- 48 McMillen, C.M.; Arora, N.; Boyles, D.A.; Albe, J.R.; Kujawa, M.R.; Bonadio, J.F.; Coyne, C.B.; Hartman, A.L. Rift Valley fever virus induces fetal demise in Sprague-Dawley rats through direct placental infection. *Sci. Adv.* 2018, 4, eaau9812
- 49 Bar-On, Y.M.; Goldberg, Y.; Mandel, M.; Bodenheimer, O.; Freedman, L.; Kalkstein, N.; Mizrahi, B.; Alroy-Preis, S.; Ash, N.; Milo, R.; et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1393–1400.

-
- 50 Giardini, V.; Gambacorti-Passerini, C.; Casati, M.; Carrer, A.; Vergani, P. Can Similarities between the Pathogenesis of Preeclampsia and COVID-19 Increase the Understanding of COVID-19? *Int. J. Transl. Med.* 2022, 2, 186–197
- 51 Takemoto, M.L.; Menezes, M.O.; Andreucci, C.B.; Knobel, R.; Sousa, L.A.; Katz, L.; Fonseca, E.B.; Magalhães, C.G.; Oliveira, W.K.; Rezende-Filho, J.; et al. Maternal mortality and COVID-19. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022, 35, 2355–2361.
- 52 Mirbeyk, M.; Saghazadeh, A.; Rezaei, N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021, 304, 5–38.
- 53 Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146:660.
- 54 Vaccination Considerations for People Who are Pregnant or Breastfeeding. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
- 55 The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG and SMFM Recommend COVID-19 Vaccination for Pregnant individuals. 2021. Available online: <https://www.acog.org/news/news-releases/2021/07/acog-smfmrecommend-covid-19-vaccination-for-pregnant-individuals>.
- 56 Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, et al. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):75.e1–75.e16.
- 57 Jering, K.S.; Claggett, B.L.; Cunningham, J.W.; Rosenthal, N.; Vardeny, O.; Greene, M.F.; Solomon, S.D. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth with and without COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021, 181, 714–717.
- 58 Smith ER, Oakley E, Grandner GW, et al. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2023; 8.
- 59 Bahado-Singh, R., Tarca, A. L., Hasbini, Y. G., Sokol, R. J., Keerthy, M., Goyert, G. (2023). Maternal SARS-COV-2 infection and prematurity: the Southern Michigan COVID-19 collaborative. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 36(1). <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2199343>
- 60 Lye, P., Dunk, C.E., Zhang, J., Wei, Y., Nakpu, J., Hamada, H., Imperio, G.E., Bloise, E., Matthews, S.G. and Lye, S.J., 2021. ACE2 is expressed in immune cells that infiltrate the placenta in infection-associated preterm birth. *Cells*, 10(7), p.1724.
- 61 Senapati, S., Banerjee, P., Bhagavatula, S. et al. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet* 100, 12 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12041-021-01262-w>
- 62 Patel, V.B.; Zhong, J.C.; Grant, M.B.; Oudit, G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ. Res.* 2016, 118, 1313–1326.
- 63 Bloise, E.; Zhang, J.; Nakpu, J.; Hamada, H.; Dunk, C.E.; Li, S.; Imperio, G.E.; Nadeem, L.; Kibschull, M.; Lye, P.; et al. Expression of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020.
- 64 Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146:660.

-
- 65 Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol.* 2022; 121: 46-55.
- 66 Debelenko L, Katsyv I, Chong AM, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Hum Pathol.* 2021; 109: 69-79.
- 67 Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020; 154:23.
- 68 European Commission. State of Health in the EU Romania. Country Health Profile. 2017. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_romania_english.pdf (accessed on 25 October 2020).
- 69 Berardi, C.; Antonini, M.; Genie, M.G.; Cotugno, G.; Lanteri, A.; Melia, A.; Paolucci, F. The COVID-19 pandemic in Italy: Policy and technology impact on health and non-health outcomes. *Health Policy Technol.* 2020, 9, 454–487.
- 70 Wang, X.; Zhou, Z.; Zhang, J.; Zhu, F.; Tang, Y.; Shen, X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman with Preterm Delivery. *Clin. Infect. Dis.* 2020, 71, 844–846
- 71 Bobei, T.-I.; Haj Hamoud, B.; Sima, R.-M.; Gorecki, G.-P.; Poenaru, M.-O.; Olaru, O.-G.; Ples, L. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Premature Birth—Our Experience as COVID Center. *Medicina* 2022, 58, 587. <https://doi.org/10.3390/medicina58050587>
- 72 Smith V, Seo D, Warty R, et al. 2020. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review Ryckman KK (ed). *PLOS ONE* 15: e0234187.
- 73 Sachs JD. 2012. Achieving universal health coverage in low-income settings. *Lancet* (London, England) 380: 944–7

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Bobei TI**, Haj Hamoud B, Sima RM, Gorecki GP, Poenaru MO, Olaru OG, Ples L. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Premature Birth-Our Experience as COVID Center. *Medicina* (Kaunas). 2022 Apr 25;58(5):587. doi: 10.3390/medicina58050587. PMID: 35630005; PMCID: PMC9146843. (ISI) (IF-2.53)

<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/5/587>

2. **Bobei TI**, Sima RM, Gorecki GP, Poenaru MO, Olaru OG, Bobirca A, Cirstoveanu C, Chicea R, Topirceanu-Andreoiu OM, Ples L. Placenta, the Key Witness of COVID-19 Infection in Premature Births. *Diagnostics* (Basel). 2022 Sep 26;12(10):2323. doi: 10.3390/diagnostics12102323. PMID: 36292012; PMCID: PMC9600231.(ISI) (IF-3.61)

<https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2323>

3. **Bobei TI**, Sima RM, Gorecki GP, Amza M, Bobircă A, Popescu M, Haj Hamoud B, Pleș L. The financial burden of SARS-CoV-2 pregnancies in a tertiary exclusive COVID-19 maternity. *J Med Life*. 2024 May;17(5):471-477. doi: 10.25122/jml-2024-0128. PMID: 39144686; PMCID: PMC11320610.

<https://medandlife.org/all-issues/2024/issue-5-2024/original-article-issue-5-2024/the-financial-burden-of-sars-cov-2-pregnancies-in-a-tertiary-exclusive-covid-19-maternity/>