

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Η επίπτωση της COVID-19 στον πρόωρο τοκετό

Ο νέος κορωνοϊός έχει αναπροσαρμόσει αρκετούς τομείς της καθημερινότητάς μας τα τελευταία δύο έτη. Εκτός από τις ποικίλες συνέπειές του, έχει πλήξει ανεπανόρθωτα και την παρεχόμενη μαιευτική φροντίδα όχι μόνο των υγιών αλλά και των νοσούντων με αυτόν εγκύων. Ο πρόωρος τοκετός, μια συχνή παθολογία των κυήσεων, φαίνεται να έχει επηρεαστεί σημαντικά κατά τη διάρκεια νόσησης ή παρέλευσής της στον πληθυσμό των εγκύων. Έτσι, παρατηρήθηκε αύξηση των περιστατικών πρόωρου τοκετού ανάμεσα στις νοσησάντες με κορωνοϊό έγκυες. Μεγαλύτερα ήταν τα ποσοστά στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, κυρίως λόγω της κακής υγιεινής και του αποδομημένου συστήματος υγείας. Σε χώρες υψηλού βιοτικού επιπέδου διαπιστώθηκε μια ελαφρά πτώση των ποσοστών πρόωρου τοκετού, ενώ τα ποσοστά αυτά βελτιώθηκαν ακόμη περισσότερο κατά τις περιόδους αυστηρού εγκλεισμού. Μελλοντική έρευνα απαιτείται για συσχέτιση του πρόωρου τοκετού μεταξύ του ίδιου δείγματος πληθυσμού σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο ανάμεσα σε υγιείς και σε COVID-19 θετικές κυήσεις.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 είναι υπεύθυνος για την πανδημία της COVID-19, που έχει οδηγήσει σε μια πρωτόγνωρη πραγματικότητα σε παγκόσμια κλίμακα. Μέχρι τα τέλη του Αυγούστου 2022 είχαν καταγραφεί περισσότερες από 600.699.000 νέες μολύνσεις.¹ Ανάμεσα στην πληθώρα των ατόμων που νοσούν δεν αποτελείουν εξαίρεση οι έγκυες γυναίκες. Υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της COVID-19 στον έγκυο πληθυσμό κυμαίνεται από 3–20%.² Ωστόσο, τα ποσοστά μπορούν να θεωρηθούν πλασματικά λόγω της πλημμελούς καταγραφής των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων. Βιβλιογραφικά, οι έγκυες έχουν την ίδια πιθανότητα νόσησης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με το μεγαλύτερο μέρος τους να είναι ασυμπτωματικές. Τα κυριότερα συμπτώματα που παρουσιάζουν είναι βήχας, πυρετός, φαρυγγαλγία, δύσπνοια, μυαλγία και αγευσία. Ιδιαίτερα ευάλωτες είναι εκείνες που κατάγονται από πληθυσμιακές μειονότητες, οι ανεμβολίαστες, οι παχύσαρκες, οι χαμηλού βιοτικού επιπέδου και εκείνες των οποίων η εργασία προϋποθέτει αυξημένη επαφή με κόσμο.³

Πρόωρος τοκετός είναι εκείνος που συμβαίνει είτε αυθόρμητα είτε έπειτα από ιατρική παρέμβαση πριν από τις 37 εβδομάδες κύησης. Υπολογίζεται ότι επηρεάζει περισσότερες από 15.000.000 κυήσεις ανά έτος, ενώ χαρακτηρίζεται

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(4):472–476
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(4):472–476

A. Γάτου

Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, Άμφισσα

Incidence of COVID-19
in preterm birth

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

COVID-19
Κύηση κατά την πανδημία COVID-19
Πρόωρος τοκετός
Πρόωρος τοκετός και COVID-19

Υποβλήθηκε 23.8.2022
Εγκρίθηκε 3.9.2022

ως η κύρια αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.⁴ Κύριος ενοχοποιητικός παράγοντας θεωρείται κάποια ενδοαμνιακή λοίμωξη που θα οδηγήσει σε κατάρρευση της ανοσοβιολογικής ρύθμισης του ενδομητρίου. Το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας θα αναγνωρίσει ως ξένο σώμα το κύημα και έτσι τα μητρικά αντιγόνα θα αλληλεπιδράσουν με τα εμβρυϊκά T-λεμφοκύτταρα και θα το αποβάλλουν.⁴

Φυσιολογικά, η κύηση θεωρείται μια κατάσταση φλεγμονής λόγω των προσαρμογών που υφίστανται, μεταξύ άλλων, το ανοσοποιητικό και το αναπνευστικό σύστημα της μητέρας. Για την προστασία του εμβρύου από τις μητρικές ανοσιακές αποκρίσεις επισυμβαίνουν αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως πτώση του αριθμού των CD8+, CD4+ T-λεμφοκυττάρων και των κυττάρων-φονέων, καθώς και μείωση του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων.⁵ Επικουρικά στα ανωτέρω δρουν και οι φυσιολογικές ορμονικές μεταβολές που αποδυναμώνουν την κυτταρική ανοσία.⁶ Οι καρδιοπνευμονικές μεταβολές, όπως η αύξηση του καρδιακού ρυθμού και η έκπτωση της υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας των πνευμόνων, οδηγούν σε ευπάθεια των εγκύων στις λοιμώξεις, όπως η COVID-19.⁷

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση της συσχέτισης της επιβεβαιωμένης νόσησης εγκύων από τον SARS-CoV-2 με τη συχνότητα των πρόωρων τοκετών.

2. COVID-19 ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

2.1. Παράγοντες κινδύνου για νόσηση εγκύων με SARS-CoV-2 και συνήθης συμπτωματολογία

Αν και θεωρητικά υποστηρίζεται ότι οι έγκυες γυναίκες έχουν παρόμοιες πιθανότητες νόσησης με τον γενικό πληθυσμό,³ μελέτη της Washington ανέτρεψε αυτή την άποψη. Τα δεδομένα της έδειξαν μια ελαφρά αύξηση της πιθανότητας νόσησης με COVID-19 των εγκύων (13,9%) σε σχέση με τις μη έγκυες (7,3%).⁸ Επί πλέον, δείχθηκε ότι οι έγκυες έχουν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εισαχθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), 2,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν μηχανικό αερισμό και 2,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εξωτερική οξυγόνωση.⁹

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ποικίλες υποπαραλλαγές του SARS-CoV-2 τα τελευταία δύο έτη, φαίνεται ότι η μετάλλαξη Ο είναι εξαιρετικά μεταδοτική και ευθύνεται για δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο-νεογνό, κυρίως σε ανεμβολίαστες εγκύους με επιβεβαιωμένη νόσηση.³ Ωστόσο, οι περισσότερες λοιμώξεις (περίπου το 73–86%) ήταν ασυμπτωματικές.^{10,11}

Υπάρχει μια πληθώρα παραγόντων που φαίνεται ότι καθιστούν τις έγκυες μια ευάλωτη ομάδα για νόσηση με τον SARS-CoV-2. Αρχικά, η αποφυγή του εμβολιασμού ως προληπτικού μέσου αυξάνει τον κίνδυνο για συννοσηρότητες ακόμη και κατά την κύηση. Οι πληθυσμιακές μειονότητες, π.χ. έγχρωμες, Ασιάτισσες, γυναίκες χαμηλού βιοτικού επιπέδου, κυρίως λόγω των ανθυγιεινών συνθηκών διαβίωσης αλλά και των υγειονομικών ανισοτήτων που αντιμετωπίζουν, είναι εξαιρετικά επιρρεπείς για νόσηση. Έγκυες με δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) >25, καπνίστριες και με χρόνιες νόσους, π.χ. σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), υπέρταση, θεωρούνται εξ ίσου ευάλωτες. Τέλος, αρκετά επιρρεπείς θεωρούνται και εκείνες με επαγγέλματα που απαιτούν καθημερινή επαφή με τον κόσμο.³

Τα κυριότερα συμπτώματα της COVID-19 στις εγκύους είναι ο βήχας (20%), η φαρυγγαλγία (16%), οι μυαλγίες (12%), ο πυρετός (12%) και η κεφαλαλγία (8%).¹²

2.2. Παθοφυσιολογία νόσησης με SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της κύησης

Ο ιός που προκαλεί τη νόσο της COVID-19, ο SARS-CoV-2, προκειμένου να εισέλθει στο κύτταρο χρησιμοποιεί δύο υποδοχείς, τους ACE2 και TMPRSS2. Είναι γνωστό ότι οι εν λόγω υποδοχείς εκφράζονται και στη συγκυτιοτροφοβλάστη, ενώ κατά την κύηση αυξάνεται η παραγωγή τους.¹³ Επομένως, το γεγονός αυτό θα μπορούσε να ενοχοποιήσει και την εμβρυϊκή λοίμωξη με τον ιό. Ωστόσο, πιστεύεται

ότι η κάθετη μετάδοση στο έμβρυο είναι σπάνια³ και αυτό πιθανόν συμβαίνει λόγω χαμηλού προφίλ έκφρασης των δύο αυτών υποδοχέων στον πλακούντα.¹⁴

Η εγκυμοσύνη, όπως είναι γνωστό, οδηγεί σε ποικίλες αναπροσαρμογές όλων των συστημάτων του οργανισμού. Το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα, που είναι και τα πλέον ευάλωτα, μετά τη νόσηση από τον ιό παρουσιάζουν μεταβολές. Οι έγκυες εμφανίζουν αύξηση του καρδιακού ρυθμού, αυξημένο όγκο αίματος, μειωμένη υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα των πνευμόνων και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου. Επομένως, έχουν πτωχή ανοχή σε περιβάλλον υποξίας. Επί πλέον, λόγω της επίδρασης των κατασταλτικών Τ-λεμφοκυττάρων, της πτώσης των επιπέδων των CD8+, των CD4+, των κυττάρων-φονέων, αλλά και του χαμηλού πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων, δημιουργείται ευνοϊκό περιβάλλον για την εισβολή παθογόνων.^{7,15}

3. COVID-19 ΚΑΙ ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ο SARS-CoV-2, εκτός από τα νέα δεδομένα που εισήγαγε στην καθημερινότητά μας, έγινε αιτία πληθώρας συνεπειών σε όλους τους τομείς της υγείας. Ειδικότερα, λόγω της υποχρεωτικής καραντίνας για πρόληψη της μετάδοσης του ιού αλλά και του έντονου φόβου για νόσηση, επηρεάστηκε μεταξύ άλλων και η μαιευτική φροντίδα. Παρατηρήθηκε μείωση της πρόσβασης στην καθημερινή προγεννητική φροντίδα και στις υπηρεσίες διασφάλισης της αναπαραγωγικής υγείας. Αυτή η ελλιπής παροχή περίθαλψης οδήγησε σε έξαρση επεισοδίων κακής σωματικής και ψυχικής υγείας και στις έγκυες. Τα νοσοκομεία έδωσαν μεγαλύτερη έμφαση στην παροχή των απαραίτητων εφοδίων για την προστασία της δημόσιας υγείας, θέτοντας σε δεύτερη μοίρα τη συνήθη μαιευτική φροντίδα.¹⁶ Το γεγονός αυτό επηρέασε όχι μόνο την έγκαιρη ανίχνευση επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά ακόμη και τη σωστή φροντίδα των COVID-19 θετικών εγκύων. Ο πρόωρος τοκετός επηρεάστηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της πανδημίας και η συχνότητά του αυξήθηκε ανάμεσα στα επιβεβαιωμένα κρούσματα εγκύων γυναικών.

Όπως είναι ήδη γνωστό, ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται και με την παθολογία του πλακούντα. Ο SARS-CoV-2 φαίνεται να ρυθμίζει όχι μόνο την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος και τη λειτουργία του ενδοθηλίου, αλλά ακόμη και το σύστημα πήξης και επιδιόρθωσης ιστών.¹⁷ Σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό η ανάλυση του πλακούντα αποκάλυψε παρουσία ινώδους, αιμορραγίας και νέκρωσης, καθώς και αρκετών ιστομορφολογικών αλλοιώσεων που οδήγησαν

σε κακή αιμάτωση μητέρας-εμβρύου.¹⁸ Οι Shanes et al, μελετώντας 16 πλακούντες COVID-19 θετικών εγκύων, εντόπισαν φλεγμονώδη παθολογία και, συγκεκριμένα, παρακολίτιδα και λαχνίτιδα, αλλά και μεσολαχνικούς θρόμβους που ενοχοποιούνται για ολιγάμνιο, περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης (intrauterine growth restriction, IUGR), πρόωρο τοκετό και θνησιγένεια.¹⁹

Παρ' όλο που η διαπλακουντιακή λοίμωξη θεωρείται αρκετά σπάνια, έχει δειχθεί ότι η μητρική λοίμωξη με κορωνοϊό ευνοεί την εμφάνιση προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό εγκύων.^{20,21} Αύξηση της συχνότητας πρόωρου τοκετού μετά από νόσηση υποστηρίζουν και άλλα ερευνητικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, ο πρόωρος τοκετός είναι συχνότερος κυρίως μετά από μόλυνση στο 2ο–3ο τρίμηνο της κύησης και σε συμπτωματικές παρά σε ασυμπτωματικές εγκύους.^{3,13,22,23} Μελέτη έδειξε ότι κατά το 2ο τρίμηνο έγκυες με νόσηση είχαν 5,9% υψηλότερες πιθανότητες για πρόωρο τοκετό, ενώ στο 3ο τρίμηνο προστίθεται και η μεγαλύτερη πιθανότητα για πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων.²³ Έρευνα του Αγγλικού Συστήματος Μαιευτικής Παρακολούθησης (UK Obstetric Surveillance System, UKOSS) έδειξε ότι η συχνότητα του πρόωρου τοκετού ανέρχεται σε ποσοστό 19% σε συμπτωματικές και σε 9% σε ασυμπτωματικές εγκύους.²⁴ Επί πλέον, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού τριπλασιάζεται σε μητρική νόσηση σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.³ Στα ανωτέρω έρχεται να προστεθεί και μια μελέτη παρατήρησης 1.219 εγκύων με COVID-19, όπου φάνηκε ότι οι συμπτωματικές ήταν περισσότερο ευάλωτες για επείγουσα καισαρική τομή, υπερτασικές διαταραχές και πρόωρο τοκετό.^{25,26} Επιπρόσθετα, από μελέτη των Villar et al διαπιστώθηκε ότι η διάγνωση COVID-19 αύξησε τις πιθανότητες πρόωρου τοκετού κατά 59%,²¹ με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να διατρέχουν άτομα από χώρες χαμηλού εισοδήματος και αποδομημένου συστήματος υγείας.^{27,28}

Ωστόσο, δεν έδειξαν όλες οι μελέτες αύξηση των ποσοστών πρόωρου τοκετού μετά από νόσηση με κορωνοϊό. Ειδικά σε χώρες υψηλού εισοδήματος, όπως Αυστρία, Δανία,

Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), υπήρξε πτώση τους κατά 9%,^{28,29} σε αντίθεση με χώρες και περιοχές χαμηλού εισοδήματος, όπως Πακιστάν, Ασία, όπου παρατηρήθηκε αύξηση.^{27,30} Μελέτη στη Δανία σε δείγμα 31.164 εγκύων επιβεβαίωσε τα παραπάνω, διαπιστώνοντας μείωση της συχνότητας των πρόωρων τοκετών,³¹ η οποία ήταν εμφανής και κατά τη διάρκεια των περιόδων αυστηρής καραντίνας. Συγκεκριμένα, υπήρξε πτώση κατά 2,7% σε τοκετούς <37 εβδομάδων, 2,2% σε τοκετούς <34 εβδομάδων και 0,9% σε τοκετούς <28 εβδομάδων.³² Επί πλέον, ιρλανδική μελέτη ανέφερε μείωση των γεννήσεων πολύ πρόωρων και εξαιρετικά πρόωρων νεογνών.³³ Τέλος, υπήρξαν και ελάχιστες έρευνες που δεν διαπίστωσαν κάποια αλλαγή στα ποσοστά των πρόωρων τοκετών σε COVID-19 θετικές έγκυες.¹⁶

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 έχει δημιουργήσει μια νέα πραγματικότητα σε όλους τους τομείς της καθημερινότητας. Μεταξύ των τομέων που έχουν επηρεαστεί είναι και εκείνος της μαιευτικής φροντίδας και διαχείρισης των COVID-19 θετικών εγκύων. Η κύηση θεωρείται μια κατάσταση ευαλωτότητας σε λοιμώξεις, κυρίως λόγω των φυσιολογικών μεταβολών που υφίστανται τόσο το ανοσοποιητικό όσο και το αναπνευστικό σύστημα. Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μέχρι και σήμερα μια συχνή παθολογία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με τα νέα δεδομένα να τον επηρεάζουν ακόμη περισσότερο. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει αύξηση των ποσοστών του μεταξύ των εγκύων που νοσούν ή νόσησαν από τον νέο κορωνοϊό, ενώ δεν είναι λίγες και εκείνες οι οποίες αναφέρουν την τελευταία διετία είτε μείωση του επιπολασμού του είτε ουδέτερη επίδραση. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη σύνδεση του πρόωρου τοκετού και της νόσησης με τον ιό SARS-CoV-2. Μια καλή πρακτική για μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να είναι η σύγκριση των αποτελεσμάτων θετικών στον κορωνοϊό κύσεων με αντίστοιχες χωρίς νόσηση με δείγμα από τον ίδιο πληθυσμό και για συγκεκριμένη χρονική περίοδο.

ABSTRACT

Incidence of COVID-19 in preterm birth

A.I. GATOU

Department of Obstetric and Gynecology, General Hospital of Amfissa, Amfissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(4):472–476

The new coronavirus has readjusted several areas of our daily lives in the last two years. Among the various consequences it has created, it has irreparably damaged the obstetric care provided not only to healthy pregnant women,

but also to those suffering from it. Preterm birth, a frequent pathology of pregnancies, seems to be significantly affected during illness or its absence in the pregnant population. An increase in cases of premature birth was observed among pregnant women with coronavirus. Higher rates were seen in low-income countries, mainly due to poor hygiene and a deconstructed health system. Countries with a high standard of living showed a slight drop in preterm birth rates, while this still improved during periods of strict confinement. Future research is needed to correlate preterm birth among the same population sample at a specific time period between healthy and COVID-19-positive pregnancies.

Key words: COVID-19, Pregnancy in the midst of COVID-19, Preterm birth, Preterm birth and COVID-19

Βιβλιογραφία

1. WORLDOMETER. Coronavirus cases. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. LaCOURSE SM, KACHIKIS A, BLAIN M, SIMONS VE, MAYS JA, PAT-TISON AD ET AL. Low prevalence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 among pregnant and postpartum patients with universal screening in Seattle, Washington. *Clin Infect Dis* 2021, 72:869–872
3. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Coronavirus (Covid-19) infection in pregnancy. RCOG, London, 2022. Available at: [rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf](https://www.rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf)
4. GOMEZ-LOPEZ N, GALAZ J, MILLER D, FARIAS-JOFRE M, LIU Z, ARENAS-HERNANDEZ M ET AL. The immunobiology of preterm labor and birth: Intra-amniotic inflammation of breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction* 2022, 164:R11–R45
5. BRANCH DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992, 28:120–122
6. LEDERMAN MM. Cell-mediated immunity and pregnancy. *Chest* 1984, 86(Suppl 3):S6–S9
7. JAFARY M, PORMOHAMMAD A, NESHIN SAS, GHORBANI S, BOSE D, ALIMOHAMMADI S ET AL. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021, 31:1–16
8. LOKKEN EM, TAYLOR GG, HÜBNER EM, VANDERHOEVEN J, HENDRICKSON S, COLER B ET AL. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 2021, 225:75.e1–75.e16
9. JAMIESON DJ, RASMUSSEN SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022, 226:177–186
10. ALLOTEY J, STALLINGS E, BONET M, YAP M, CHATTERJEE S, KEW T ET AL. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2020, 370:m3320
11. REALE SC, LUMBRERAS-MARQUEZ MI, KING CH, BURNS SL, FIELDS KG, DIOUF K ET AL. Patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2021, 35:24–33
12. AFSHAR Y, GAW SL, FLAHERMAN VJ, CHAMBERS BD, KRAKOW D, BERGHELLA V ET AL. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. *Obstet Gynecol* 2020, 136:1117–1125
13. BOUACHBA A, ALLIAS F, NADAUD B, MASSARDIER J, MEKKI Y, DUCHAMP MB ET AL. Placental lesions and SARS-CoV-2 infection: Diffuse placenta damage associated to poor fetal outcome. *Placenta* 2021, 112:97–104
14. LÜ M, QIU L, JIA G, GUO R, LENG Q. Single-cell expression profiles of ACE2 and TMPRSS2 reveals potential vertical transmission and fetus infection of SARS-CoV-2. *Aging (Albany NY)* 2020, 12:19880–19897
15. GUO F, YANG X. A Comprehensive review of the management of pregnant women with COVID-19: Useful information for obstetricians. *Infect Drug Resist* 2021, 14:3363–3378
16. MOLINA RL, TSAI TC, DAI D, SOTO M, ROSENTHAL N, ORAV EJ ET AL. Comparison of pregnancy and birth outcomes before vs during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2022, 5:e32226531
17. LARESGOITI-SERVITJE E, CARDONA-PÉREZ JA, HERNÁNDEZ-CRUZ RG, HELGUERA-REPETTO AC, VALDESPINO-VÁZQUEZ MY, MORENO-VERDUZCO ER ET AL. COVID-19 infection in pregnancy: PCR cycle thresholds, placental pathology, and perinatal outcomes. *Viruses* 2021, 13:1884
18. WONG YP, KHONG TY, TAN GC. The effects of COVID-19 on placenta and pregnancy: What do we know so far? *Diagnostics (Basel)* 2021, 11:94
19. SHANES ED, MITHAL LB, OTERO S, AZAD HA, MILLER ES, GOLDSTEIN JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020, 154:23–32
20. WEI SQ, BILODEAU-BERTRAND M, LIU S, AUGER N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021, 193:E540–E548
21. VILLAR J, ARIFF S, GUNIER RB, THIRUVENGADAM R, RAUCH S, KHOLIN A ET AL. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr* 2021, 175:817–826
22. BLITZ MJ, GERBER RP, GULERSEN M, SHAN W, RAUSCH AC, PRASANAN L ET AL. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021, 100:2253–2259
23. LIN TT, ZHANG C, LEI C, CHEN L, JIN L, LIN XH ET AL. COVID-19 lockdown increased the risk of preterm birth. *Front Med (Lausanne)* 2021, 8:705943
24. VOUSDEN N, BUNCH K, MORRIS E, SIMPSON N, GALE C, O'BRIEN P

- ET AL. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One* 2021, 16:e0251123
25. METZ TD, CLIFTON RG, HUGHES BL, SANDOVAL G, SAADE GR, GROBMAN WA ET AL. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021, 137:571–580
 26. SCHWARTZ DA, GRAHAM AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses* 2020, 12:194
 27. TASEEN S, ABBAS M. Incidence of preterm birth in low- and middle-income countries during COVID-19 pandemic: Recommendations. *J Obstet Gynaecol Res* 2021, 47:3418
 28. KARASEK D, BAER RJ, McLEMORE MR, BELL AJ, BLEBU BE, CASEY JA ET AL. The association of COVID-19 infection in pregnancy with preterm birth: A retrospective cohort study in California. *Lancet Reg Health Am* 2021, 2:100027
 29. CHMIELEWSKA B, BARRATT I, TOWNSEND R, KALAFAT E, VAN DER MEULEN J, GUROL-URGANCII ET AL. Effects of the Covid-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021, 9:e759–e772
 30. EINARSDÓTTIR K, SWIFT EM, ZOEGA H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021, 100:1924–1930
 31. HEDLEY PL, HEDERMANN G, HAGEN CM, BÆKVAD-HANSEN M, HJALGRIM H, ROSTGAARD K ET AL. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown. *Eur J Pediatr* 2022, 181:1175–1184
 32. BERGHELLA V, BOELIG R, ROMANA A, BURD J, ANDERSON K. Decreased incidence of preterm birth during coronavirus disease 2019 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020, 2:100258
 33. PHILIP RK, PURTILL H, REIDY E, DALY M, IMCHA M, McGRATH D ET AL. Unprecedented reduction in births of very low birthweight (VLBW) and extremely low birthweight (ELBW) infants during the COVID-19 lockdown in Ireland: A “natural experiment” allowing analysis of data from the prior two decades. *BMJ Glob Health* 2020, 5:e003075

Corresponding author:

A.I. Gatou, 31 Moskachlaidi street, 331 00 Amfissa, Greece
e-mail: as.gatou@gmail.com