

Indicazioni ISUOG ad Interim – Infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza e puerperio: informazioni per gli operatori sanitari.

Translation by: Francesca Conway, MD, Roma- Italy

Reviewed by: Prof. Stefano Guerriero of University of Cagliari – Italy

La ISUOG ha deciso di pubblicare il seguente documento per la gestione dell'infezione da COVID-19 in corso di gravidanza e puerperio in risposta ai recenti comunicati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed alla preoccupazione sollevata a livello internazionale riguardo l'epidemia da nuovo coronavirus (COVID-19).

Considerato il livello di incertezza che circonda molti aspetti relativi al decorso clinico dell'infezione da COVID-19, è possibile che gli stessi ginecologi-ostetrici, sia clinici, sia dedicati alla diagnostica ecografica, possano reperire informazioni potenzialmente utili riguardanti il nuovo coronavirus, contribuendo così ad una maggiore comprensione dei meccanismi patofisiologici dell'infezione in gravidanza e migliorando la qualità delle informazioni cliniche offerte nel corso del counseling con la gestante. Le seguenti indicazioni non sostituiscono precedenti documenti pubblicati riguardo la valutazione e la gestione di pazienti gravide esposte all'infezione da COVID-19. Devono, piuttosto, essere intese come una integrazione rispetto alle rilevanti raccomandazioni finora espresse da organizzazioni quali:

- WHO: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Center for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-faq.html>
- Pan American Health Organization (PAHO): <http://www.paho.org>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): <https://www.ecdc.europa.eu>
- Public Health England: <https://www.gov.uk/guidance/coronavirus-covid-19-information-for-the-public>
- National Health Commission of the People's Republic of China: <http://www.nhc.gov.cn>
- Perinatal Medicine Branch of Chinese Medical Association: <https://mp.weixin.qq.com/s/11hbxlPh317es1XtfWG2qg>
- Indicazioni ad Interim della Società Italiana di Neonatologia (SIN):

- [https://www.policlinico.mi.it/uploads/fom/attachments/pagine/pagine_m/79/files/all egati/539/allattamento_e_infezione_da_sars-cov-2_indicazioni_ad_interim_della_societaitaliana_di_neonatologia_sin2_.pdf](https://www.policlinico.mi.it/uploads/fom/attachments/pagine/pagine_m/79/files/all%20egati/539/allattamento_e_infezione_da_sars-cov-2_indicazioni_ad_interim_della_societaitaliana_di_neonatologia_sin2_.pdf)
- Santè Publique France: <http://www.santepubliquefrance.fr/>
 - Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia S.E.G.O. : https://mcusercontent.com/fbf1db3cf76a76d43c634a0e7/files/1abd1fa8-1a6f-409d-b622.c50e2b29eca9/RECOMENDACIONES_PARA_LA_PREVENCIO_N_DE_LA_INFECION_Y_EL_CONTROL_DE_LA_ENFERMEDAD_POR_CORONAVIRUS_2019_COVID_19_EN_LA_PACIENTE_OBSTE_TRICA.pdf
 - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG): <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-virus-infection-in-pregnancy-2020-03-09.pdf>

BACKGROUND SCIENTIFICO

L'infezione da nuovo coronavirus (COVID-19), anche noto come SARS-CoV-2, rappresenta una vera e propria emergenza di salute pubblica globale. Il primo caso di polmonite sostenuta da COVID-19 è stato riportato a Wuhan, nella provincia dell'Hubei in Cina, nel Dicembre del 2019 e da quel momento in poi l'infezione si è diffusa rapidamente nel resto del paese ed oltre i suoi confini (1-3).

I Coronavirus sono virus capsulati, non segmentati, caratterizzati da un genoma di acido ribonucleico (RNA) a filamento positivo, appartenenti alla famiglia dei Coronaviridae, dell'ordine Nidovirales (4). L'epidemia sostenuta da due β -coronavirus, ossia la Sindrome Respiratoria Severa Acuta (SARS-CoV) e la Sindrome Respiratoria Mediorientale (MERS-CoV) ha provocato un numero di casi cumulativo di oltre 10 000 nell'arco degli ultimi due decenni, con tassi di mortalità pari al 10% per la SARS-CoV ed al 37% per la MERS-CoV (5-9). Il COVID-19 fa parte dello stesso sottogruppo di β -coronavirus e possiede un genoma caratterizzato da strette somiglianze con il genoma della SARS-CoV (80%) e della MERS-CoV (50%) (10). Il virus COVID-19 si diffonde tramite le goccioline respiratorie ed il contatto stretto (contatto diretto tra le secrezioni corporee di un soggetto e gli occhi, il naso, la bocca o eventuali soluzioni di continuo della pelle, quali un taglio o una abrasione, dell'altro soggetto). Il Report della Missione Congiunta tra Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Cina sul COVID-19 (11) ha individuato un elevato tasso netto di riproduzione virale R_0 , pari a 2-2.5. Nell'ultimo comunicato OMS (12), datato 3 Marzo 2019, la mortalità globale imputabile al COVID-19 è pari al 3.4%.

Il gruppo di Huang et al (1) è stato il primo a pubblicare i dati relativi ad una coorte di 41 pazienti con polmonite da COVID-19 confermata tramite test di laboratorio. Nell'articolo vengono descritte le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, laboratoristiche e radiologiche di questi pazienti ed allo stesso tempo viene riportato l'outcome in seguito a trattamento ed il decorso clinico. Studi di dimensioni maggiori, pubblicati successivamente, riportano dati in accordo con lo studio di Huang et al (13,14). I sintomi più comunemente registrati sono la febbre (presente al momento dell'accesso in ospedale già nel 43.8% dei casi, presente nel corso del ricovero nell'88.7% dei casi) e la tosse (67.8%) (15). La diarrea è un sintomo scarsamente riportato (3.8%). Il reperto radiologico più frequentemente individuato alla TC torace effettuata nel corso dell'accesso in ospedale è una opacità del tipo "vetro smerigliato" ("ground glass"), presente nel 56.4% dei casi. Tuttavia, non sono state trovate evidenze di alterazioni del quadro radiografico o TC in 157 pazienti su 877 (17.9%), caratterizzati da infezione non severa, così come in 5 pazienti su 173 (2.9%), affetti invece da una infezione severa. Al momento del ricovero la linfocitopenia è stata riscontrata nell'83.2% dei pazienti (15).

La gravidanza rappresenta una condizione fisiologica che predispone la paziente allo sviluppo di complicanze respiratorie secondarie ad infezione virale. Il motivo risiede in quelle modificazioni fisiologiche proprie dello stato gravidico che interessano il sistema immunitario e cardio-polmonare della donna e che la rendono più vulnerabile nei confronti dei virus respiratori e delle loro complicazioni più severe. Nel 2009 circa l'1% dei pazienti affetti da influenza A, sottotipo virale H1N1, era rappresentato da donne in gravidanza; tuttavia il 5% dei decessi imputabili all'infezione da H1N1 nel corso dell'anno 2009 è avvenuto in gestanti (16). È noto come le infezioni sostenute sia da SARS-CoV sia da MERS-CoV siano responsabili di gravi complicanze in corso di gravidanza quali la necessità di intubazione endotracheale, di ricovero in terapia intensiva, l'insufficienza renale e il decesso (9,17). Il tasso di letalità da SARS-CoV nelle pazienti in gravidanza arriva al 25% (9).

Al momento attuale, tuttavia, non esistono evidenze per affermare che le donne in gravidanza siano maggiormente a rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 o che le pazienti gravide con infezione da COVID-19 siano maggiormente predisposte allo sviluppo di polmonite severa.

Oltre alle preoccupazioni riguardanti l'effetto dell'infezione da COVID-19 sulla paziente gravida, esiste anche il timore relativo al potenziale impatto negativo dell'infezione sull'outcome fetale e neonatale. Per tale motivo riteniamo che le pazienti in gravidanza necessitino di una speciale attenzione per quel che concerne la prevenzione, la diagnosi ed il management di questa infezione. Sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili, sebbene limitate, e sulla base delle nostre conoscenze circa le infezioni virali respiratorie simili al COVID-19, pubblichiamo le seguenti

indicazioni basate sull'opinione d'esperti e destinate a fornire una guida per il management clinico di queste pazienti.

DIAGNOSI DELL'INFEZIONE E CLASSIFICAZIONE CLINICA

La definizione di “caso” deriva dalle linee guida ad interim dell'OMS “Sorveglianza Globale della patologia COVID-19 provocata dall'infezione umana da nuovo coronavirus 2019”(18).

1.Caso sospetto

a. Un paziente con patologia respiratoria acuta (febbre ed almeno un segno/sintomo di patologia respiratoria (es. tosse, affanno) NON sostenuta da altra eziologia che possa giustificare pienamente tale presentazione clinica E con anamnesi positiva per viaggi o residenza in un paese o territorio sede di trasmissione locale dell'infezione da COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi; OPPURE

b. Un paziente con qualunque tipo di patologia respiratoria che HA RIPORTATO un contatto* (fare riferimento alla definizione di “contatto” descritta successivamente nel testo) con un caso confermato o probabile di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi; OPPURE

c. Un paziente con infezione respiratoria severa acuta (febbre ed almeno un segno/sintomo di patologia respiratoria (es.tosse, affanno) che NECESSITA di ricovero ospedaliero NON sostenuta da altra eziologia che possa giustificare pienamente tale presentazione clinica.

2.Caso probabile

Un paziente che rientra nei criteri del caso sospetto con esami di laboratorio non conclusivi.

3.Caso confermato

Un paziente con conferma di laboratorio dell'avvenuto contagio da COVID-19, a prescindere dalla presenza o meno di segni e sintomi clinici.

È plausibile che una certa proporzione di contagi derivi da una trasmissione del virus da soggetti paucisintomatici che non ricevono attenzione medica. Per tale motivo, nelle aree a trasmissione

locale, si osserva un aumentato numero di casi per i quali non risulta possibile ricostruire la catena dei contagi (19); appare dunque opportuno considerare sospetto ogni caso con infezione respiratoria severa acuta che si verifichi in tali aree.

Ogni caso sospetto dovrebbe ricevere il test per COVID-19, effettuato tramite tecniche di biologia molecolare quali la PCR (polymerase chain reaction) quantitativa a trascrizione inversa (qRT-PCR). I campioni derivanti dalle vie aeree inferiori possiedono un valore diagnostico superiore rispetto ai campioni prelevati dalle vie aeree superiori per la diagnosi dell'infezione da COVID-19. Per tale motivo l'OMS raccomanda di prelevare preferibilmente campioni dal basso tratto respiratorio quali campioni di saliva, di materiale da aspirato endotracheale o da lavaggio bronco-alveolare, per effettuare l'esame per la diagnosi di infezione da COVID-19. In assenza di sintomatologia che sembri coinvolgere le vie aeree inferiori oppure qualora il prelievo di campioni dal basso tratto respiratorio appaia clinicamente indicato ma non eseguibile, è possibile prelevare campioni di materiale da analizzare dalle alte vie aeree, inviando il materiale ottenuto da tamponi effettuati nell'area del nasofaringe ed orofaringe. Qualora il primo test per COVID-19 risulti negativo in un paziente con sospetto clinico rilevante si consiglia di ripetere il test dopo almeno 1 giorno di attesa, prelevando nuovamente tutto il materiale da inviare, che deve essere reperito da multipli siti del tratto respiratorio (materiale derivante dal naso, da aspirato endotracheale e campioni salivari). È possibile inoltre prelevare ulteriori campioni quali campioni di sangue, di urine e materiale fecale che possono a loro volta essere analizzati per confermare la presenza del virus e l'andamento dell'eliminazione del virus in diversi distretti corporei. Qualora la qRT-PCR risulti negativa nel corso di due test consecutivi è possibile escludere l'infezione da COVID-19.

***Definizione di contatto.**

Un contatto viene definito come un soggetto coinvolto in una delle seguenti attività:

- Assistenza a pazienti affetti da COVID-19 in assenza di adeguati dispositivi di protezione individuale (DPI);

-Condivisione degli spazi con pazienti affetti da COVID-19 (ad esempio condivisione dell'ambiente di lavoro, di un'aula, dell'abitazione o partecipazione allo stesso evento);

-Viaggiare, con qualunque mezzo, nelle strette vicinanze (1-2 metri) di un paziente affetto da COVID-19.

L'OMS ha prodotto raccomandazioni inerenti l'utilizzo razionale dei DPI nel corso dell'epidemia da COVID-19. Per gli operatori sanitari coinvolti in procedure che possono generare produzione di

areosol (ad esempio l'intubazione orotracheale, la ventilazione non invasiva, le manovre di rianimazione cardiopolmonare, la ventilazione manuale precedente l'intubazione) si raccomanda di indossare respiratori (ad esempio N95, FFP2 o equivalenti standard) assieme ai propri DPI (20,21). Il Center for Disease Control and Prevention (CDC) inoltre, tiene conto anche delle procedure che possono indurre lo stimolo della tosse (ad esempio il prelievo di un campione di saliva o di un campione dal nasofaringe tramite tampone o suzione) quali generatrici di areosol e per tale motivo, nelle linee guida CDC, viene inclusa l'opzione di indossare kit respiratori per la purificazione dell'aria alimentati (PAPR powered air air purifying respirator).

TECNICHE DI IMAGING TORACICO NELLA PAZIENTE IN GRAVIDANZA

L'imaging toracico, particolarmente la TC, è un passaggio essenziale nel corso della valutazione delle condizioni cliniche di una donna gravida con infezione da COVID-19 (22-24). Gli effetti avversi fetali più comunemente riportati a seguito di esposizione ad alte dosi di radiazioni (>610 mGy) includono la restrizione di crescita fetale (FGR fetal growth restriction), la microcefalia ed il ritardo cognitivo (25-27). In base ai dati forniti dall'American College of Radiology e dall'American College of Obstetricians and Gynecologists, nel corso di una singola radiografia toracica, effettuata su paziente gravida, la dose di radiazioni che arriva al feto è pari a 0.0005-0.01 mGy ossia una quota trascurabile, mentre nel corso di una TC torace o angioTC polmonare il feto è esposto ad una dose di radiazioni pari a 0.01-0.66 mGy (28-30).

La TC torace presenta una elevata sensibilità per la diagnosi di COVID-19 (24). Per tale motivo in una paziente gravida con sospetto di infezione da COVID-19 si raccomanda di considerare l'esecuzione di una TC torace quale strumento primario per la diagnosi di COVID-19 nelle aree soggette ad epidemia (24). È importante ottenere sempre il consenso informato dalla paziente, affinché il percorso di cura sia condiviso tra medico e paziente, e applicare uno schermo a protezione dell'utero gravido nel corso dell'indagine radiologica.

TRATTAMENTO NELLA PAZIENTE IN GRAVIDANZA

1.Setting terapeutico

I casi sospetti, probabili e confermati di infezione da COVID-19 dovrebbero essere gestiti precocemente presso strutture ospedaliere di terzo livello opportunamente individuate e dotate di aree per l'isolamento e di idonei dispositivi protettivi per il personale. I casi sospetti/probabili dovrebbero

essere gestiti in isolamento mentre per i casi confermati la gestione dovrebbe avvenire presso stanze di isolamento a pressione negativa. Un caso confermato in condizioni cliniche critiche dovrebbe essere ricoverato presso una stanza di isolamento a pressione negativa situata nel reparto di Terapia Intensiva (31). Le strutture ospedaliere opportunamente individuate dovrebbero allestire una sala operatoria a pressione negativa dedicata ed un distacco del reparto di neonatologia a sua volta in modalità di isolamento. Tutti i sanitari coinvolti nella gestione di casi confermati di infezione da COVID-19 dovrebbero indossare i DPI (respiratori, occhiali protettivi, schermi facciali, camice protettivo e guanti) (23).

Tuttavia, in aree con diffusa trasmissione locale, è possibile che i sistemi sanitari non riescano a fornire assistenza medica di tale livello a tutti i casi sospetti, probabili o confermati. Le pazienti gravide paucisintomatiche potrebbero non necessitare inizialmente di ricovero in ambiente ospedaliero ed essere gestite a domicilio, in isolamento, qualora questo risulti possibile da un punto di vista logistico e qualora sia garantito un monitoraggio delle condizioni cliniche della paziente a distanza (33). In assenza di disponibilità di stanze di isolamento a pressione negativa, si consiglia di isolare le pazienti in stanze singole oppure in stanze con più pazienti, a condizione che tutti i pazienti nella stanza siano casi confermati di infezione da COVID-19.

Nel corso di trasferimenti di casi confermati di COVID-19 è importante che il team medico indossi gli adeguati DPI e mantenga se stesso oltre che il paziente infetto ad una distanza di almeno 1-2 metri da qualunque altro individuo sprovvisto di DPI.

2.Casi sospetti/probabili

a. Principi generali di trattamento: mantenere un adeguato bilanciamento di fluidi ed elettroliti; somministrare terapia sintomatica quali antipiretici ed antidiarroeici.

b. (1) Sorveglianza: instaurare una sorveglianza stretta e vigile dei parametri vitali materni e dei livelli di saturazione dell'ossigeno per minimizzare i rischi di ipossia materna; effettuare emogas analisi arteriosa; eventualmente ripetere l'imaging toracico se vi è indicazione; effettuare regolari esami ematochimici quali emocromo completo, esami di funzionalità epatica e renale e coagulazione.

(2) Monitoraggio fetale: si consiglia l'esecuzione di un monitoraggio cardiotocografico (CTG) per la valutazione della frequenza cardiaca fetale quando la gravidanza è $\geq 26-28$ settimane di gestazione ed eventualmente di effettuare anche un controllo ecografico della crescita fetale, del volume di liquido amniotico e del Doppler ombelicale, laddove necessario. È importante ricordare che la strumentazione utilizzata per il monitoraggio del feto deve subire una adeguata disinfezione prima di essere nuovamente utilizzata.

(3) La gravidanza dovrebbe essere gestita sulla base delle condizioni cliniche della paziente e del feto

e delle informazioni cliniche derivanti dagli esami ecografici, a prescindere dall'epoca di gravidanza. Tutte le visite per emergenze ostetriche dovrebbero essere disponibili, in accordo con le linee guida locali. Tutte le visite di routine e follow-up dovrebbero essere rimandate di 14gg o fintanto che arrivi il risultato del test diagnostico effettuato sulla paziente risultato positivo oppure dopo due risultati negativi consecutivi.

3.Casi confermati

a. Infezione lieve-moderata. (1) L'approccio clinico è simile a quello adottato per i casi sospetti/probabili ossia il mantenimento di un adeguato bilancio di fluidi ed elettrolitico e la terapia sintomatica. (2) Attualmente non vi sono evidenze a sostegno di un trattamento antivirale efficace per pazienti con COVID-19, sebbene si stia procedendo alla somministrazione sperimentale di alcuni farmaci antivirali in pazienti con sintomi severi (24,25). Qualora si consideri la somministrazione di antivirali si consiglia un accurato confronto con i virologi; le pazienti gravide devono essere adeguatamente informate dei potenziali effetti avversi sia materni sia fetali (rischio di restrizione della crescita fetale) dovuti al trattamento con antivirali. (3) E' opportuno monitorare la paziente per l'eventuale insorgenza di una infezione batterica concomitante, tramite l'esecuzione di emocolture e di analisi microscopica delle urine oltre che di urinocolture con campioni derivanti da mitto intermedio o da cateterismo, impostando una terapia antibiotica appropriata qualora si verifichi una sovrainfezione batterica secondaria. In assenza di evidenza di infezione batterica secondaria è sconsigliato l'uso empirico o inappropriato di antibiotici. (4) Monitoraggio fetale: si consiglia l'esecuzione di un monitoraggio cardiotocografico (CTG) per la valutazione della frequenza cardiaca fetale quando la gravidanza è $\geq 26-28$ settimane di gestazione ed eventualmente di effettuare anche un controllo ecografico della crescita fetale, del volume di liquido amniotico e del Doppler ombelicale, laddove necessario.

b. Infezione severa. (1) Il grado di severità della polmonite da COVID-19 è definito secondo le linee guida della Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society stilate per la polmonite acquisita in comunità (Appendice 1) (36). (2) La polmonite severa è associata ad elevati tassi di mortalità materna e perinatale e pertanto è richiesto un trattamento aggressivo inclusivo di misure di supporto quali l'idratazione, l'ossigeno-terapia e la fisioterapia respiratoria. Il caso dovrebbe essere gestito in una stanza di isolamento a pressione negativa posta nel reparto di Terapia Intensiva, possibilmente con la paziente in decubito laterale sinistro, ed è di competenza dell'intero team multidisciplinare (composto da ginecologi-ostetrici, esperti di medicina materno-fetale, intensivisti, anestesisti ostetrici, ostetriche, virologi, microbiologi, neonatologi ed infettivologi) (37). (3) Terapia antibiotica: è opportuno impostare tempestivamente un trattamento antibiotico

appropriato, combinato alla terapia antivirale, qualora vi sia il sospetto o la conferma di una sovrainfezione batterica secondaria, dopo idoneo consulto con il microbiologo. (4) Controllo della pressione arteriosa e management del bilancio idrico: in assenza di shock settico è possibile impostare un management conservativo del bilancio idrico (38); nelle pazienti in shock settico sono necessarie misure di rianimazione quali la somministrazione di fluidi endovenosi e di inotropi per mantenere una pressione arteriosa media > 60 mmHg ($1\text{mmHg} = 0.133$ kPa) ed il livello di lattati < 2 mmol/L (39). (5) Ossigeno-terapia: fornire ossigeno al fine di mantenere la saturazione dell'ossigeno $\geq 95\%$ (40,41); è fondamentale impostare tempestivamente l'ossigeno-terapia in pazienti con ipossiemia e/o shock (42) ed una appropriata metodica di ventilazione adeguata alle condizioni della paziente e sulla base delle indicazioni fornite dagli intensivisti e dagli anestesisti ostetrici. (6) Monitoraggio fetale: si consiglia l'esecuzione di un monitoraggio cardiocografico (CTG) per la valutazione della frequenza cardiaca fetale quando la gravidanza è $\geq 26-28$ settimane di gestazione ed eventualmente di effettuare anche un controllo ecografico della crescita fetale, del volume di liquido amniotico e del Doppler ombelicale, laddove necessario, e solamente quando le condizioni materne risultino stabili. (7) L'eventuale induzione pretermine del parto deve essere decisa dal team multidisciplinare dopo adeguata valutazione del singolo caso.

MANAGEMENT IN GRAVIDANZA

Attualmente vi sono evidenze limitate circa l'effetto sul feto dell'infezione materna da COVID-19. Alcune evidenze sembrano suggerire come la polmonite virale in corso di gravidanza si associ ad un aumentato rischio di parto pretermine, restrizione di crescita fetale (FGR) e mortalità perinatale (43). Dati estrapolati da studi nazionali di popolazione hanno dimostrato che le pazienti gravide con polmoniti virali da altra eziologia ($n=1462$) presentano un rischio aumentato di parto pretermine, FGR e basso peso fetale alla nascita con Apgar <7 a 5 minuti, rispetto a quelle non affette da polmonite ($n= 7310$) (44). Una case-series composta da 12 pazienti gravide affette da SARS-CoV a Hong-Kong, pubblicata nel 2004, ha riportato ben 3 decessi materni, 4 aborti spontanei nelle 7 pazienti al primo trimestre, 4 parti pretermine su 5 pazienti, mentre la gravidanza è proseguita in 2 pazienti che sono guarite dal virus, presentando tuttavia una restrizione della crescita fetale (9).

Nelle pazienti gravide con infezione sospetta/probabile da COVID-19 o con infezione confermata ed asintomatiche o convalescenti da una infezione di grado lieve-moderato, si consiglia un monitoraggio del benessere fetale tramite valutazione ecografica della crescita fetale, del liquido amniotico e del Doppler ombelicale (se necessario) ogni 2-4 settimane (45). Attualmente non è noto il rischio di trasmissione verticale del virus dalla madre al feto. Uno studio di Chan et al (46) condotto su 9

pazienti al terzo trimestre di gravidanza, affette da COVID-19, ha dimostrato come in 6 di queste le analisi condotte sul liquido amniotico, sul sangue cordonale e su tamponi orofaringei neonatali siano risultate negative per infezione da COVID-19, suggerendo una assenza di evidente infezione intrauterina da trasmissione verticale del virus in pazienti affette da polmonite da COVID-19 in gravidanza avanzata. Tuttavia, non abbiamo dati riguardo l'outcome perinatale nei casi in cui l'infezione venga contratta nel primo trimestre e nella fase iniziale del secondo trimestre di gravidanza. Tali gravidanze dovrebbero essere strettamente sorvegliate ad avvenuta guarigione materna.

STRUMENTI ECOGRAFICI

Dopo aver effettuato un esame ecografico si consiglia di detergere e disinfettare le superfici delle sonde attenendosi alle istruzioni fornite dall'azienda produttrice ed applicando gli agenti disinfettanti su tutte le superfici (sonde ed altre superfici) per tutto il tempo necessario ad ottenere una efficace disinfezione (47). Si consiglia di utilizzare adeguata copertura per le sonde ecografiche ed i fili, particolarmente in presenza di lesioni cutanee infette o quando sia necessario condurre un esame per via transvaginale. Qualora l'esame venga condotto su pazienti ad elevata contagiosità è necessaria una pulizia profonda degli strumenti utilizzati. È sempre preferibile condurre l'esame ecografico portando lo strumento ecografico nei pressi del letto della paziente; qualora questo non sia possibile e sia necessario effettuare l'esame in ambulatorio, si consiglia di effettuarlo per ultimo, per poter poi adeguatamente disinfettare la stanza e le apparecchiature ecografiche. Il ciclo di pulizia delle sonde ecografiche dovrebbe essere documentato per garantirne la tracciabilità (47).

MANAGEMENT DURANTE IL PARTO

1.L'infezione da COVID-19 non rappresenta da sola una indicazione all'espletamento del parto, a meno che non vi sia la necessità di migliorare i livelli di ossigenazione della madre. Per i casi di infezione da COVID-19 sospetta, probabile e confermata, si consiglia l'espletamento del parto in una sala parto isolata ed a pressione negativa. Le tempistiche e le modalità del parto vanno stabilite caso per caso, sulla base delle condizioni cliniche della paziente, dell'epoca gestazionale e del benessere fetale (48). Qualora in una donna con infezione da COVID-19 vi sia insorgenza spontanea del travaglio con progressione ottimale, è consentito il parto vaginale. È possibile decidere di ridurre la durata del secondo stadio tramite un parto operativo, poiché per la paziente potrebbe essere difficoltoso spingere attivamente mentre indossa una mascherina chirurgica (49). Per quel che

concerne le pazienti gravide senza diagnosi confermata di COVID-19, ma che potrebbero tuttavia essere portatrici asintomatiche del virus, raccomandiamo cautela nell'incoraggiare la pratica delle spinte attive nel corso del secondo stadio, sebbene la paziente indossi una mascherina. Attualmente non è chiaro se sussista o meno un aumentato rischio di esposizione al virus per gli operatori sanitari che assistono il parto senza DPI, in quanto è possibile che la mascherina chirurgica non sia sufficiente nel prevenire la diffusione del virus tramite le goccioline respiratorie generate dalla gestante nel corso delle espirazioni forzose durante le spinte (49).

È possibile indurre il travaglio in presenza di una cervice adeguatamente preparata; si consiglia tuttavia di anticipare il parto tempestivamente qualora insorga sofferenza fetale o scadimento delle condizioni materne ed in presenza di una scarsa progressione. Per i casi di shock settico, insufficienza multiorgano acuta o sofferenza fetale è previsto un taglio cesareo d'emergenza (o interruzione della gravidanza, qualora l'epoca di viabilità fetale non sia stata raggiunta e se consentita dalla legislazione locale) (45). Al fine di tutelare il team medico sono sconsigliati i parti in acqua. E' prevista l'esecuzione dell'anestesia sia loco-regionale sia generale, in base alle condizioni cliniche della paziente ed alle indicazioni dell'anestesista ostetrico.

2. In caso di gravidanza che necessiti di espletamento del parto pretermine consigliamo cautela nella somministrazione di corticosteroidi per favorire la maturazione del polmone fetale (desametasone e betametasone) nelle pazienti in condizioni critiche, poiché tali farmaci potrebbero peggiorare il quadro clinico della madre (50), oltre a ritardare l'espletamento del parto, atto necessario a poter provvedere al successivo management della paziente. L'uso di corticosteroidi dovrebbe essere discusso con l'infettivologo, l'esperto di medicina materno-fetale ed il neonatologo (37,51). In caso di insorgenza spontanea di travaglio pretermine nella paziente con infezione da COVID-19 è sconsigliata la somministrazione di tocolitici al fine di ritardare il parto e consentire la somministrazione di corticosteroidi.

3. In caso di aborto precoce o tardivo in pazienti con infezione da COVID-19, si consiglia di considerare i tessuti embrio-fetali e placentari alla stregua di tessuti infetti e provvedere allo smaltimento con le dovute precauzioni; tali tessuti dovrebbero essere sottoposti ad esame diagnostico per l'individuazione del virus tramite qRT-PCR, se possibile.

4. Per quanto riguarda la gestione dei nati da madre con infezione da COVID-10 sospetta, probabile o confermata si consiglia tempestivo clampaggio del cordone ombelicale e trasferimento immediato del neonato nell'isola neonatale per la valutazione delle condizioni da parte del team pediatrico. Non

vi sono attualmente evidenze riguardo la possibilità di aumentato rischio di trasmissione dell'infezione al neonato per contatto diretto qualora venga praticato il clampaggio ritardato del cordone (51). Nei reparti ostetrici con protocolli interni a favore del clampaggio ritardato si consiglia attenta valutazione della necessità di proseguire tale pratica clinica in caso di infezione materna da COVID-19. Vi sono scarse evidenze anche per quel che concerne la sicurezza dell'allattamento al seno e la necessità di separare la madre dal neonato in caso di infezione materna da COVID-19 (46,52). Qualora la madre si trovi in condizioni critiche è preferibile che venga separata dal neonato, tentando di mantenere la produzione del latte materno mediante spremitura manuale e meccanica. Si consiglia di prestare particolare cura alla detersione delle apparecchiature per tirare il latte. Se la paziente è asintomatica o paucisintomatica, è possibile prendere in considerazione sia l'allattamento al seno sia il rooming-in, in accordo con il parere degli operatori sanitari; in alcuni casi potrebbe essere l'unica soluzione se la struttura non consente logisticamente la separazione della madre dal neonato. La maggior preoccupazione per quel che concerne il periodo post-natale è che il virus possa essere trasmesso tramite le goccioline respiratorie materne piuttosto che tramite il latte materno. Per tale motivo è opportuno che la madre che allatta si lavi le mani ed indossi una mascherina chirurgica a tre strati prima di toccare il neonato. Qualora si scelga il rooming-in, si consiglia di mantenere una distanza di almeno 2 metri tra la culla del neonato ed il letto materno e di porre una barriera fisica tra culla e letto, quale ad esempio una tenda o un paravento (53,54).

5. Separare le madri con infezione da COVID-19 dai propri neonati, impedendo l'allattamento diretto, potrebbe alterare il "bonding" precoce tra mamma e bambino e allo stesso tempo alterare la dinamica della lattazione (55). Ciò potrebbe inevitabilmente provocare ulteriore stress materno nel periodo post-partum. Il team medico coinvolto nella gestione della paziente dovrebbe pertanto tenere presente il benessere mentale oltre che fisico della propria paziente, garantendo l'adeguato supporto, anche psicologico, ove necessario (55).

EFFETTI PERINATALI DELL'INFEZIONE DA COVID-19

Le febbre è molto comune nei pazienti con infezione da COVID-19. Vari studi hanno dimostrato come la febbre materna in fasi precoci di gravidanza sia in grado di provocare anomalie strutturali congenite a carico del tubo neurale, del cuore, dei reni e di altri organi (56-59). Tuttavia, uno studio recente (60), condotto su 80 321 donne in gravidanza, ha dimostrato che, sebbene nel 10% del campione fosse stato registrato un episodio di febbre nel corso del primo trimestre, l'incidenza di

malformazioni fetali in questo gruppo si attestava attorno al 3.7%. Delle 77 344 gravidanze evolutive incluse nello studio, 8321 riportavano un episodio febbrile con temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ della durata di 1-4 gg nel corso del primo trimestre; confrontando i dati raccolti tra la 16-29esima settimana di gestazione nelle gravidanze con episodio febbrile ed in quelle prive di episodio febbrile nel primo trimestre, non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi per quel che riguarda il rischio globale di malformazione fetale (odds ratio = 0.99 (95% CI, 0.88-1.12)) (60). Studi condotti in passato sulla SARS-CoV non hanno trovato alcuna evidenza di una possibile infezione congenita in donne affette da SARS-CoV (61) ed attualmente non abbiamo dati riguardo il rischio di malformazione congenita nella prole di donne affette da COVID-19 durante il primo trimestre o l'inizio del secondo trimestre di gravidanza. Tuttavia, è consigliabile l'esecuzione di uno studio ultrasonografico accurato della morfologia fetale tra le 18-24 settimane di gravidanza in pazienti con infezione da COVID-19 sospetta, probabile o confermata.

NORME PREVENTIVE GENERALI

Attualmente non esistono trattamenti efficaci o un vaccino per la prevenzione dell'infezione da COVID-19. Per tale motivo, attualmente, le norme preventive di protezione personale rappresentano l'unico strumento per ridurre il rischio di contagio (62).

1. Norme preventive valide per i pazienti e per gli operatori sanitari

- a. Si consiglia di mantenere un adeguato livello di igiene personale: praticare il distanziamento sociale nel corso dell'epidemia da COVID-19, evitare di partecipare ad eventi che impediscono di mantenere una distanza di almeno 1 metro tra i soggetti coinvolti, lavarsi spesso le mani ed utilizzare frequentemente gel disinfettanti (con una concentrazione alcolica del 70% (63)).
- b. Le autorità sanitarie di alcuni paesi così come i protocolli interni di alcuni ospedali raccomandano di indossare una mascherina chirurgica a tre strati qualora si faccia ingresso in una struttura ospedaliera o ci si rechi in territori ad alto rischio.
- c. In presenza di sintomi quali febbre o tosse si raccomanda un contatto tempestivo con un operatore sanitario al fine di ottenere una diagnosi ed un eventuale trattamento precoce.

2. Norme preventive valide per gli operatori sanitari

- d. Si consiglia di fornire appropriato materiale divulgativo per i pazienti (brochure e poster) inerente all'infezione da COVID-19 nelle sale d'attesa.
- e. Allestire un sistema di triage per lo screening dei pazienti. Nelle unità dotate di aree di triage,

fornire al personale adeguati dispositivi di protezione e richiedere la massima attenzione per quel che concerne il lavaggio delle mani.

f. Le pazienti gravide che si recano in ospedale e presso gli ambulatori devono prima ricevere uno screening ed una valutazione mirati al riconoscimento di sintomi o di fattori di rischio in anamnesi (viaggi, occupazione, contatti stretti o cluster secondo l'acronimo TOCC) (Appendice 2).

g. Si consiglia di rimandare di 14 giorni le visite e le indagini ecografiche di routine nelle pazienti gravide con anamnesi positiva per fattori di rischio (TOCC) ed in quelle con infezione da COVID-19 asintomatica o lieve.

h. Si consiglia di ridurre il numero di persone ammesse all'interno dei reparti delle strutture ospedaliere.

i. Nei reparti di ostetricia che richiedono alle pazienti ostetriche l'esecuzione routinaria dello screening per colonizzazione da streptococco gruppo B (GBS) è consigliato di rimandare di 14 giorni il prelievo tramite tampone vagino-rettale del campione nelle pazienti con anamnesi positiva per fattori di rischio (TOCC) oppure di procedere al prelievo solo in presenza di un test diagnostico negativo per i casi sospetti/probabili o dopo la guarigione nei casi confermati. In alternativa, è possibile effettuare direttamente la profilassi antibiotica intra-partum per donne con fattori di rischio accertati per GBS che si manifestano prima del parto o durante il travaglio.

j. Qualora una paziente gravida con anamnesi positiva per fattori di rischio (TOCC) si presenti in area triage per ricevere attenzioni mediche, appare opportuno spostarla in una stanza di isolamento per condurre in sicurezza le valutazioni aggiuntive.

k. Gli operatori sanitari coinvolti nella gestione di casi sospetti, probabili o confermati di infezione da COVID-19 devono essere sorvegliati a loro volta per l'eventuale insorgenza di febbre o di altri segni di infezione e devono astenersi dal lavoro in presenza di qualunque sintomo suggestivo di infezione da COVID-19. Sintomi iniziali frequenti a cui porre attenzione sono febbre, tosse secca, mialgie, astenia, dispnea ed inappetenza. In alcuni paesi le autorità sanitarie e le strutture ospedaliere richiedono agli operatori sanitari che gestiscono pazienti con infezioni da COVID-19 sospette, probabili o confermate, di ridurre il contatto con altri pazienti e colleghi, per minimizzare il rischio di esposizione e trasmissione virale.

l. Gli operatori sanitari che vengono esposti ad un contatto con una paziente gravida con infezione da COVID-19, in assenza degli adeguati DPI, devono osservare quarantena o auto-isolamento per 14 giorni.

m. Le operatrici sanitarie in gravidanza devono a loro volta adeguarsi alla valutazione del rischio ed alle linee guida per il contenimento della diffusione dell'infezione qualora vengano esposte al contatto con pazienti con infezione da COVID-19 sospetta, probabile o confermata.

PUNTI CHIAVE

1. Le pazienti gravide con infezione da COVID-19 confermata dovrebbero essere gestite presso strutture ospedaliere di terzo livello opportunamente individuate dovrebbero essere informate del rischio aumentato di esiti avversi della gravidanza.
2. Affinchè il travaglio, il parto e le prime cure neonatali avvengano in condizioni di sicurezza sia per la paziente che per l'equipe sanitaria, è opportuno che vengano adibite, a tal fine, delle idonee stanze di isolamento a pressione negativa.
3. Per tutta la durata dell'epidemia da COVID-19, nel corso dei controlli prenatali di routine, sarà necessario raccogliere le seguenti informazioni dalle pazienti in gravidanza: una dettagliata anamnesi comprensiva di informazioni riguardo viaggi recenti, occupazione, contatti stretti ed eventuali cluster noti (TOCC: viaggi, occupazione, contatti, cluster) e comparsa di sintomatologia suggestiva.
4. L'imaging toracico, particolarmente la TC, deve far parte dell'iter diagnostico di pazienti gravide con infezione da COVID-19 sospetta, probabile o confermata.
5. I casi sospetti/probabili di infezione da COVID-19 devono essere messi isolamento, mentre i casi confermati devono essere gestiti in stanze di isolamento a pressione negativa. Una paziente con infezione confermata in condizioni critiche deve essere ricoverata all'interno di una stanza di isolamento a pressione negative posta all'interno della terapia intensiva.
6. Le indagini antenatali (visite ostetriche, esami ecografici, monitoraggi cardiotocografici) ed il parto delle pazienti con infezione da COVID-19 devono avvenire in una apposita stanza di isolamento a pressione negativa all'interno dell'area travaglio e parto del reparto di ostetricia (oppure all'interno della sala parto). Sarebbe opportuno limitare il numero di personale ammesso all'interno di questa stanza ogni qualvolta essa sia occupata da una paziente infetta.
7. Si raccomanda che il personale sanitario coinvolto nella gestione delle pazienti con infezione da COVID-19 indossi gli idonei DPI (dispositivi di protezione individuali), seguendo le apposite indicazioni.
8. Il management delle pazienti con infezione da COVID-19 in gravidanza è "multidisciplinare" e dovrebbe coinvolgere le seguenti figure professionali: ginecologi-ostetrici, esperti di medicina materno-fetale, intensivisti, anestesisti dedicati all'ostetricia, ostetriche, virologi, microbiologi, neonatologi ed infettivologi.
9. Nelle pazienti affette da COVID-19 le tempistiche e le modalità di espletamento del parto dovrebbero essere stabilite caso per caso, in base alle condizioni cliniche della paziente, all'epoca gestazionale ed al benessere fetale.
10. In caso di necessità è possibile praticare sia una anestesia loco-regionale sia generale nella paziente gravida affetti da COVID-19. La scelta è dettata dalle condizioni cliniche della paziente e

dalle indicazioni dell'anestesista ostetrico.

11. Le evidenze attuali, per quanto limitate, non sembrano suggerire la possibilità di una trasmissione verticale materno-fetale nelle pazienti che sviluppano l'infezione da COVID-19 in epoca avanzata di gravidanza.

12. Le evidenze riguardo la sicurezza dell'allattamento al seno in pazienti infette e l'eventuale necessità di separare madre e neonato sono attualmente limitate. Se la madre si trova in condizioni critiche è opportuno separarla dal neonato, incoraggiando il mantenimento della produzione di latte materno tramite la spremitura manuale o meccanica, ove possibile. Le pazienti paucisintomatiche o con sintomi moderati possono prendere in considerazione sia l'allattamento sia il rooming-in, in accordo con il parere degli operatori sanitari.

13. Gli operatori sanitari coinvolti nelle cure ostetriche così come gli ecografisti ostetrici dovrebbero ricevere adeguato training circa la protezione individuale ed indossare adeguati respiratori (mascherine dotate di filtro) e/o kit respiratori per la purificazione dell'aria alimentati (PAPR).

14. Dopo aver effettuato un esame ecografico su una paziente con infezione da COVID-19 sospetta, probabile o confermata si raccomanda di eseguire la pulizia e disinfezione delle sonde ecografiche utilizzate nel corso dell'esame, attenendosi alle istruzioni fornite dall'azienda produttrice ed applicando gli agenti disinfettanti sulle superfici per il tempo necessario ad ottenere una efficace disinfezione.

AUTORI

L. C. Poon, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR;

H. Yang, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing, China;

J. C. S. Lee, Department of Obstetrics and Gynaecology, KK Women's and Children's Hospital, Singapore;

J. A. Copel, Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA;

T. Y. Leung, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR;

Y. Zhang, Department of Obstetrics and Gynaecology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China;

D. Chen, Department of Obstetrics and Gynaecology, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China;

F. Prefumo, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. World Health Organization. Novel coronavirus - China. 12 January 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Accessed 7 March 2020.
3. Coronavirus COVID19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University - <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490–502.
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, et al SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2003, 348(20):1953-1966.
6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1814-1820.
7. World Health Organization. Emergency preparedness, response. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.

8. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). MERS Monthly Summary, November 2019. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
9. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, Ng PC, Lam PW, Ho LC, To WW, Lai ST, Yan WW, Tan PY. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004,191(1):292-297.
10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574.
11. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020 <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
12. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 3 March 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3march-2020>.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xian J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28.
16. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-25.
17. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52: 501-3.
18. WHO. Global surveillance for COVID-19 disease caused by human infection with the 2019 novel Coronavirus interim Guidance. 27 February 2020. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) Accessed 7 March 2020.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Daily risk assessment on COVID-19, 7 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>. Accessed on 8th March 2020.
20. World Health Organization. Rational use of protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf. Accessed 8 March 2020.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients

- with Confirmed Coronavirus Disease 2019(COVID-19) or Persons Under Investigation for COVID-19 in Healthcare Settings. 21 February 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>. Accessed 8 March 2020.
- 22.Li X, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 4;1-7. doi: 10.2214/AJR.20.22954. [Epub ahead of print]
- 23.Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 3;1-6. doi: 10.2214/AJR.20.22976. [Epub ahead of print]
- 24.Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26:200642. doi:10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
- 25.Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007;27:1705–22.
- 26.National Library of Medicine. Gadopentetate. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+lactmed:@term+@DOCNO+519>. Accessed 7 March 2020.
- 27.Miller RW. Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology* 1999;59:234–5.
- 28.Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2017; 130(4):e210e216.DOI:10.1097/AOG.0000000000002355. 23
- 29.American College of Radiology. *ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation (2018)*.
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf>
- 30.Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics*, 2012,32(3):897-911. DOI: 10.1148/rg.323115120.
- 31.The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* 2020; 395(10221):311. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)30186-0.
- 32.Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225-Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can*, 2017,39(8):e130-e137. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.04.024.
- 33.Centers for Disease Control. *Interim Clinical Guidance for Management of Patients withb confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-p atients.html>. Accessed 8th March 2020.
34. Boseley S. China trials anti-HIV drug on coronavirus patients. *The Guardian* 2020 [cited 15 February 2020]. <https://www.theguardian.com/world/2020/feb/07/china-trials-anti-hiv-drug-coronav irus-patients>. Accessed on 7 March 2020
- 35.NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. 25 February 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat- covid-19-begins>. Accessed on 9 March 2020.
- 36.Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.* *Am J*

Respir Crit Care Med 2019; 200: e45-e67.

37. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Feb 24. pii: S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. [Epub ahead of print]
38. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, Adhikari NKJ, Iyer S, Kwizera A, Lubell Y, Papali A, Pisani L, Riviello ED, Angus DC, Azevedo LC, Baker T, Diaz JV, Festic E, Haniffa R, Jawa R, Jacob ST, Kissoon N, Lodha R, Martin-Loeches I, Lundeg G, Misango D, Mer M, Mohanty S, Murthy S, Musa N, Nakibuuka J, Neto AS, Mai NTH, Thien BN, Pattnaik R, Phua J, Preller J, Pova P, Ranjit S, Talmor D, Thevanayagam J, Thwaites CL. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017; 43(5):612-624. DOI: 10.1007/s00134-017-4750-z.
39. Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*, 2019,220(4):B2-B10. DOI: 10.1016/j.ajog. 2019.01.216.
40. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, Omland T; FINNESEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011; 37(1):77-85. DOI: 10.1007/s00134010-2051-x.
41. Bhatia PK, Biyani G, Mohammed S, Sethi P, Bihani P. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in pregnant patient: A narrative review of literature[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32(4):431-439. DOI: 10.4103/0970-9185.194779.
42. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 28 January 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed on 7 March 2020.
43. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:657-662. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90373-6
44. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,207(4):288.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog. 2012.08.023.
45. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30157-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2).
46. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020.
47. Basseal JM, Westerway SC, Juraja M, van de Mortel T, McAuley TE, Rippey J, Meyer-Henry S, Maloney S, Ayers A, Jain S, Mizia K, Twentyman, D. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers. *Australian Journal of Ultrasound in Medicine* 2017; 20: 30-40
48. Qi H, Chen D, Feng L, Zou L, Li J. Obstetric considerations on delivery issues for pregnant women with COVID-19 infection. *Chin J Obstet Gynecol* 2020; 55(02): E001-E001.
49. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Mar 5.
50. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
51. Mullins E, Evans D, Vine R, O'Brien P, Moisi E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review and expert consensus. medRxiv 8 March 2020.
52. Zhu 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(1).

53. Centers for Disease Control. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067966715. Accessed 8th March 2020.

54. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory: Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Novel-Coronavirus2019?IsMobileSet=false>. Accessed 8th March 2020.

55. Chua MSQ, Lee JCS, Sulaiman S, Tan HK. From the frontlines of COVID-19 – How prepared are we as obstetricians: a commentary. *BJOG* 2020 Mar 4.

56. Yin Z, Xu W, Xu C, Zhang S, Zheng Y, Wang W, Zhou B. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in Shenyang, China. *Childs Nerv Syst*, 2011,27(1):149-154. DOI: 10.1007/s00381-010-1198-7.

57. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57:1-7.

58. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *J Pediatr* 2011;158:990-995. DOI:

59. Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:911-918. DOI: 10.1002/bdra.10130.

60. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. . Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17:413. DOI: 10.1186/s12884017-1585-0.

61. Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW, Chan PK, Peiris MJ, Lee KH, Wong SF, Cheung HM, Li AM, Hon EK, Yeung CK, Chow CB, Tam JS, Chiu MC, Fok TF. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2003; 112: e254.

62. Maternal and Fetal Experts Committee, Chinese Physician Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Doctor Association; Obstetric Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Perinatal Medicine. Proposed management of COVID-19 during pregnancy and puerperium[J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2020, 23(2): 73-79.

63. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim guidance 25 January 2020 (Available at: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125), accessed 7 March 2020)

64. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>. Accessed on 10 March 2020.

Appendice 1

Criteri diagnostici per la definizione di polmonite severa acquisita in comunità secondo l'Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (2007).

Per la definizione di polmonite severa acquisita in comunità è necessario almeno 1 criterio maggiore o ≥ 3 criteri minori.

Criteri minori:

Frequenza respiratoria ≥ 30 atti/min

PaO₂/FIO₂ ratio ≤ 250

Presenza di infiltrati multilobari

Stato confusionale/ disorientamento

Uremia (indice di azoto ureico- BUN ≥ 20 mg/dl)

Leucocitopenia* (globuli bianchi < 4000 cellule/mL)

Trombocitopenia (conta piastrinica $< 100\ 000$ /mL)

Ipotermia (temperatura corporea $< 36^{\circ}\text{C}$)

Ipotensione che necessita di rianimazione con somministrazione di fluidi endovenosa

Criteri Maggiori:

Shock settico che richiede agenti vasopressori

Insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica

*dovuta all'infezione (ad es. non secondaria a chemioterapici)

Appendice 2

Esempio di checklist per la valutazione dei sintomi e del rischio anamnestico (TOCC).

1	Sintomi Influenzali	<p>→ Precauzioni per la diffusione delle goccioline respiratorie</p> <p>→ per pazienti con sintomi respiratori</p>
<input type="checkbox"/>	Febbre	
<input type="checkbox"/>	Tosse	
<input type="checkbox"/>	Mal di gola	
<input type="checkbox"/>	Difficoltà respiratorie	
<input type="checkbox"/>	Diarrea e/o vomito	
<input type="checkbox"/>	Nessun sintomo	
<input type="checkbox"/>	Informazioni non note	
2	TOCC: nell'arco dei 14 giorni precedenti insorgenza dei sintomi	<p>→ Precauzioni per la diffusione tramite contatto</p> <p>In presenza di sintomi influenzali + anamnesi TOCC positiva →</p> <p>1. Isolamento</p> <p>2. attuare precauzioni per la diffusione delle goccioline respiratorie e tramite contatto</p>
<input type="checkbox"/>	Anamnesi positiva per viaggi in aree colpite dall'epidemia Partenza il _____ Ritorno il _____ Area _____	
<input type="checkbox"/>	Occupazione ad alto rischio (es. Personale sanitario o laboratoristico):	
<input type="checkbox"/>	Contatti stretti : a Con caso confermato di infezione da COVID-19 b Dichiaro di aver mangiato animali selvatici in aree affette da epidemia COVID-19	
<input type="checkbox"/>	Cluster di sintomi influenzali (almeno 2 persone affette):	
<input type="checkbox"/>	Nessuna delle opzioni citate	
<input type="checkbox"/>	Informazioni non note	
3	Precauzioni richieste:	
<p>Attuare precauzioni per la diffusione delle goccioline respiratorie</p> <p>Attuare precauzioni per la diffusione tramite contatto</p> <p>Isolamento aereo</p> <p>Nessun tipo di precauzione richiesta</p>		
Data:		
Nome e firma:		
Titolo:		

Precauzioni per la diffusione delle goccioline respiratorie → far indossare una mascherina chirurgica al paziente; stanza singola; richiedere al personale sanitario di indossare i DPI all'ingresso nella stanza del paziente.

Precauzioni per la diffusione tramite contatto → stanza singola; richiedere al personale sanitario di indossare i DPI (inclusi i guanti ed il camice protettivo) all'ingresso nella stanza del paziente; utilizzare materiale monouso.

Isolamento aereo → chiedere al paziente di indossare una mascherina chirurgica; porre il paziente in una stanza di isolamento a pressione negativa; richiedere al personale sanitario di indossare i DPI (inclusi un respiratore, guanti, camice protettivo, protezione per occhi e volto) all'ingresso nella stanza del paziente; evitare che operatori sanitari vulnerabili entrino nella stanza di isolamento; utilizzare materiale monouso.