



Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics

Management of obstetrics and gynaecological patients with COVID-19

M. Franchi¹, M. Bosco¹, S. Garzon², A. S. Laganà², A. Cromi², B. Barbieri¹, R. Raffaelli¹, E. Tacconelli³, G. Scambia⁴, F. Ghezzi²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, AOUI Verona, University of Verona, Verona, Italy

² Department of Obstetrics and Gynaecology, "Filippo Del Ponte" Hospital, University of Insubria, Varese, Italy

³ Department of Infectious Diseases, AOUI Verona, University of Verona, Verona, Italy

⁴ Department of Obstetrics and Gynaecology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

ABSTRACT

The widespread SARS-CoV-2 implies the application of procedures aimed to detect, isolate, and appropriately manage affected patients in the setting of obstetrics and gynaecologic emergency room and in inpatient setting, such as during labour, delivery, and postpartum. Here we report specific recommendations for the management of suspected and confirmed gynaecologic and obstetrics patients with COVID-19. The checklist developed by the Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT-2, available in English, Italian, Chinese) represents the first step to classify patients who need to be managed following the SIMIT-1 flowchart, applying all the appropriate infection control procedures. In this scenario, the management of pregnant women needs to follow the same procedures as the general population. Nevertheless, as for other potentially severe respiratory infections, pregnant women could be more vulnerable. In this regard, the maternal and foetal interests can be conflicting, such as the choice of the time and mode of delivery or the use of steroids for foetal maturation. Moreover, available evidence suggests a maternal-foetal transmission via contact with respiratory secretions and seems to exclude in utero transmission. Therefore, the appropriate management of breastfeeding is unclear, and the temporary separation of the infant from the mother could be an option. Finally, in general, delivery represents a moment of a high risk of infection for healthcare providers, and specific behaviours are mandatory.

SOMMARIO

L'ampia diffusione del SARS-CoV-2 rende mandatorie l'applicazione di procedure volte a rilevare, isolare e gestire i pazienti affetti, sia nel pronto soccorso ostetrico-ginecologico sia in regime di degenza, come durante il travaglio, il parto e il postpartum. Per tale ragione, qui riportiamo raccomandazioni per la gestione in ostetricia e ginecologia di casi sospetti o confermati di COVID-19. La checklist sviluppata dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT-2, disponibile in inglese, italiano, cinese) rappresenta il primo passo per classificare i pazienti che devono essere gestiti seguendo lo schema SIMIT-1 e applicando tutte le procedure necessarie per il controllo delle infezioni. In questo scenario, la gestione della donna in gravidanza deve seguire le stesse procedure della popolazione generale. Tuttavia, come per altre infezioni respiratorie potenzialmente gravi, le donne in gravidanza potrebbero essere più vulnerabili. Di conseguenza, gli interessi materni e fetali possono contrastare, come la scelta del momento e della modalità del parto o l'uso degli steroidi per profilassi della prematurità fetale. Inoltre, i dati disponibili sembrano escludere la trasmissione intrauterina del SARS-CoV-2 suggerendo invece la possibilità di un'infezione post-partum. Pertanto, la gestione appropriata dell'allattamento al seno è incerta, e la separazione temporanea del bambino dalla madre potrebbe essere necessaria. Infine, in generale, essendo il parto un momento ad elevato rischio di infezione per gli operatori sanitari, comportamenti specifici sono obbligatori.

Corresponding Author: Simone Garzon

simone.garzon@yahoo.it

Copyright 2020

DOI: 10.36129/jog.32.01.01

Key-words: COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, Obstetrics and Gynaecology, Pregnancy, foetus, delivery, pneumonia, protocol.

INTRODUCTION

In December 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of some pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China (1). In the following weeks, the infection rapidly spread across China and other countries around the world.(2) On February 12th, the World Health Organization (WHO) designated the disease as COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (3).

Coronaviruses are an important cause of the common cold, probably second only to rhinoviruses in frequency (4). Nevertheless, in 2002 and 2012 two different coronaviruses causing severe respiratory illness in humans emerged (SARS-CoV and MERS-CoV), and this new recently isolated virus has 79% nucleotide identity to SARS-CoV and about 50% to MERS-CoV.(4) The genomic sequence of the new virus has been early identified with laboratory confirmation achieved by the Chinese Centre for Disease Prevention and Control (CDC) before January 23rd. Based on the phylogenetic similarity with SARS-CoV, the Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses proposed the name Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to designate the 2019-nCoV virus (5).

Bats seem to be the natural reservoir of both SARS-CoV and MERS-CoV, and the phylogenetic analysis shows consistently data with a bat reservoir for also the SARS-CoV-2. Noteworthy, it seems that another animal played the role of intermediate host between bats and humans (4). However, human-to-human transmission has been confirmed in China (6) and is thought to occur mainly via respiratory droplets (7), with a preliminary estimate of the median incubation period of 5-6 days (ranging from 0-14 days) (8). Preliminary shedding studies have shown that the transmission can occur during the early phase of the disease in asymptomatic patients, contributing to the overall diffusion (2,9). This impacts dramatically on the effectiveness of screening of suspected cases and prevention measures.

Different studies found that clinical characteristics of COVID-19 mimic those of SARS, although there are some clinical aspects that differentiate COVID-19 from other respiratory infections, such as SARS, MERS, and seasonal flue. Clinical

symptoms at presentation are not specific and the disease usually presents with respiratory symptoms such as fever, cough, and dyspnea (2,9). Pneumonia seems to be the most frequent serious manifestation of infection, and it presents with bilateral infiltrates on chest imaging (1). From a Chinese report of 44,500 confirmed cases, 81% of them were mild, 14% were severe, and 5% critical (11). The WHO on February 19th gave some data on the case fatality rate (CFR). Although the CFR for COVID-19 has been reported significantly lower than for SARS and MERS, it was estimated ranging between the 1.4% and 2.1% versus the 9.6% and 40% for SARS and MERS, respectively (10). Within China, the confirmed CFR, as reported by the Chinese Centre for Disease Control and Prevention, is 2.3%, with a risk of serious illness that rises with age and with the presence of comorbidities (1). In the same WHO report published on February 19th, data based on the estimated number of total infections calculated through modelling suggest an overall Infection Fatality Rate (IFR) ranging from 0.3% to 1% (12). Although antiviral agents are under evaluation for efficacy in COVID-19 such as remdesivir and lopinavir/ritonavir, the clinical impact is still unknown and further studies are needed for verification (13,14). Conversely, recent evidence suggests a possible application of chloroquine and hydroxychloroquine as a molecule able to reduce the exacerbation of pneumonia, duration of symptoms, and delay of viral clearance, with limited severe side effects, although further evidence is required (15).

Regardless of adopted preventive measures, the number of cases is growing globally. On March 8th the total confirmed cases were 105,586, with 80,859 cases confirmed in China and 24,727 cases confirmed outside China and a total of 101 countries that have now to face this new virus. On March 11th, the WHO made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic (8).

In Italy, the first two cases were isolated at the end of January, and on March 8th, 5883 cases with 234 deaths have been reported. Noteworthy, reported numbers are likely underestimates since milder cases are less likely to be reported and tested to identify the SARS-CoV-2 by polymerase chain reaction performed on specimens collected from the upper respiratory airways

(nasopharyngeal and oropharyngeal swab).

A review has been published recently giving numbers on R0 for COVID-19. It seems that the speed of the spread is much faster than that reported for SARS (16). So, even if the CFR for COVID-19 is far lower than that for SARS the high transmissibility could eventually results in more severe cases and deaths (17).

In this scenario of a widespread infection, only the application of public health interventions, such as early case isolation, some forms of mobility restrictions, social distancing, and behavioural changes at the population level can be effective in controlling the spread. Additionally, there is emerging evidence that nosocomial transmission plays a major role in transmission, accounting for infection of 29% of affected healthcare providers (HCP) and 12% of hospitalized patients.(18) In this regard, obstetrics and gynaecologic departments have to cope with a consistent flow of patients presenting every day at the Accident and Emergency (A&E) unit and in the delivery room. The presence of a procedure with the goal of prompt detection and effective triage and isolation of potentially infectious patients is essential to prevent exposure among patients, HCP and visitors. Moreover, obstetricians and gynaecologists have to consider how to manage pregnant women and infants in the case of suspected infection, particularly in the delivery room and during breastfeeding. On that basis, the presence of a multi-disciplinary team responsible for implementing procedures to face this new situation is of paramount importance as well as the development of specific protocols and recommendations, such as those here reported that has been accepted for the management of suspected and confirmed COVID-19 cases at our institutions.

MATERIALS AND METHODS

A thorough consultation of medical literature and of public health authorities and scientific societies guidance documents was performed. A multidisciplinary team composed of the heads of Obstetrics and Gynaecologic, Paediatrics, Infectious Diseases, Intensive Care Unit, and Public Health Departments discussed and developed the recommendations.

RESULTS

Here we report the procedures and recommendations collegially discussed and approved for the management of women presenting to an obstetric triage unit or admitted to maternity ward.

General approach (Figure 1):

1. Any woman visiting the A&E department must be screened for the presence of symptoms and epidemiologic risk factors with the checklist developed by the Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT-2) (available in English, Italian, Chinese at (<http://www.simit.org/IT/index.xhtml>)).
2. The Flowchart reported in SIMIT-1 card must be applied to each patient (<http://www.simit.org/IT/index.xhtml>).
3. Early recognition of COVID-19 suspect cases at the triage entrance is vital to immediately implement infection control procedures. This is particularly true for women presenting with an obstetric urgency-emergency (19).
4. Any case has to be classified in one of three main groups in order to identify suspect cases.

Group 1: Asymptomatic patient AND epidemiologic risk factors.

Epidemiologic risk factors are defined as at least one of the following during the 14 days prior to symptom onset:

- History of travel to or residence in China during the 14 days prior to symptom onset.
- History of travel or frequentation of a "red zone" (high prevalence setting according to national indications).
- Close contact with a confirmed or probable case of SARS-CoV-2 infection.
- Worked in or attended a health care facility where patients with confirmed or probable SARS-CoV-2 acute respiratory disease patients were being treated.

These women have no indications for admission, and there is no indication to perform a

nasopharyngeal swab to asymptomatic patients. Clinicians must stress the importance of:

- Checking body temperature every day and paying attention to the possible onset of symptoms. In the case of symptoms, patients must contact the Health Services to ask for a consultation and to receive specific instructions. A specific phone contact must be provided.
- Notifying the case sending an email to the Hygiene and Public Health Service.

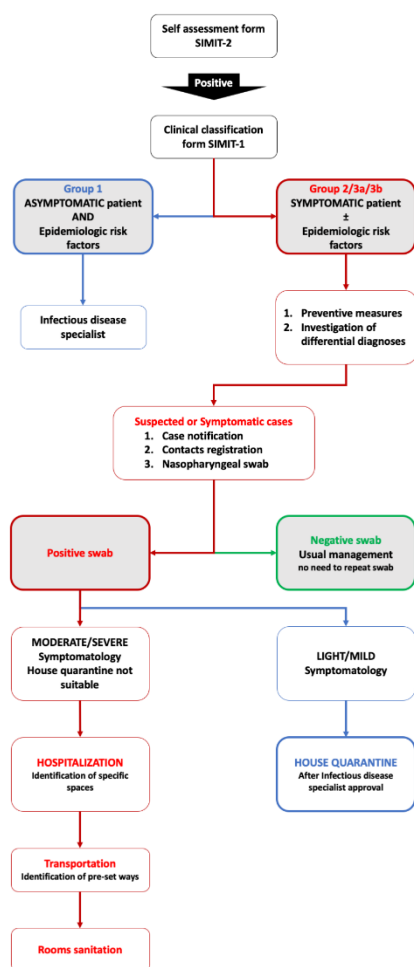


Figure 1. Flow chart for the general management of a patient referring to the obstetrics and gynaecologic department.

Group 2: Symptomatic patient AND epidemiologic risk factors.

These women represent suspect cases. Patient with a severe acute respiratory infection

(fever of any degree, cough, and dyspnoea) AND with no other aetiology that fully explains the clinical presentation AND at least one of the following during the 14 days prior to symptom onset:

- History of travel to or residence in China during the 14 days prior to symptom onset.
- History of travel or frequentation of a “red zone” (high prevalence setting according to national indications).
- Close contact with a confirmed or probable case of SARS-CoV-2 infection.
- Worked in or attended a health care facility where patients with confirmed or probable SARS-CoV-2 acute respiratory disease patients were being treated.

Definition of close contact includes a person involved in any of the following situations that must have taken place 14 days before or after the beginning of symptoms in the confirmed COVID-19 case:

- HCP or people providing direct care for SARS-CoV-2 patients who have NOT USED personal protective equipment (PPE) and laboratory personnel who has NOT USED personal protective equipment during specimen handling.
- Working or sharing the same closed environment with SARS-CoV-2 patients.
- Living in the same household as a SARS-CoV-2 patient within a 14-day period after the onset of symptoms in the case under consideration.
- Aircraft passengers who were seated in the same row as the case, or in the two rows in front or two rows behind a confirmed COVID-19 case, trips close contacts, crew members.

Group 3a: Symptomatic patient WITHOUT epidemiologic risk factors.

If a patient presents with fever > 37.5°C and cough, even if without a clear epidemiologic risk factor, it will be managed as a suspect case.

Group 3b: Inpatient women with onset of symptoms during the hospital stay WITHOUT epidemiologic risk factors.

If a woman develops fever $> 37.5^{\circ}\text{C}$ and respiratory symptoms while inpatients the case must be managed as a suspect case.

The clinical suspect must rise only in women with no other possible symptoms cause, and isolation must be respected until the final swab result.

5. Infection control procedures.

Once the suspect case is identified, the infection control procedures must be immediately implemented in order to prevent SARS-CoV-2 diffusion. HCP should immediately adhere to Standard Contact and Droplets Precautions upon patient arrival and during visit.

I. The suspect case:

- Must wear a surgical mask.
- Must be isolated in a single room at a negative pressure with a minimum of 6 air changes per hour (if not available the patient can be isolated in a room with adequate air changes).
- It must be kept at least 2 meters during the interview.

II. The health care providers:

- Must wear a facemask, favouring FFP2 based on local situational analysis of supplies (FFP2 or FFP3 facemask are recommended if handling airways generating aerosol such as nasopharyngeal swab, intubation, bronchoscopy, broncho aspiration, etc.)
- Must wear a non-sterile gown.
- Must wear two pairs of gloves.
- Must wear eye protection.
- Must perform correct and scrupulous hand hygiene.
- Must implement staff cohorting (the suspect case should be assisted by the same team of HCP).

III. The number of contacts must be reduced to a minimum. No visitors are allowed.

IV. All non-dedicated, non-disposable medical equipment used for patient care should be cleaned and disinfected.

V. Even in the case of an obstetric urgency/emergency the staff should firstly

implement infection control procedures as far as possible (19).

Regarding the infection control procedures by HCP during the interaction with suspect/confirmed cases, the standard surgical-style mask can able to prevent both the acquisition and the transmission of SARS-CoV-2, limiting the recommended use of FFP2 or FFP3 facemask by HCP during procedures generating aerosol.(20) These recommendations are based on evidence supporting the droplet transmission as the main transmission route of the SARS-CoV-2, similar to other respiratory viruses such as influenza (20), with controversies about the role of airborne transmission route (21).

Conversely, the prophylactic continuous use of the surgical-style mask to prevent the transmission of respiratory disease is supported by more limited evidence.(22) This because a comprehensive and appropriate application of all the infection control procedures is required to appropriately limit the transmission (22). However, prophylactic continuous use of the surgical-style mask, at least by HCP, can be considered an appropriate recommendation based on local situational analysis of supplies and prevalence of patients affected by COVID-19.

The actual proportion of asymptomatic patients affected by SARS-CoV-2 is still undefined, with evidence supporting asymptomatic patients as a possible source of infection with viral load comparable to symptomatic patients (9,20,23) Moreover, the prophylactic use of the surgical-style mask might improve the perception of safety, reducing stress and frustration among HCP, and may help to improve adherence to other infection control procedures acting as a physical barrier to prevent touching the face (24).

On that basis, the prophylactic use of the surgical-style mask by HCP can be recommended to prevent the acquisition of SARS-CoV-2 from any patient regardless of symptoms, as well as prevent the transmission of SARS-CoV-2, being any asymptomatic HCP a potential source of infection (9,20,23). Similarly, prophylactic use of the surgical-style mask by all patients could be recommended (25).

6. Notification and diagnosis.

Guidance from local health authorities for the definition of suspect case must be followed. Whenever possible, an infectious disease

specialist should be involved in the decision whether a patient has signs and symptoms compatible with COVID-19 and whether the patient should be tested.

In any suspect case, three steps must be implemented:

I. Immediate notification of the case.

II. Immediate implementation of contact tracing measures:

- All the people entering the room must be registered. They will have to monitor their signs or symptoms for the following 14 days.
- Close contacts must be identified and must be informed that they will have to undergo active monitoring, including restriction from work in any healthcare setting until 14 days after their last exposure. In the case of symptoms, they should immediately notify and self-isolate.

III. Collection of the diagnostic respiratory specimens (nasopharyngeal swab).

- This specimen must be collected using the PPE by the person who provides care to the patient and in the same room where the patient is isolated.
- The specimen can be stored at 4°C for up to 72 hours.
- The notification form must be sent to the laboratory along with the specimen.
- Given varying differential diagnosis in people presenting respiratory symptoms, testing for other respiratory pathogens is encouraged.

7. Nasopharyngeal swab interpretation.

From the collection of the diagnostic respiratory specimens until the result, the patients must be monitored in isolation.

I. Negative result: With a negative result, there is no indication to swab repetition, and the patient can be discharged with medical charges exemption 5G1.

II. Positive result: If the test results positive, the infection is confirmed.

In Italy, at the moment, the final confirmatory test is performed at the National Institute for Infectious Diseases Spallanzani, Rome. The suspect case can be confirmed only after this official confirmation. Repetition of sampling is needed to confirm microbiological recovery. In general, a patient can be considered negative only after 2 consecutive negative results within 24 hours. The current indication is to repeat a second sample, in patients with resolution of symptoms, after 7 days from the first positive results.

8. Choice of inpatient or outpatient management.

I. Outpatient management:

- After consultation with the Infectious Diseases Specialist, a patient confirmed with COVID-19 but with mild or moderate symptoms (and no other Obstetric or Gynaecological indication for admission) can be considered for home care if the residential setting is suitable.
- The patient must inform its general practitioner about its clinical situation by telephone call.
- The Hygiene and Public Health service must be informed about this choice.
- Patients can be discharged with medical charges exemption 5G1.
- The woman is advised to go immediately home by her own personal transport, to self-isolate, and to wait for specific indications from the Hygiene and Public Health service. Any appointment will be rebooked in 14 days (19).

The following recommendation has to be provided for the home care of the patients with suspected COVID-19:

- A single separate room, well ventilated, must be reserved for the patient.
- The number of visitors must be reduced.
- Family members must use different rooms without sharing spaces.
- A dedicated bathroom with windows must be used if possible.
- Caregivers should use precautions while looking after the patient.

- Thorough hand hygiene must be respected.

Based on the gestational age, a daily phone follow-up to monitor obstetric symptoms, such as fetal movements, vaginal discharges, uterine contractions, should be considered in pregnant women with COVID-19.

In case of emergency, the pregnant woman will be transferred to the hospital calling the emergency number (118), with neither husband nor another trustworthy person should accompany her. Before arriving at the hospital, the triage nurse should be informed, calling the number provided to the patient in order to allow HCP to get organized.

II. Inpatient management:

Patients critically ill must be immediately transferred to an Intensive Care Unit setting for adequate support. Patients with mild or moderate COVID-19 symptoms, but with an Obstetric or Gynaecological indication for admission should be managed as follows:

- Confirmed cases must be transported from the room of first evaluation to the final designed room using short and predefined routes, always respecting precautions.
- If elevators are used to move infected patients these must be sanitized immediately after the use.
- Appropriate rooms must be identified for the isolation of the patient in the Obstetric ward, Gynaecological ward, and Delivery Room.
- Staff providing patient care should be the same during each shift.
- If a surgical operation is necessary for obstetric or gynaecologic reasons precautions as for other infective diseases should be adopted. It is paramount to alert and inform the anaesthesiologist given its high exposure risk during airways management. In operation scheduling, it would be appropriate to perform the surgical intervention last in the operative list.

9. Environmental Cleaning and Disinfection.

Routine cleaning and disinfection procedures are important for SARS-CoV-2 in healthcare settings. A cleaning service must be available for this procedure. Noteworthy, after the usual obstetric and gynaecologic evaluation of suspect or confirmed COVID-19 patient, ultrasound transducers should be cleaned and disinfected based on the manufacturer specifications as well as other surfaces.

Specific situations: Pregnancy, labour, and delivery.

1. General management of pregnant women.

In the absence of specific vaccine or treatment, the only available public health tools to control person-to-person transmission are isolation and quarantine, social distancing and community containment measures (26). Moreover, considered the fact that nosocomial transmission plays an important role in diffusion, it is important to try to reduce as much as possible the attendance for routine/non-urgent antenatal care in women with suspected or confirmed COVID-19. This could be done with woman cooperation. Routine appointments for women with suspected or confirmed COVID-19 should be rearranged until the end of the recommended period of isolation. More urgent appointment rearrangements will need the discussion with a senior obstetrician to balance risks and benefits.

The same can be said for planned inductions of labour or planned caesarean sections in women with suspected or confirmed COVID-19. An individual assessment should be made to determine whether it is safe to delay the appointment with the aim to minimize the risk of infectious transmission to other women, HCP and, postnatally, to her infant.(19) If obstetric care cannot be delayed all precautions should be adopted in order to reduce transmission.

2. Management of pregnant women with COVID-19.

Much is unknown about COVID-19 in pregnancy with less than 20 reported cases.(27,28) The management of pregnant women with COVID-19 (suspected or confirmed) should be similar to the management of non-pregnant

women, with the consideration that pregnant women, as for other potentially severe respiratory infections, such as influenza, SARS, or MERS, could be more vulnerable to developing severe sequelae. Data on illness associated with other virulent coronaviruses can provide insight into COVID-19 effects during pregnancy.(29) However, given the limited available evidence on COVID-19 in pregnancy,(27,28) it is not clear if pregnant women with COVID-19 will suffer from a more severe disease.(29) In consideration of the possible impact of the disease on pregnant women, The Clinical Practice Guidelines no. 225(30) for SARS during pregnancy stressed the importance of informing the woman about:

- Possible effects of SARS-CoV viremia on the foetus.
- Possible foetal risks caused by maternal respiratory failure.
- Option of termination of pregnancy in the event of severe maternal compromise up to 22 weeks of gestations (originally 24 weeks).
- Obstetrical management between 24 and 34 gestational weeks or after 34 gestational weeks, including discussion about the mode of delivery, type of anaesthesia, possible use of antibiotics and corticosteroids (betamethasone), possible preterm delivery in the case of severe maternal impairment, and possible perimortem caesarean delivery in the case of fatal maternal complications.

After the admission of a suspect or confirmed case of COVID-19 in a pregnant woman, a multidisciplinary meeting should be set in order to plan the management. The woman should be informed about the conclusions, and a discussion with her should be conducted (19). Available literature addressing the topic of COVID-19 management in pregnancy reports the following general principles regarding the management of pregnant women with confirmed or suspected COVID-19 (29):

- Early isolation and implementation of infection control procedures.
- Careful evaluation of specific needs, such as oxygen therapy, antibiotic therapy to prevent bacterial secondary

infections, and early mechanical ventilation in the case of respiratory failure.

- Close monitoring of maternal-foetal wellbeing:
 - a) Maternal observation with vital signs monitoring. If a woman develops signs of sepsis, it is important to consider the wide range of possible differential diagnosis and investigate the possible aetiology, following the protocol for sepsis in pregnancy.
 - b) Given the high rate of foetal compromise observed in the reports of cases with COVID-19 in pregnancy (27,28), a pregnant woman with COVID-19 should have her foetuses monitored with continuous electronic monitoring during labour (19).

Moreover, specific aspects to take into account in a pregnant woman affected with COVID-9 are:

- a) Changes on foetal heart rate patterns can be an early sign of maternal respiratory deterioration.
- b) The target of blood oxygen saturation in spontaneous breathing is 92-95% when oxygen therapy is needed for severe respiratory conditions (31).
- c) WHO advises against the use of corticosteroids on clinical management of severe acute respiratory infection unless indicated for another reason (32,33).

However, given the benefits of betamethasone for foetal lung maturation, and the lack of evidence of harm in women with COVID-19, this therapy should be administered when indicated (19).

- d) Given the wide differential diagnosis in people presenting with acute respiratory symptoms, the Infectious Disease Specialist could decide to start an antiviral or antibiotic therapy, especially before test results for COVID-19 (31).
- e) At the moment, some antiviral agents are under evaluation for the treatment of COVID-19 but no data are available in pregnancy. Remdesivir is being studied in a randomized controlled trial in patients with SARS-CoV-2 and it has been used in one case in the USA. Nothing is

known on the passage of this drug into breastmilk, but data from a patient breastfeeding with Ebola shows no adverse effect in the infant (34).

- f) Imaging investigations (such as chest X ray and computed tomography) should be performed as for non-pregnant women, implementing all the measures to protect the foetuses from radiations exposure (19).
- g) If maternal stabilisation is needed, this has to be considered a priority before delivery, as in other maternal emergencies (19).

3. Management of labour and time of delivery in patients with confirmed or suspected COVID-19.

The Clinical Practice Guidelines for SARS during labour and delivery could be considered for a patient with COVID-19 (30).

- A multidisciplinary team consisting of Obstetrician, Nurses, Paediatricians, Infection Control Specialist, Anaesthesiologist should be identified in each unit and be responsible for the organization and implementation of management protocols.
- Preventive measures should always be respected while taking care of women with confirmed COVID-19 or under investigation. The use of FFP2 or FFP3 face mask is recommended at least during the second and third stages of labour based on local situational analysis of supplies.
- The team providing care during labour and delivery includes Obstetricians, Midwives, Anaesthesiologists, and Neonatologists. All of them should be trained about all the preventive measures.
- Whenever possible, dedicated health care providers should be designated to care for known or suspected COVID-19 patients. Moreover, based on the obstetrics conditions, women should be assisted by the minimum required number of HCP limiting traffic around the room.
- Maternal vital signs monitoring should continue. Oxygen saturation should be checked every hour and should be > 95%. (19)

- Foetal heart monitoring should be continuous since the high rate of foetal compromise reported in pregnant women with COVID-19. (19)
- If the caesarean section is needed, it must be performed in a specifically designated operation room and by the same team providing patient care during labour.

It is unknown if the delivery can provide some benefit to a critically ill mother with COVID-19. Therefore, the decisions regarding timing of delivery should consider the gestational age, balancing the risks and benefits (29). About COVID-19, despite the scarcity of available data, it seems that caesarean section should be performed only based on obstetric indications. However, for the most severe cases of SARS in pregnancy, caesarean delivery and general endotracheal anaesthesia were elected in order to avoid emergency airway issues and to minimize exposure risk for HCP.(30) The same could be considered also for COVID-19 critically ill patients.

Moreover, both general and locoregional anaesthesia could be used during caesarean section in pregnant women with COVID-19, as well as neuraxial analgesia is allowed for intrapartum pain control.(30) In particular epidural analgesia should be offered and recommended early in labour in order to reduce the need of general anaesthesia if urgent/emergent delivery was needed, this allows to reduce the risk of virus spreading via aerosol associated with Entonox breathing system use.(19)

4. Vertical transmission of SARS-CoV-2.

Whether a pregnant woman with COVID-19 can transmit SARS-CoV-2 to her foetus or neonate by vertical transmission is still unknown. A report of 18 pregnant women with confirmed COVID-19 or under investigation shows that there is no evidence of a positive laboratory test that proves vertical transmission to the newborns.(27,28) Similarly, experience from SARS and MERS in pregnancy shows no confirmed intrauterine coronavirus transmission from mother to fetuses (35). Moreover, a report of three cases has recently been published giving data on clinical characteristics and placental pathology of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. From Pathological studies, no morphological

changes were found in the placentas and all samples were negative for the nucleic acid of SARS-CoV-2. Given the importance of this information in understanding the modality of virus transmission, it is important to send for pathological investigation any product of conception (36). Additionally, data from infections in newborns can give an insight in the mode of transmission. Three cases of infection in newborns have been reported. The first one has been diagnosed with COVID-19 when he was 17-day-old, after many close contacts with his mother and grandmother, both confirmed with COVID-19. The second one was diagnosed 36 hours after he was born; however, the possibility of close contact history cannot be ruled out and the way and timing of infection are still unclear. A third case was diagnosed 30 hours after birth suggesting the possibility of in utero transmission. However, insufficient information is available to rule out perinatal or postnatal modes of transmission (27). Based on these cases, it is more likely that the babies have been infected after birth from the environment, instead of having a vertical transmission (35). However recently a research letter published on JAMA by Dong, L. et al reported a new neonatal case where elevated IgM antibodies (that don't cross the placenta) to SARS-CoV-2 have been found in the newborn two hours after birth. The mother had been diagnosed with COVID-19 23 days before the delivery. This result could cast doubt of possible vertical transmission. Despite this RT-PCR for viral RNA on neonatal swab tested negative. At the moment there is no evidence that delayed cord clamping should be avoided after birth, except for other indications. Moreover the baby can be dried and cleaned as usual, while the cord is still intact (19). From SARS guidelines on neonatal management it was only indicated that the baby should be rapidly cleaned from maternal fluids (37).

5. Breastfeeding

What we know from pandemic H1N1 and from available Chinese literature on COVID-19 is that temporary separation of the infant from the mother has been adopted in order to reduce the risk of transmission to the baby. This can be considered in some cases, but no data are available to guide the length of separation. However, the

decision to adopt a routine precautionary separation has a relevant impact on bounding and feeding, and the risks and benefits must be balanced. Indeed, breast milk is the best source of nutrition for most infants and provides protection against many other illnesses. Moreover, the virus that causes COVID-19 has not been found in colostrum of women with COVID-19; conversely, antibodies anti-SARS-CoV were found in at least one case (27,33,38). On that basis, given the most likely mechanism of transmission and the available data, some authors suggest that breastfeeding benefits outweigh potential risks of transmission of the virus through milk.(19,29) Moreover, in the case of temporary separation of the infant from the mother, breast milk should be favoured if allowed by maternal clinical conditions.

The Royal College of Obstetricians & Gynaecologists has recently published advices for the postnatal management. Given the limited evidence, the mother and the healthy infant should be kept together in the immediate postpartum period, unless other reasons for separation are present (19). The mother should be informed on the benefits and risks of breastfeeding (linked to the close contact rather than to milk itself from what we know so far) and should also be instructed on the hygiene measures that must be adopted to reduce the risk of transmission. A mother with confirmed COVID-19 or who is a symptomatic person under investigation should take all possible precautions to prevent infant exposure, including washing her hands before touching the infant and wearing a face mask, if possible, during breastfeeding. In the case of breast milk with a manual or electric breast pump, the mother should wash her hands before touching any pump or bottle parts and follow recommendations for proper pump cleaning after each use (33,39).

In general, whether and how to start or continue breastfeeding should be determined by the mother in coordination with her family and HCP. Breastfeeding could be considered in women with confirmed or suspected COVID-19 with mild symptoms if they wish (33). The possible decision for separation, when appropriate, should be taken based on the benefits and risks related to the separation in consultation with infectious control experts and neonatologists (29). In any case, a baby born from a mother with

suspect or confirmed COVID-19 should be observed closely and should be tested for COVID-19 (19).

Regarding home care, it can be considered for mothers after delivery in the case the residential setting is suitable for outpatient management of COVID-19. Consultation with an Infectious Disease Specialist is suggested also to understand specific management of the neonate at home in order to reduce the risk of trans-mission.

6. Quarantine

Quarantine has been reported having a psychological impact both for patients and HCP (24). Alcohol abuse, dependence symptoms, and avoidance behaviours have been reported associated with the experience of quarantine as well as to the work in high-risk areas (24). Short and long term negative psychological effects, psychological distress, and disorders have been reported (24).

On that basis, the implementation of mitigation measures is of paramount importance for both HCPs and patients. Noteworthy, pregnant women have been reported as the category of patients caring more about the risk of getting infected or becoming a source of infection for others in the setting of epidemic spread of infections (40). On that basis, appropriate counselling about the impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in pregnancy is of paramount importance in this category of patients.

DISCUSSION

At the end of 2019, the novel SARS-CoV-2 was identified as the cause of some cases of pneumo-

nia. Today, the number of cases is growing worldwide due to a widespread diffusion of the virus and probably the reported numbers are likely underestimated. In this scenario, the application of public health interventions is mandatory to limit the spread of the infection. Since very little is known about effect of COVID-19 on pregnant women and infants, a pressing need has emerged to gather information specific to the maternity setting. Noteworthy, the management of an obstetric patient can be more challenging given the characteristics of this special population and limited reported data. For these reasons, after thorough consultation of the literature and public health authorities and scientific societies guidance documents, we outlined and reported here a procedure and recommendations for the management of the obstetric and gynaecologic patient approved by a multidisciplinary team. We obviously acknowledge that current knowledge on this issue is provisional, incomplete, and therefore subject to change as new evidence becomes available.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors have no proprietary, financial, professional or other personal interest of any nature in any product, service or company. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper. All the authors conform the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship, contributed to the intellectual content of the study and gave approval for the final version of the article.

REFERENCES

- (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, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395(10223):497–506.
- (2) Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, Nguyen TT, Cao TM, Pham QD. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(9):872–874.
- (3) World Health Organization. (February 11th, 2020) WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- (4) 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, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 2020; 395(10224):565–574.
- (5) Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy D, Sidorov IA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*, 2020:2020.02.07.937862. DOI:10.1101/2020.02.07.937862.
- (6) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- (7) Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579:270–273.
- (8) World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- (9) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 382(10):970–971.
- (10) 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-Y, Chen R, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- (11) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- (12) Kobayashi T, Jung S, Linton NM, Kinoshita R, Hayashi K, Miyama T, Anzai A, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Suzuki A, Nishiura H. Communicating the Risk of Death from Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(2):580.
- (13) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 382(10):929–936.
- (14) Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience Trends*, 2020; DOI: 10.5582/bst.2020.01030.
- (15) Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020:105932; DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- (16) Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 2020; DOI:10.1093/jtm/taaa021.
- (17) Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet. Infectious Diseases*, 2020; DOI:10.1016/S1473-3099(20)301

29-8.

(18) 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.

(19) Royal College of Obstetricians & Gynecologists. (March 9th, 2020) Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 1.

<https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.

(20) Rio C del, Malani PN. COVID-19 – New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*, 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.3072.

(21) Shiu EYC, Leung NHL, Cowling BJ. Controversy around airborne versus droplet transmission of respiratory viruses: implication for infection prevention. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2019; 32(4):372–379.

(22) Wang M, Barasheed O, Rashid H, Booy R, El Bashir H, Haworth E, Ridda I, Holmes EC, Dwyer DE, Nguyen-Van-Tam J, Memish ZA, Heron L. A cluster-randomised controlled trial to test the efficacy of facemasks in preventing respiratory viral infection among Hajj pilgrims. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 2015; 5(2):181–189.

(23) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen H-L, Peiris M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England Journal of Medicine*, 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2001737.

(24) Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, 2020; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8.

(25) Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D, Prefumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2020; DOI: 10.1002/uog.22013.

(26) Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, Sridhar S, Chan JFW, Ho P-L, Yuen K-Y. Escalating infec-

tion control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2020:1–24.

(27) 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. *The Lancet*, 2020; 395 (10226), 809-815.

(28) 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. *Translational Pediatrics*, 2020; 9(1):51-60-60.

(29) Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020; DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.

(30) 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). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2017; 39(8):e130–e137.

(31) World Health Organization. (January 28th, 2020) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.

(32) Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 2020; 395(10223):473–475.

(33) Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.

(34) Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. *Breastfeeding Medicine*, 2020; 15(3):128.

(35) 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(2):194.

(36) Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao

- Y, Nie X, Huang BX. [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese Journal of Pathology*, 2020; 49(0):E005.
- (37) Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, Ng PC, Lam PWY, Ho LC, To WWK, Lai ST, Yan WW, Tan PYH. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004; 191(1):292-297.
- (38) Robertson CA, Lowther SA, Birch T, Tan C, Sorhage F, Stockman L, McDonald C, Lingappa JR, Bresnitz E. SARS and pregnancy: a case report. *Emerging Infectious Diseases*, 2004; 10(2): 345-348.
- (39) Istituto Superiore di Sanità. COVID-19: gravidanza, parto e allattamento. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento>.
- (40) Braunack-Mayer A, Tooher R, Collins JE, Street JM, Marshall H. Understanding the school community's response to school closures during the H1N1 2009 influenza pandemic. *BMC Public Health*, 2013; 13:344.



Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics

Il Trattamento ostetrico e ginecologico delle pazienti con COVID-19

On behalf of the Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO)

M. Franchi¹, M. Bosco¹, S. Garzon², A. S. Laganà², A. Cromi², B. Barbieri¹, R. Raffaelli¹, E. Tacconelli³, G. Scambia⁴, F. Ghezzi²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, AOUI Verona, University of Verona, Verona, Italy

² Department of Obstetrics and Gynaecology, "Filippo Del Ponte" Hospital, University of Insubria, Varese, Italy

³ Department of Infectious Diseases, AOUI Verona, University of Verona, Verona, Italy

⁴ Department of Obstetrics and Gynaecology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

SOMMARIO

L'ampia diffusione del SARS-CoV-2 rende mandatorie l'applicazione di procedure volte a rilevare, isolare e gestire i pazienti affetti, sia nel pronto soccorso ostetrico-ginecologico sia in regime di degenza, come durante il travaglio, il parto e il postpartum. Per tale ragione, qui riportiamo raccomandazioni per la gestione in ostetricia e ginecologia di casi sospetti o confermati di COVID-19. La checklist sviluppata dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT-2, disponibile in inglese, italiano, cinese) rappresenta il primo passo per classificare i pazienti che devono essere gestiti seguendo lo schema SI-MIT-1 e applicando tutte le procedure necessarie per il controllo delle infezioni. In questo scenario, la gestione della donna in gravidanza deve seguire le stesse procedure della popolazione generale. Tuttavia, come per altre infezioni respiratorie potenzialmente gravi, le donne in gravidanza potrebbero essere più vulnerabili. Di conseguenza, gli interessi materni e fetali possono contrastare, come la scelta del momento e della modalità del parto o l'uso degli steroidi per profilassi della prematurità fetale. Inoltre, i dati disponibili sembrano escludere la trasmissione intrauterina del SARS-CoV-2 suggerendo invece la possibilità di un'infezione post-partum. Pertanto, la gestione appropriata dell'allattamento al seno è incerta, e la separazione temporanea del bambino dalla madre potrebbe essere necessaria. Infine, in generale, essendo il parto un momento ad elevato rischio di infezioni per gli operatori sanitari, comportamenti specifici sono obbligatori.

ABSTRACT

The widespread SARS-CoV-2 implies the application of procedures aimed to detect, isolate, and appropriately manage affected patients in the setting of obstetrics and gynaecologic emergency room and in inpatient setting, such as during labour, delivery, and postpartum. Here we report specific recommendations for the management of suspected and confirmed gynaecologic and obstetrics patients with COVID-19. The checklist developed by the Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT-2, available in English, Italian, Chinese) represents the first step to classify patients who need to be managed following the SIMIT-1 flowchart, applying all the appropriate infection control procedures. In this scenario, the management of pregnant women needs to follow the same procedures as the general population. Nevertheless, as for other potentially severe respiratory infections, pregnant women could be more vulnerable. In this regard, the maternal and foetal interests can be conflicting, such as the choice of the time and mode of delivery or the use of steroids for foetal maturation. Moreover, available evidence suggests a maternal-foetal transmission via contact with respiratory secretions and seems to exclude in utero transmission. Therefore, the appropriate management of breastfeeding is unclear, and the temporary separation of the infant from the mother could be an option. Finally, in general, delivery represents a moment of a high risk of infection for healthcare providers, and specific behaviours are mandatory.

Corresponding Author: Simone Garzon

simone.garzon@yahoo.it

Copyright 2020

DOI: 10.36129/jog.32.01.01

A Dicembre 2019, un nuovo tipo di Coronavirus è stato identificato come causa di alcuni casi di polmonite a Wuhan, una città della provincia cinese di Hubei (1). Nelle settimane seguenti l'infezione si è diffusa rapidamente in Cina e in altri paesi in tutto il mondo (2). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il 12 Febbraio 2020, ha codificato la malattia come COVID-19 (Coronavirud Disease 2019) (3).

I virus della famiglia dei Coronavirus causano il raffreddore e probabilmente sono secondi come frequenza solo ai Rinovirus (4). Ciò nonostante, nel 2002 e nel 2012 sono stati identificati due nuovi differenti Coronavirus responsabili di malattie respiratorie severe (SARS-CoV and MERS-CoV), e quest'ultimo Nuovo Coronavirus condivide 79% dei suoi nucleotidi con SARS-CoV e circa 50% con MERS-CoV (4). Il Chinese Centre for Disease Prevention and Control (CDC cinese) ha confermato l'identificazione della sequenza genomica del nuovo virus prima del 23 Febbraio 2020. Il Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, data la somiglianza filogenetica di 2019-nCoV con SARS-CoV, ha proposto di chiamarlo Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (5).

I pipistrelli sembrano essere l'ospite naturale di entrambi SARS-CoV e MERS-CoV e l'analisi filogenetica mostra che potrebbero esserlo anche di SARS-CoV-2. Degno di nota potrebbe essere un altro animale che potrebbe avere il ruolo di ospite intermedio tra pipistrelli e umani (4). Tuttavia, la trasmissione interumana è stata dimostrata in Cina (6) e sembra verificarsi principalmente attraverso droplets (7); dalle prime stime sembra esserci un periodo di incubazione con mediana 5-6 giorni (range 0-14 giorni) (8). Studi iniziali hanno dimostrato che la trasmissione può avvenire anche durante le fasi precoci della malattia quando il soggetto è asintomatico, contribuendo così alla diffusione globale (2,9). Questo incide moltissimo sull'efficacia dello screening di casi sospetti e sulle misure di prevenzione.

Diversi studi hanno scoperto che le caratteristiche cliniche di COVID-19 mimano quelle di SARS-CoV, nonostante vi siano alcuni aspetti clinici che differenziano COVID-19 dalle altre infezioni respiratorie, come SARS-CoV, MERS-CoV e l'influenza stagionale.

All'insorgenza i sintomi non sono specifici e la

malattia si presenta con sintomi respiratori come febbre, tosse e dispnea (2,9). La più frequente e severa manifestazione dell'infezione sembra essere la polmonite, che presenta infiltrati bilaterali all'imaging radiologico del torace (1). Da un report cinese di 44.500 casi confermati si evince che l'81% presentava forma moderate, il 14% severe e il 5% molto severe (11).

L'OMS, il 19 Febbraio 2020, ha pubblicato alcuni dati sul CRF (Case Fatality Rate). Nonostante il CRF di COVID-19 sembri essere molto inferiore a quello di SARS e MERS, è stato stimato tra 1.4 e 2.1% (versus 9.6% e 40% di SARS e MERS, rispettivamente) (10). In Cina il CRF confermato dal Chinese Centre for Disease Control and Prevention è di 2.3%, con il rischio di contrarre forme severe che sale con età e presenza di comorbidità (1). Nello stesso report dell'OMS del 19 Febbraio 2020, è stato stimato un IFR (Infection Fatality Rate) globale del 0.3-1%, calcolando un numero stimato totale di infetti basandosi su modelli matematici (12). Nonostante si stia valutando l'efficacia di farmaci antivirali come remdesivir e lopinavir/ritonavir contro COVID-19, l'impatto clinico globale è ancora sconosciuto e sono mandatori altri studi (13,14). D'altro canto, ci sono recenti evidenze che suggeriscono una possibile applicazione di cloroquina e idrossicloroquina per ridurre il peggioramento di polmonite, durata dei sintomi e ritardo della clearance del virus, con effetti collaterali severi limitati; tuttavia si rendono necessari nuovi studi (15).

Indipendentemente dalle misure preventive adottate, il numero di casi nel mondo sta aumentando. L'8 Marzo 2020 i casi totali confermati erano 105.586, di cui 80.859 in Cina e 24.727 nel resto del mondo, in totale 101 paesi al mondo devono ora affrontare questo nuovo virus.

L'11 Marzo 2020 l'OMS ha dichiarato COVID-19 una pandemia (8).

In Italia i primi due casi sono stati isolati a fine di Gennaio e l'8 Marzo 2020 sono stati confermati 5883 casi con 234 morti. Tuttavia, i casi riportati sono molto probabilmente sottostimati, considerando il fatto che i pazienti con forme più moderate sono meno frequentemente riconosciuti e testati per la ricerca di SARS-CoV-2 tramite i tamponi delle alte vie respiratorie (nasofaringei e orofaringei).

Una review sui casi di COVID-19 è stata recente-

mente pubblicata. Sembra che la velocità di diffusione sia più veloce di quanto riportato per la SARS (16). Quindi, anche se il CFR di COVID-19 è molto più basso rispetto a quello di SARS, l'alto tasso di contagiosità potrebbe, alla fine, risultare in un numero maggiore di casi e di morti (17). In questo scenario di propagazione così ampia dell'infezione, solo l'applicazione delle misure di precauzione della pubblica sanità, come l'isolamento precoce dei casi sospetti, le forme di restrizione di mobilità, il social distancing e i cambiamenti nel comportamento della popolazione, possono essere efficaci nel controllo del contagio. Inoltre, c'è evidenza che la trasmissione all'interno degli ospedali giochi un ruolo importante nella diffusione, determinando l'infezione del 29 % del personale sanitario affetto e del 12 % dei pazienti ricoverati affetti (18).

A tal proposito, i reparti di ostetricia e ginecologia devono far fronte ad un considerevole flusso di pazienti che ogni giorno accede al Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico e alla Sala Parto. La definizione di una procedura, che ha come obiettivo un'immediata individuazione dei casi sospetti, un lotto triage efficace e il loro isolamento precoce, è essenziale per prevenire l'esposizione all'infezione di altri pazienti, personale sanitario e visitatori. Inoltre, Ostetrici e Ginecologi devono individuare una procedura di gestione delle pazienti gravide e dei neonati in caso di sospetta infezione, particolarmente in sala parto e durante l'allattamento. Si ritiene che la presenza di un team multidisciplinare per l'implementazione delle procedure per affrontare l'evolversi della situazione sia importante tanto quanto lo sviluppo di specifici protocolli e linee guida, come quelle riportate qui che sono state approvate e messe in atto per la gestione di casi sospetti o confermati di COVID-19 nel nostro istituto.

MATERIALI AND METODI

È stata eseguita un'accurata revisione della letteratura medica disponibile e delle linee guida proposte dalle autorità di sanità pubblica e dei documenti delle varie società scientifiche. Un team multidisciplinare composto dai Direttori dei Reparti di Ginecologica, Pediatria, Malattie Infettive e Tropicali, Anestesia e Rianimazione e

Igiene Pubblica ha discusso e sviluppato le seguenti procedure di gestione.

RISULTATI

Di seguito riportiamo le procedure e le raccomandazioni collegialmente discusse e approvate per la gestione di pazienti che accedono al Pronto Soccorso ostetrico o sono ricoverate presso il Reparto di Ostetricia.

Tutte le pazienti (**Figura 1**):

1. Tutte le pazienti che accedono al PS G&O e agli ambulatori devono essere indagate per la presenza di sintomi e fattore epidemiologico con una check-list sviluppata dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT-2) (disponibile in Inglese, Italiano e Cinese al link <http://www.simit.org/IT/index.xhtml>).
2. Per tutte le pazienti applicare flow chart Scheda 1 SIMIT (<http://www.simit.org/IT/index.xhtml>).
3. L'identificazione precoce di casi sospetti di COVID-19 all'ingresso della paziente in ospedale è vitale per l'applicazione delle precauzioni di controllo del contagio dell'infezione (19).
4. Le pazienti devono essere inserite in uno dei 3 gruppi sotto-risportati per identificare al meglio i casi sospetti-di COVID-19.

Gruppo 1: Paziente ASINTOMATICA E fattore epidemiologico positivo.

Criterio epidemiologico positivo si definisce come:

Nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia, la paziente ha soddisfatto almeno una delle seguenti condizioni:

- storia di viaggi o residenza in Cina;
- storia di viaggi nella "zona rossa" (alta prevalenza di casi in accordo con le indicazioni nazionali);
- contatto stretto con un caso probabile o confermato di infezione da virus SARS-CoV-2;
- ha lavorato o ha frequentato una struttura sanitaria dove sono stati ricoverati pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

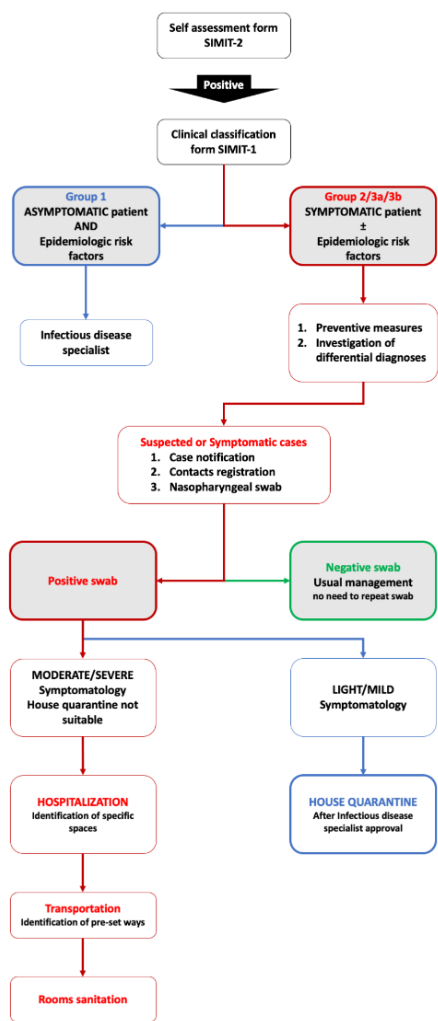


Figure 1. Flow chart per la gestione generale di un paziente nel reparto ostetricia e ginecologia.

In queste pazienti non c'è indicazione al ricovero né all'esecuzione del tampone naso-orofaringeo. Il medico deve ricordare al paziente l'importanza di:

- a) Controllare la temperatura corporea tutti i giorni e prestare particolare attenzione ad una possibile insorgenza di sintomi. In caso di insorgenza di sintomi contattare tempestivamente il servizio di Sanità Pubblica per chiedere informazioni e ricevere istruzioni specifiche. Un numero di telefono specifico deve essere fornito.
- b) Notificare il proprio caso mandando una e-mail al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica locale.

Gruppo 2: Paziente SINTOMATICA E fattore epidemiologico positivo.

Queste pazienti rappresentano CASI SOSPETTI:

Una persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, tosse, dispnea) che ha richiesto o meno il ricovero in ospedale e nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia, ha soddisfatto almeno una delle seguenti condizioni:

- storia di viaggi o residenza in Cina;
- storia di viaggi nella "zona rossa" (alta prevalenza di casi in accordo con le indicazioni nazionali);

oppure

- contatto stretto con un caso probabile o confermato di infezione da virus SARS-CoV-2

oppure

- ha lavorato o ha frequentato una struttura sanitaria dove sono stati ricoverati pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

Per contatto stretto si intende:

- operatore sanitario o altra persona impiegata nell'assistenza di un caso sospetto o confermato di COVID-19, che NON ha indossato i DPI previsti o personale di laboratorio addetto al trattamento di campioni di SARS-CoV-2 che NON ha indossato i DPI previsti.
- Essere stato a stretto contatto (faccia a faccia) o nello stesso ambiente chiuso con un caso sospetto o confermato di COVID-19.
- Vivere nella stessa casa di un caso sospetto o confermato di COVID-19.
- Aver viaggiato in aereo nella stessa fila o nelle due file antecedenti o successive di un caso sospetto o confermato di COVID-19, compagni di viaggio o persone addette all'assistenza, e membri dell'equipaggio addetti alla sezione

dell'aereo dove il caso indice era seduto (qualora il caso indice abbia una sintomatologia grave od abbia effettuato spostamenti all'interno dell'aereo indicando una maggiore esposizione dei passeggeri, considerare come contatti stretti tutti i passeggeri seduti nella stessa sezione dell'aereo o in tutto l'aereo).

- Il collegamento epidemiologico può essere avvenuto entro un periodo di 14 giorni prima o dopo la manifestazione della malattia nel caso in esame.

Gruppo 3a: Paziente SINTOMATICA con fattore epidemiologico NEGATIVO.

Se la paziente presenta febbre $>37.5^{\circ}\text{C}$ e tosse, anche senza fattore epidemiologico positivo, verrà trattata come CASO SOSPETTO.

Gruppo 3b: Paziente ricoverata in ospedale che sviluppa i sintomi durante il ricovero con fattore epidemiologico NEGATIVO.

Se una paziente sviluppa febbre $>37.5^{\circ}\text{C}$ e sintomi respiratori mentre è ricoverata deve essere trattata come CASO SOSPETTO.

Il sospetto clinico deve essere posto solo in quelle pazienti nelle quali nessuna altra eziologia può spiegare pienamente il quadro clinico.

I casi sospetti devono essere mantenuti in isolamento fino al risultato dei tamponi.

5. Procedure di controllo del contagio.

Una volta che il caso sospetto è stato identificato, le procedure di controllo del contagio devono essere applicate immediatamente per evitare la diffusione di SARS-CoV-2. Il personale sanitario dovrebbe mettere in atto le precauzioni standard di isolamento dal contatto e da droplets nei confronti della paziente.

I. Il caso sospetto deve:

- Indossare mascherina chirurgica.
- Essere isolato in una stanza singola a pressione negativa con minimo 6 ricambi

d'aria all'ora (se non disponibile il paziente deve essere isolato in una stanza con un adeguato ricambio di aria).

- Rimanere ad almeno 2 metri dall'operatore durante il colloquio.

II. Il personale sanitario deve:

- Indossare mascherina facciale, preferibilmente FFP2 se presenti in numero sufficiente nelle scorte della struttura sanitaria (FFP3 sono raccomandate per procedure che generano aerosol, come esecuzione tampone nasofaringeo, intubazione, broncoscopia, broncoaspirato, etc.).
- Indossare camice non sterile.
- Indossare due paia di guanti.
- Indossare protezione per gli occhi (occhiali protettivi o visiera).
- Lavare scrupolosamente le mani prima della vestizione e dopo la svestizione.
- Applicare lo staff-cohorting (il caso sospetto deve essere assistito sempre dallo stesso team sanitario).

III. Il numero di contatti deve essere ridotto al minimo, non sono ammessi visitatori.

IV. Tutto il materiale multiuso utilizzato per la paziente deve essere disinfettato.

V. Anche in caso di un'urgenza/emergenza ostetrica, il personale sanitario dovrebbe prima applicare le procedure di controllo del contagio, ove possibile (19).

In merito alle procedure di controllo del contagio, adottate dal personale sanitario durante l'interazione con il caso sospetto/confermato, si deve precisare che la mascherina chirurgica standard potrebbe evitare la trasmissione di SARS-CoV-2, limitando, così, l'uso delle mascherine FFP2 e FFP3 solo nelle procedure che generano aerosol (20). Queste raccomandazioni sono basate sull'evidenza che identifica i droplets come la principale via di trasmissione di SARS-CoV-2, assimilandolo così ad altri virus respiratori, come l'influenza (20), controversa è l'ipotesi di trasmissione airborne (21).

Molto discusso e supportato da evidenze limitate è anche l'uso continuo profilattico della mascherina chirurgica per prevenire la trasmissione della malattia respiratoria.(22) Questo perché

una completa e appropriata applicazione delle misure di contenimento del contagio è necessaria per limitare la trasmissione.(22) Tuttavia, l'uso continuo profilattico della mascherina chirurgica, almeno da parte del personale sanitario, può essere considerata un'appropriata raccomandazione se si tiene presente le forniture dei DPI disponibili e la prevalenza dei pazienti affetti da COVID-19. Il numero effettivo dei pazienti asintomatici affetti da SARS-CoV-2 non è ancora definito e ci sono evidenze che riportano pazienti asintomatici come possibile fonte di infezione con carica virale comparabile a quella dei sintomatici.(9,29,23) Inoltre, l'uso profilattico della mascherina chirurgica potrebbe migliorare la percezione di sicurezza, riducendo lo stress e la frustrazione tra il personale sanitario, e migliorare l'adesione al protocollo di controllo delle infezioni fungendo da barriera fisica evitando che ci si tocchi il viso (20).

Su queste basi si può affermare che l'uso profilattico della mascherina chirurgica da parte del personale sanitario è raccomandato per evitare sia la trasmissione di SARS-CoV-2 da parte di qualsiasi paziente, indipendentemente dai sintomi, sia la sua diffusione, essendo qualsiasi operatore sanitario asintomatico una potenziale fonte di infezione (9,20,23). Allo stesso modo, potrebbe essere consigliato l'uso profilattico della mascherina chirurgica da parte di tutte le pazienti (25).

6. Notifica della malattia e diagnosi.

Dovrebbero essere applicate le linee guida aziendali per la definizione di caso sospetto. Ove possibile, chiedere consulenza infettivologica riguardo la decisionalità di eseguire il tampone o meno.

Seguire questi 3 step, in presenza di caso sospetto:

- I. Notifica immediata della malattia
- II. Creazione immediata del registro dei contatti:
 - tutte le persone che entrano nella stanza dell'isolamento devono essere registrate e dovranno monitorare l'eventuale insorgenza di segni o sintomi nei successivi 14 giorni.

- Si devono identificare i contatti stretti, che devono essere informati e sottoporsi a automonitoraggio attivo, assentarsi dal lavoro se in strutture sanitarie per 14 giorni dall'ultima esposizione al caso sospetto. Se insorgenza di sintomi dovranno mandare immediatamente la notifica e sottoporsi a isolamento domiciliare fiduciario.

III. Esecuzione tampone naso- e oro-faringeo:

- Il campione deve essere raccolto utilizzando appositi DPI dallo stesso personale che si occupa del paziente e rimanendo nella stanza di isolamento dove questo si trova.
- Il campione può essere conservato fino a 72 ore ad una temperatura di +4°C.
- Una copia della scheda di notifica deve essere inviata al laboratorio assieme al campione.
- Vanno inoltre sempre ricercati altri patogeni ed eseguiti tutti gli esami utili per una diagnosi differenziale con altre patologie infettive.

7. Esito del tampone:

Il paziente dovrà rimanere monitorato in isolamento fino al risultato del tampone.

- I. Tampone negativo: non c'è indicazione a ripetere il tampone, il paziente può essere dimesso con l'esenzione 5G1.
- II. Tampone positivo: l'infezione è confermata.

Al momento in Italia, la conferma della positività del tampone deve essere eseguita dall'Istituto Nazionale di Malattie Infettive Spallanzani di Roma. Il caso sospetto può essere considerato positivo solo dopo l'avvenuta conferma ufficiale. La ripetizione del tampone sarà poi necessaria per confermare la guarigione. In generale una paziente può considerarsi guarita solo dopo due tamponi negativi consecutivi a distanza di 24 ore. L'indicazione attuale è di ripetere il secondo tampone, in una paziente con sintomatologia risolta, almeno 7 giorni dopo il primo risultato positivo.

8. Esito di Pronto Soccorso:

- I. invio a domicilio:
- In presenza di soggetto positivo per COVID-19 con sintomi moderati o lievi, previa valutazione congiunta con Specialista Infettivologo, possibile invio a domicilio in isolamento fiduciario.
 - La paziente deve contattare telefonicamente il proprio Medico di Medicina generale per comunicare la propria situazione clinica.
 - L'isolamento fiduciario deve essere comunicato al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica.
 - La paziente può essere dimessa con l'esenzione 5G1.
 - Si consiglia alla paziente di recarsi immediatamente a casa, possibilmente con mezzo proprio, di porsi in isolamento fiduciario e di attendere specifiche indicazioni da parte del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica. Qualsiasi appuntamento in attesa dovrà essere spostato dopo almeno 14 giorni.
 - Alla paziente devono essere comunicate le seguenti misure per permetterle di rispettare l'isolamento fiduciario:
 - il soggetto dovrebbe soggiornare in una stanza singola ben ventilata, con un bagno dedicato, se possibile finestrato.
 - Assicurare la disponibilità di un telefono nella stanza del soggetto.
 - Escludere eventuale impianto di ricircolo aria.
 - Limitare il numero di coloro che assistono il soggetto; non consentire visite.
 - Limitare i movimenti del soggetto e ridurre al minimo lo spazio condiviso. Assicurarsi che gli spazi condivisi (ad es. cucina, bagno) siano ben ventilati (ad es. tenere le finestre aperte).
 - Il soggetto dovrebbe indossare il più possibile una mascherina chirurgica per contenere le secrezioni respiratorie. Se questa non dovesse essere tollerata, il soggetto deve osservare le norme di igiene respiratoria (coprire con un fazzoletto la bocca o il naso in caso di tosse o starnuto; gettare il fazzoletto subito dopo e lavarsi accuratamente le mani).
- La persona incaricata di assistere il soggetto dovrebbe essere in buona salute, non affetta da patologie croniche o che compromettono il sistema immunitario.
 - Chi assiste il soggetto deve indossare una mascherina chirurgica ben aderente al viso quando si trova nella stessa stanza e, se possibile, mantenere una distanza di almeno 1 metro dal soggetto. Le mascherine non devono essere toccate o manipolate durante l'uso. Se la mascherina si bagna o si sporca di secrezioni, deve essere sostituita immediatamente. Smaltire la mascherina dopo l'uso ed eseguire l'igiene delle mani dopo la rimozione della mascherina.
 - Lavarsi le mani (con sapone e acqua, per almeno 20 secondi): dopo contatto col soggetto o il suo ambiente; prima e dopo aver preparato il pasto, usato il bagno, soffiato il naso e comunque in relazione a contatti potenzialmente a rischio.
 - Evitare il contatto con fluidi corporei del soggetto, in particolare con secrezioni orali e respiratorie.
 - Il soggetto deve utilizzare lenzuola, asciugamani e stoviglie dedicati. Lavarli con cura prima di permettere il riutilizzo da parte di altre persone. Non condividere stoviglie o altri oggetti (es.: spazzolino, sigarette, lenzuola, asciugamani, vestiti, etc...).
 - Lavare e disinfettare quotidianamente le superfici e gli oggetti con cui più frequentemente il soggetto entra in contatto, compreso il bagno. Lavare prima con il normale detergente utilizzato in casa per poi disinfettare con disinfettante contenente ipoclorito di sodio al 0.5% (ossia comune candeggina da diluire unendo 1 parte di candeggina e 9 parti di acqua). Gli oggetti che rischiano di rovinarsi con l'ipoclorito di sodio possono essere disinfettati con alcool etilico al 70%.
 - Lavare lenzuola, asciugamani, vestiti a 90°C con normale detergente. Non sbattere i tessuti.

- Durante il lavaggio delle superfici o dei tessuti, indossare la mascherina, dei guanti di gomma, che andranno successivamente disinfettati con candeggina, o dei guanti monouso, che andranno gettati dopo ogni utilizzo. Lavare le mani prima e dopo aver indossato i guanti.
- Guanti, mascherine, fazzoletti e altri rifiuti devono essere gettati in un cestino con coperchio, posizionato nella camera della paziente.
- Per qualsiasi dubbio o difficoltà, contattare telefonicamente il Servizio di Igiene e Sanità Pubblica di riferimento.

II. Ricovero:

le pazienti critiche devono essere trasferite immediatamente presso l'Unità di Terapia Intensiva per garantire le cure adeguate. Pazienti con sintomi lievi e moderati, ma con indicazione al ricovero per motivi ostetrico-ginecologiche dovrebbero essere gestite come segue:

- casi confermati devono essere trasferiti attraverso un percorso breve predeterminato, sempre rispettando le misure precauzionali.
- Se viene utilizzato l'ascensore deve essere ricondizionato immediatamente dopo l'uso.
- Devono essere identificate delle stanze dedicate nei diversi reparti e in sala parto.
- L'assistenza deve essere effettuata possibilmente dallo stesso staff durante uno stesso turno.
- Qualora sia necessario intervenire chirurgicamente (ostetricia o ginecologia) in paziente sospetta o confermata vanno adottate le precauzioni descritte e quelle abituali per casi infettivi. Mandatoria la comunicazione tempestiva all'anestesta che è esposto al rischio di contagio aereo. Se possibile eseguire l'intervento come ultimo della seduta e procedere in tutti i casi alla successiva alla sterilizzazione della sala.

9. Ricondizionamento dei locali.

Procedure di disinfezione delle strutture sanitarie sono importanti nella gestione dell'infezione

di SARS-CoV-2. Dopo aver utilizzato macchinari ecografici le superfici delle sonde dovranno essere disinfettate seguendo le istruzioni di manutenzione e pulizia rilasciate dal produttore ponendo particolare attenzione alle modalità e tipologie di agenti disinfettanti da utilizzare.

INDICAZIONI SPECIFICHE: GRAVIDANZA, TRAVAGLIO E PARTO

1. Gestione di una paziente in gravidanza

In assenza di specifici vaccini o trattamenti, gli unici strumenti disponibili per il controllo della trasmissione sono l'isolamento, la quarantena, la social distancing e le misure di contenimento comunitarie (26). Inoltre, considerando che la trasmissione nosocomiale gioca un importante ruolo nella diffusione, è importante cercare di ridurre al minimo la frequentazione degli ospedali per i controlli prenatali di routine/non urgenti in donne con COVID-19 sospetto o confermato. Gli appuntamenti per i controlli di routine di queste pazienti dovrebbero essere riprogrammati dopo la fine del periodo raccomandato per l'isolamento. Gli appuntamenti per i controlli urgenti o non differibili devono essere discussi caso per caso con il Medico Ginecologo Responsabile.

Lo stesso si può affermare della pianificazione dell'induzione del travaglio di parto o del taglio cesareo elettivo in donne con COVID-19 sospetto o confermato. Il caso deve essere discusso per ponderare rischi e benefici di un eventuale ritardo del parto e per ridurre al minimo il rischio di infezione di altre pazienti, personale sanitario e del neonato (19). Se il trattamento ostetrico non può essere rimandato devono essere messe in atto tutte le precauzioni per prevenire la trasmissione dell'infezione.

2. Gestione della paziente in gravidanza con COVID-19

Sono disponibili dati limitati riguardanti la COVID-19 in gravidanza, riportati ad oggi meno di venti casi (27,28). L'approccio alla prevenzione, valutazione, diagnosi e trattamento di una donna in Gravidanza con sospetto COVID 19 dovrebbe essere simile a quello che si attua fuori dalla gravidanza, tenendo in considerazione che

le gravide con infezioni respiratorie potenzialmente severe (come influenza, infezione da SARS-CoV o MERS-CoV) sembrano essere più vulnerabili a sviluppare sequele importanti. I dati che abbiamo riguardanti gli altri coronavirus con manifestazioni severe (SARS-CoV o MERS-CoV) potrebbero darci un'idea sugli effetti di COVID-19 durante la gravidanza (29). Tuttavia, considerati i dati limitati disponibili (27,28), non è chiaro se le donne in gravidanza possano soffrire di una forma più severa di COVID-19 (29). Le linee guida no. 225 (30) per la SARS in gravidanza esprimono l'importanza di un counselling specifico per questi punti:

- Possibili effetti sul feto della viremia di SARS-CoV.
- Possibili rischi fetali correlati alla insufficienza respiratoria materna.
- Possibile opzione di IVG al di sotto della 22a settimana originale 24sg, NdR).
- trattamento ostetrico dalla 24-34a o oltre le 34a con discussione del timing e della modalità del parto, tipo di anestesia, uso di antibiotici e corticosteroidi, possibile parto prematuro in caso di scadimento delle condizioni cliniche materne, possibile Taglio Cesareo perimortem in condizioni di assoluta emergenza in condizioni materne compromesse.

Dopo il ricovero di una paziente gravida COVID-19 sospetta o confermata, un team multidisciplinare dovrebbe riunirsi per pianificare il management della gravidanza. La paziente dovrebbe essere informata a proposito delle conclusioni raggiunte, che dovrebbero essere discusse con la stessa (19). La letteratura sull'argomento, finora disponibile, riporta i seguenti principi generali (29):

- Isolamento precoce e applicazione delle misure cautelative atte a prevenire il contagio.
- Attenta valutazione e messa in atto dei trattamenti specifici, come ossigeno terapia, terapia antibiotica per prevenire eventuale sovrainfezioni batteriche e ventilazione meccanica precoce nell'eventualità di un'insufficienza respiratoria.
- Stretto monitoraggio del benessere materno-fetale:

- a) Osservazione materna con monitoraggio parametri vitali. Se la paziente sviluppa segni di sepsi è importante considerare l'ampio range di diagnosi differenziali e investigarne la possibile eziologia, seguendo il protocollo della sepsi in gravidanza.
- b) Data l'alta incidenza di compromissione delle condizioni fetali riportate nelle pazienti gravide con COVID-19 (27,28). sarebbe opportuno un monitoraggio fetale continuo con cardio-toco-gramma durante il travaglio (19).
 - Aspetti specifici da tenere in considerazione nella gestione della donna in gravidanza affetta da COVID-19 sono:
 - a) Cambiamenti del pattern della frequenza cardiaca fetale possono essere segni precoci di peggioramento dei sintomi respiratori materni.
 - b) In caso di necessita di ossigeno terapia per compromissione respiratoria nella gravida, il target di saturazione di O₂ in respiro spontaneo deve essere 92-95% (31).
 - c) La WHO e la CDC raccomandano di NON utilizzare corticosteroidi in pazienti con polmonite COVID-19 salvo presenza di altre indicazioni specifiche al loro utilizzo (32,33). Pertanto si ritiene che la profilassi con Betametasone 12mg in due somministrazioni IM possa essere effettuata in gravide con criteri ostetrici per la stessa (19).
 - d) In considerazione della ampia diagnosi differenziale che sottende una sintomatologia respiratoria acuta lo Specialista Infettivologo potrebbe ritenere opportuno avviare una terapia antibiotica e/o antivirale specialmente qualora l'esito del tampone non sia ancora disponibile (31).
 - e) Al momento, alcuni farmaci antivirali sono in fase di valutazione per il trattamento di COVID-19, ma non ci sono dati disponibili per quanto riguarda i loro effetti in gravidanza. Si sta studiando il Ramdesivir in un trial controllo randomizzato in pazienti con

SARS-CoV-2 ed è stato usato in un caso negli USA. Mancano dati sul passaggio del farmaco nel latte materno, ma dati di pazienti con Ebola che allattavano non hanno mostrato effetti avversi sui neonati (34).

- f) L'uso di imaging radiologico (come radiografia del torace e TC) dovrebbe essere permesso come nelle pazienti non in gravidanza, applicando tuttavia delle misure di protezione del feto dall'esposizione alle radiazioni (19).
- g) Se fosse necessario stabilizzare la madre, questo deve essere una priorità rispetto al parto, come in tutte le altre emergenze di salute materna (19).

3. Gestione della donna in travaglio di parto con COVID-19 (sospetta o confermata):

Le Linee Guida no.225 per la SARS durante il travaglio e il parto potrebbero essere considerate anche per le pazienti affette da COVID-19 (30).

- Va identificato un Team Multidisciplinare che si impegni ad implementare le procedure riguardanti la gestione della patologia COVID-19.
- Devono essere costantemente rispettate le misure preventive nella gestione della paziente. L'uso di FFP2 o FFP3 è raccomandato almeno durante il secondo e il terzo stadio del travaglio, sempre tenendo conto delle scorte di materiale disponibili presso la struttura sanitaria.
- L'equipe di assistenza alla donna in travaglio con COVID-19 (sospetta o confermata) deve comprendere Medico di Sala Parto, Ostetrica e OSS (queste ultime designate dalla Coordinatrice Ostetrica o Capo Turno Ostetrica), Anestesista e Neonatologo, tutti formati riguardo la procedura di gestione delle pazienti affette da COVID-19.
- Ove possibile, deve essere identificato del personale dedicato alle cure della paziente affetta da COVID-19. Inoltre, la paziente dovrebbe essere seguita dal minor numero di personale sanitario, limitando così l'ingresso nella stanza.

- Il monitoraggio dei parametri vitali materni dovrebbe essere continuo. La saturazione dell'ossigeno nel sangue dovrebbe essere controllata ogni ora e dovrebbe essere superiore a 95% (19).
- Il monitoraggio del benessere fetale dovrebbe essere continuo in quanto è stato riportato un alto tasso di compromissione fetale nelle pazienti in gravidanza affette da COVID-19 (19).
- Se diviene necessaria l'esecuzione di un taglio cesareo deve essere eseguito in una sala operatoria designata precedentemente e dallo stesso team che ha seguito la paziente fino al quel momento.

Non vi è evidenza se l'espletamento del parto possa dare beneficio alla paziente con manifestazione severa di COVID-19. Pertanto, la decisione riguardo il timing del parto dovrebbe prendere in considerazione l'età gestazionale, valutando rischi e benefici (29).

Per quanto riguarda la COVID-19, nonostante la scarsità dei dati della letteratura disponibili, non sembra essere indicazione esclusiva al parto cesareo, se non per indicazioni ostetriche. Tuttavia, per i casi più gravi di SARS in gravidanza, il taglio cesareo e l'anestesia generale con intubazione endotracheale sono da preferire per evitare le maggiori complicanze respiratorie e per ridurre al minimo il rischio di esposizione del personale sanitario (30).

Le stesse raccomandazioni possono essere prese in considerazione per le pazienti con forme severe di COVID-19.

Inoltre, sia l'anestesia generale che quella locoregionale possono essere utilizzate durante il taglio cesareo nelle pazienti con COVID-19; allo stesso modo l'analgesia neuro-assiale è consigliata nel controllo del dolore intrapartum (30). L'analgesia epidurale dovrebbe essere raccomandata nelle prime fasi del travaglio per ridurre la necessità di ricorrere all'anestesia generale in caso di taglio cesareo urgente/emergente, questo permette di ridurre il rischio di trasmissione del virus attraverso aerosol che si genera con l'utilizzo del sistema di ventilazione Entonox (19).

4. Trasmissione verticale di SARS-CoV-2

Per quanto riguarda la trasmissione verticale materno-fetale del virus i dati disponibili non sono conclusivi. Da un report che include un totale di 18 donne gravide con sospetta o confermata COVID-19 non vi è stata evidenza laboratoristica di trasmissione verticale al neonato (27,29).

Analogamente, dati da studi su SARS e MERS in gravidanza non confermano la trasmissione intrauterina materno-fetale del coronavirus (35). Inoltre, un report di 3 casi, recentemente pubblicato, fornisce dati sulle caratteristiche cliniche e della placenta all'esame istopatologico dell'infezione di SARS-CoV-2 in gravidanza. Da studi di anatomia patologica, non sono state trovate modificazioni della placenta e tutti i tamponi erano negativi per la ricerca degli acidi nucleici di SARS-CoV-2. Data l'importanza di possedere queste informazioni per comprendere appieno la modalità di trasmissione del virus, è importante inviare per esame istologico tutti gli annessi fetali (36).

Inoltre, dati raccolti da studi sull'infezione nei neonati possono dare un'idea della modalità di trasmissione. Sono stati riportati tre casi di infezione nei neonati. In un caso la diagnosi è stata formulata al 17° giorno di vita in seguito a contatti stretti del neonato con madre e nonna, entrambe risultate positive al virus.

Un altro caso è stato diagnosticato a 36 ore dalla nascita. Tuttavia, in questo caso la fonte e il momento della trasmissione risultano ancora poco chiari. Un terzo caso confermato nel neonato a 30 ore dalla nascita in cui non è stato possibile concludere che l'infezione si avvenuta o meno in utero. Tuttavia, le informazioni disponibili non sono sufficienti per determinare se la trasmissione fosse prenatale o post-natale (27). Dall'analisi di questi casi è più probabile che i neonati abbiano contratto il virus dalla madre tramite droplets o da altri soggetti infetti (35).

Non vi sono evidenze che il clampaggio ritardato del cordone ombelicale debba essere evitato, se non per altre indicazioni. Inoltre, il neonato può essere asciugato e pulito come di consueto, prima di tagliare il cordone (19). Nelle linee guida sul management neonatale per la SARS è indicato soltanto che il neonato debba essere asciugato rapidamente dai fluidi materni (37).

5. Allattamento

I dati disponibili derivanti dalla pandemia H1N1 e dalla letteratura cinese riguardante COVID-19 mostrano che spesso, per ridurre il rischio di trasmissione post-natale di COVID-19, si è preferito separare temporaneamente la madre dal neonato. Questa condotta può essere presa in considerazione in alcuni casi, ma non ci sono dati sufficienti che indichino la durata della separazione. Tuttavia, la decisione di separare sempre madre e neonato ha delle conseguenze rilevanti sulla loro relazione e sull'allattamento, quindi è bene soppesare rischi e benefici. Infatti, il latte materno è la miglior fonte di nutrimento per la maggior parte dei neonati e fornisce protezione al neonato per svariate patologie. Inoltre, SARS-CoV-2 non è stato mai trovato nel colostro di donne con COVID-19; d'altro canto, anticorpi anti-SARS-CoV erano stati rilevati nel latte in almeno un caso di paziente con SARS (27,33,38). Basandosi sui dati disponibili, alcuni autori affermano che i benefici dell'allattamento sono maggiori rispetto al potenziale rischio di trasmissione del virus attraverso il latte.(19,29) In caso di temporanea separazione della madre dal neonato, sarebbe da preferire il latte materno spremuto se le condizioni materne lo permettono.

Il Royal College of Obstetricians & Gynaecologists ha pubblicato recentemente delle linee guida per il management neonatale. Considerato il numero limitato di dati, la madre e il neonato sano non dovrebbero essere separati nell'immediato post-partum, a meno che non vi siano altri motivi interferenti (19). La madre dovrebbe essere informata dei rischi e benefici dell'allattamento (connessi al contatto con il neonato piuttosto che al latte materno in sé) e dovrebbe essere istruita sulle misure preventive che devono essere adottate per ridurre il rischio di trasmissione. Una madre con COVID-19 sospetto o confermato dovrebbe adottare tutte le possibili precauzioni per evitare l'esposizione del neonato, come lavarsi le mani prima di toccare il neonato e indossare una mascherina facciale durante l'allattamento, ove possibile. In caso di spremitura del latte manualmente o con device elettrico, la madre dovrebbe lavarsi le mani e seguire le raccomandazioni di pulizia del device dopo l'utilizzo (33,39). In generale, la scelta di iniziare o

continuare l'allattamento deve essere determinata dalla madre insieme alla famiglia e ai Sanitari. Si ritiene che, nel caso di donna con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affetta da COVID-19, in condizioni cliniche che lo consentano e nel rispetto del suo desiderio, l'allattamento possa essere avviato e/o mantenuto (33). La decisione di separare madre e neonato, quando appropriato, deve essere presa ponderando rischi e benefici legati alla separazione e consultando lo Specialista Infettivologo e il Neonatologo (29). In ogni caso un neonato da madre con COVID-19 dovrebbe essere monitorato strettamente e testato per la ricerca di SARS-CoV-2 (19). Per quanto riguarda il management dopo il ricovero, la dimissione può essere considerata se il setting domiciliare permette l'attuazione delle dovute precauzioni. È consigliabile richiedere una consulenza infettivo-logica anche per capire il management specifico del neonato a domicilio al fine di ridurre il rischio di trasmissione della malattia.

6. Quarantena

La quarantena sembra avere un impatto psicologico su pazienti e personale medico (24). Sono stati riportati abuso di alcol, sintomi da dipendenza e comportamenti di evitamento associati alla sia quarantena che personale al lavoro nelle aree a rischio (24). Sono stati segnalati effetti psicologici negativi a breve e lungo termine, ansia e disordini psicologici (24). Considerando tutto ciò, l'applicazione di misure che diano senso di sicurezza e rassicurino è di fondamentale importanza sia per i pazienti che per il personale sanitario. Le donne in gravidanza sono state identificate come la categoria che si preoccupa di più del rischio di ammalarsi o di diventare fonte di infezione e di contagio della malattia (40).

Quindi diventa molto importante eseguire a queste pazienti un appropriato counselling sugli effetti di SARS-CoV-2 e COVID-19 in gravidanza.

DISCUSSIONE

Alla fine del 2019, il nuovo SARS-CoV-2 è stato identificato come responsabile di alcuni casi di polmonite. Oggi il numero dei casi sta continuando ad aumentare in tutto il mondo, a causa di un'ampia diffusione del virus, e probabilmente il numero dei casi riportati è molto sotto-stimato. In questa situazione, l'applicazione di misure di prevenzione è mandatoria per limitare la propagazione dell'infezione. Dato che gli effetti di COVID-19 sulla gravidanza e sui neonati sono per lo più sconosciuti, è emerso un urgente bisogno di raccogliere specifiche informazioni per la gestione della gravidanza.

Come è noto, il management di una paziente ostetrica può essere più impegnativo, viste le caratteristiche di questa particolare popolazione e la scarsità di dati disponibili. Per queste ragioni, in seguito ad un'accurata revisione della letteratura scientifica, delle raccomandazioni delle autorità di Igiene e Sanità Pubblica e delle società scientifiche, noi descriviamo e riportiamo qui una procedura e delle raccomandazioni per la gestione delle pazienti ostetriche e ginecologiche approvate da un team multidisciplinare. Siamo altresì consapevoli come le attuali conoscenze in proposito siano provvisorie, incomplete e, quindi, soggette a cambiamenti e aggiornamenti nel momento in cui si presenteranno nuove evidenze.

DICHIARAZIONI DIVULGATIVE

Gli autori non hanno alcun interesse di tipo professionale o personale in nessun servizio o compagnia. Solo gli autori sono responsabili dei contenuti e della stesura dell'articolo. Tutti gli autori sono conformi ai criteri del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), hanno contribuito alla creazione dei contenuti dello studio e hanno dato l'approvazione per la versione finale dell'articolo.

REFERENCES

- (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, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395(10223):497–506.
- (2) Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, Nguyen TT, Cao TM, Pham QD. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(9):872–874.
- (3) World Health Organization. (February 11th, 2020) WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- (4) 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, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 2020; 395(10224):565–574.
- (5) Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy D, Sidorov IA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*, 2020:2020.02.07.937862. DOI:10.1101/2020.02.07.937862.
- (6) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
- (7) Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579:270–273.
- (8) World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- (9) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 382(10):970–971.
- (10) 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-Y, Chen R, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- (11) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- (12) Kobayashi T, Jung S, Linton NM, Kinoshita R, Hayashi K, Miyama T, Anzai A, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Suzuki A, Nishiura H. Communicating the Risk of Death from Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(2):580.
- (13) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 382(10):929–936.
- (14) Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience Trends*, 2020; DOI: 10.5582/bst.2020.01030.
- (15) Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020:105932; DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- (16) Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 2020; DOI:10.1093/jtm/taaa021.
- (17) Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet. Infectious Diseases*, 2020; DOI:10.1016/S1473-3099(20)301

29-8.

(18) 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.

(19) Royal College of Obstetricians & Gynecologists. (March 9th, 2020) Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 1.

<https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.

(20) Rio C del, Malani PN. COVID-19 – New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*, 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.3072.

(21) Shiu EYC, Leung NHL, Cowling BJ. Controversy around airborne versus droplet transmission of respiratory viruses: implication for infection prevention. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2019; 32(4):372–379.

(22) Wang M, Barasheed O, Rashid H, Booy R, El Bashir H, Haworth E, Ridda I, Holmes EC, Dwyer DE, Nguyen-Van-Tam J, Memish ZA, Heron L. A cluster-randomised controlled trial to test the efficacy of facemasks in preventing respiratory viral infection among Hajj pilgrims. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 2015; 5(2):181–189.

(23) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen H-L, Peiris M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England Journal of Medicine*, 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2001737.

(24) Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, 2020; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8.

(25) Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D, Prefumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2020; DOI: 10.1002/uog.22013.

(26) Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, Sridhar S, Chan JFW, Ho P-L, Yuen K-Y. Escalating infec-

tion control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2020:1–24.

(27) 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. *The Lancet*, 2020; 395 (10226), 809-815.

(28) 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. *Translational Pediatrics*, 2020; 9(1):51-60-60.

(29) Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020; DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.

(30) 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). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2017; 39(8):e130–e137.

(31) World Health Organization. (January 28th, 2020) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.

(32) Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 2020; 395(10223):473–475.

(33) Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.

(34) Anderson PO. Breastfeeding and Respiratory Antivirals: Coronavirus and Influenza. *Breastfeeding Medicine*, 2020; 15(3):128.

(35) 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(2):194.

(36) Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao

- Y, Nie X, Huang BX. [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese Journal of Pathology*, 2020; 49(0):E005.
- (37) Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, Ng PC, Lam PWY, Ho LC, To WWK, Lai ST, Yan WW, Tan PYH. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004; 191(1):292-297.
- (38) Robertson CA, Lowther SA, Birch T, Tan C, Sorhage F, Stockman L, McDonald C, Lingappa JR, Bresnitz E. SARS and pregnancy: a case report. *Emerging Infectious Diseases*, 2004; 10(2): 345-348.
- (39) Istituto Superiore di Sanità. COVID-19: gravidanza, parto e allattamento. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-gravidanza-parto-allattamento>.
- (40) Braunack-Mayer A, Tooher R, Collins JE, Street JM, Marshall H. Understanding the school community's response to school closures during the H1N1 2009 influenza pandemic. *BMC Public Health*, 2013; 13:344.