

ATUALIZAÇÕES SOBRE O COVID-19 EM MULHERES GRÁVIDAS

COVID-19 UPDATES ON PREGNANT WOMEN

BRENNDO FELLIPE ÁZARA **PINHEIRO**¹, WILDNILSON RODRIGUES **SILVA**¹, ROBERTO FIRMINO SOARES **HOSTALÁCIO**¹, LUCAS MELO **SANTOS**¹, RODOLFO BRAZIL FERLINI **VIDAL**¹, PEDRO MARCIEL **PEREIRA**¹, ANA LIA RIBEIRO **PRADO**², BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA **GUIMARÃES**^{3*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade de Itaúna; 3. Médico, Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), médico coordenador do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, médico coordenador da UTI do Hospital Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

* Rua São Miguel, 97, Itapoã, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31710-350. drbernardocsg@gmail.com

Recebido em 07/02/2021. Aceito para publicação em 15/03/2021

RESUMO

As gestantes têm taxas mais altas de COVID-19, hospitalizações associadas e desfechos hospitalares graves, que podem estar relacionados a diferenças nos determinantes sociais da saúde. Algumas das manifestações clínicas da COVID-19 se sobrepõem aos sintomas da gravidez normal, as radiografias de tórax podem ser normais na doença inicial ou leve e os achados laboratoriais são semelhantes aos de pessoas não grávidas. As doses usuais de dexametasona são utilizadas para completar o curso do tratamento materno para COVID-19, a anticoagulação em dose profilática é recomendada, se não houver contra-indicações para seu uso, sobre o uso de anti-inflamatórios há relatos anedóticos de possíveis efeitos negativos dos AINEs em pacientes com COVID-19, sendo o paracetamol o agente antipirético e analgésico de preferência. O remdesivir é o agente mais promissor e tem sido usado sem em algumas mulheres com COVID-19 grave.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por Coronavírus; Gestantes; Complicações na Gravidez.

ABSTRACT

Pregnant women have higher rates of COVID-19, associated hospitalizations and severe hospital outcomes, which may be related to differences in social determinants of health. Some of the clinical manifestations of COVID-19 overlap with the symptoms of normal pregnancy, chest X-rays may be normal in the initial or mild illness, and laboratory findings are similar to those of non-pregnant people. The usual doses of dexamethasone are used to complete the course of maternal treatment for COVID-19, prophylactic anticoagulation is recommended, if there are no contraindications for its use, on the use of anti-inflammatories there are anecdotal reports of possible effects negative results of NSAIDs in patients with COVID-19, with paracetamol being the preferred antipyretic and analgesic agent. Remdesivir is the most

promising agent and has been used without in some women with severe COVID-19.

KEYWORDS: Coronavirus Infections; Pregnant Women; Pregnancy Complications.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode ser ocasionada pelo vírus que causa a doença coronavírus 2019 (COVID-19). As gestantes e não grávidas de grupos de minorias raciais e étnicas têm taxas mais altas de COVID-19, hospitalizações associadas e desfechos hospitalares graves, que podem estar relacionados a diferenças nos determinantes sociais da saúde¹, mas fatores biológicos também podem desempenhar um papel².

As gestantes devem seguir as mesmas recomendações que as não grávidas para evitar a exposição ao vírus se houver transmissão na comunidade, como distância física de pelo menos dois metros, usando uma cobertura facial de pano multicamadas não valvulada ou máscara descartável não médica quando estiver próximo de alguém que não mora na casa, evitando espaços internos lotados, como bares e restaurantes, e multidões ao ar livre, lavando ou higienizando as mãos com frequência, desinfetando superfícies tocadas com frequência, evitando contato próximo com indivíduos doentes³. As máscaras faciais também devem ser usadas quando um membro da família está infectado ou teve exposição recente ao COVID-19 e aqueles com contato com um caso confirmado ou suspeito de COVID-19 devem ser monitorados.

O COVID-19 em crianças com menos de 10 anos de idade costuma ser leve e pode ser assintomático, embora casos graves tenham sido relatados. Dada a possibilidade de transmissão de SARS-CoV-2 de indivíduos assintomáticos, ou indivíduos pré-

sintomáticos durante o período de incubação, o centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda limitar o tempo de brincadeira presencial com crianças de outras famílias e aconselha os pais a levarem medidas para proteger seus filhos quando brincam com crianças de outras famílias⁴. As trabalhadoras grávidas que usam equipamento de proteção individual adequado devem poder continuar a trabalhar até o parto, mas a mitigação de risco, como a reatribuição a termo para funções com risco reduzido de exposição ou auto-quarentena, é razoável⁵. As comorbidades do paciente e a situação individual de trabalho devem orientar a resposta do médico aos pedidos de licença médica. Não existe uma orientação ocupacional padrão para trabalhadoras de saúde grávidas com relação às restrições de trabalho.

Ensaio clínico estão sendo conduzidos nos Estados Unidos e em outros países para avaliar a segurança e a eficácia da profilaxia pré e pós-exposição com drogas contra COVID-19, nenhuma intervenção é conhecida por ser eficaz na prevenção de infecções.

O presente artigo tem como objetivo de informar sobre as atualizações sobre o COVID-19 em mulheres grávidas infectadas pelo vírus.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Coronavirus Infections, Pregnant Women, Pregnancy Complications. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 29 artigos, sendo estes limitados a publicação no ano de 2020, publicados originalmente na língua inglesa, o filtro humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as diferentes perspectivas a respeito da infecção do COVID-19 em mulheres grávidas. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os

artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste in vitro foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

As mulheres grávidas devem ser monitoradas para o desenvolvimento de sintomas e sinais de COVID-19, especialmente se eles tiveram contato próximo com um caso confirmado ou pessoas sob investigação.

Algumas das manifestações clínicas da COVID-19 se sobrepõem aos sintomas da gravidez normal, como fadiga, falta de ar, congestão nasal, náuseas e vômitos, que devem ser considerados durante a avaliação de mulheres afebris. As radiografias de tórax podem ser normais na doença inicial ou leve e os achados laboratoriais e de imagem são semelhantes aos de pessoas não grávidas, no entanto, a leucocitose pode ser normal na gravidez, e alguns dos outros achados laboratoriais se sobrepõem aos causados por distúrbios relacionados à gravidez, como trombocitopenia e níveis elevados de química hepática na pré-eclâmpsia com características graves.

Nos Estados Unidos, o National Institutes of Health (NIH) categorizou os graus de gravidade da doença em pessoas não grávidas da seguinte forma⁶, a infecção assintomática ou pré-sintomática aquela que possui teste positivo para SARS-CoV-2, mas sem sintomas, a doença leve é aquela que possui quaisquer sinais e sintomas, como febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, sem falta de ar, dispnéia ou imagem torácica anormal, a doença moderada é aquela evidência de doença respiratória inferior por avaliação clínica ou imagem e saturação de oxigênio (SaO₂) maior ou igual a 94% no ar ambiente ao nível do mar, a doença grave é aquela que o paciente cursa com frequência respiratória maior que 30 respirações por minuto, SaO₂ menor que 94% no ar ambiente ao nível do mar, proporção da pressão parcial arterial de oxigênio para fração de oxigênio inspirado (PaO₂ / FiO₂) menor que 300 ou infiltrados pulmonares maior que 50%, a doença crítica cursa com insuficiência respiratória, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos.

A gravidade da doença foi categorizada (classificação de Wu) como⁷, a leve é aquela que cursa sem sintomas ou leves, febre, fadiga, tosse e características menos comuns de COVID-19, a grave que cursa com taquipneia, hipóxia ou mais de 50% de envolvimento pulmonar no exame de imagem e o crítico, que cursa com insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos.

A gravidez e o parto geralmente não aumentam o risco de adquirir a infecção por SARS-CoV-2, mas parecem piorar o curso clínico de COVID-19 em

comparação com mulheres não grávidas do mesmo sexo e idade^{1,8}. A deterioração clínica pode ser rápida. Nos Estados Unidos, estima-se que 1 a 3% das pacientes grávidas com COVID-19 foram admitidas em uma unidade de terapia intensiva (UTI). No entanto, a maioria, mais de 90%, das pessoas infectadas se recupera sem passar por hospitalização ou parto.

As complicações do COVID-19 incluem, pneumonia, insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), arritmias, lesão cardíaca aguda, complicações tromboembólicas, infecções secundárias, insuficiência renal aguda, distúrbios neurológicos, erupção cutânea morbiliforme, urticária, lesões acrais tipo pênio, lesões vasculares semelhantes a lúpus, erupção vesicular semelhante à varicela e doenças gastrointestinais e hepáticas.

Sabe-se que alguns pacientes com COVID-19 grave apresentam evidências laboratoriais de uma resposta inflamatória exuberante (semelhante à síndrome de liberação de citocinas), que tem sido associada a doenças críticas e fatais. Não se sabe se as mudanças imunológicas normais da gravidez afetam a ocorrência e o curso dessa resposta. A extensão da transmissão vertical permanece obscura, apenas alguns casos bem documentados de provável transmissão vertical foram publicados⁹. Muitos outros casos possíveis de infecção congênita foram relatados no contexto de infecção materna no terceiro trimestre dentro de 14 dias após o parto, sugerindo que a infecção congênita é incomum¹⁰.

Uma barreira para o diagnóstico da transmissão materno-fetal é que não existem critérios aceitos para evidências definitivas de infecção congênita. Os critérios para transmissão vertical devem distinguir entre transmissão intrauterina versus intraparto/ pós-natal de SARS-CoV-2. A infecção congênita em uma morte fetal ou natimorto intrauterino pode ser diagnosticada por reação em cadeia da polimerase positiva (PCR) do tecido fetal ou do lado fetal da placenta, ou microscopia eletrônica para detectar partículas virais no tecido fetal ou no lado fetal da placenta, ou cultura para detectar o crescimento viral no tecido fetal ou no lado fetal da placenta. A infecção congênita seria improvável se apenas os testes do lado materno da placenta fossem positivos, ou seja, nenhum outro local de teste ou nenhuma detecção do vírus no tecido fetal ou no lado fetal da placenta. A infecção congênita em um recém-nascido pode ser diagnosticada se o vírus for detectado por PCR no sangue do cordão umbilical ou no sangue neonatal coletado nas primeiras 12 horas após o nascimento ou líquido amniótico coletado antes da ruptura das membranas. Por comparação, a transmissão intraparto da infecção é diagnosticada se SARS-CoV-2 PCR de um esfregaço nasofaríngeo no nascimento e às 24 a 48 horas de idade for positivo, e a transmissão pós-natal da infecção for diagnosticada se SARS-CoV-2 PCR de uma amostra respiratória ao nascimento é negativa, mas a

PCR de SARS-CoV-2 de um esfregaço nasofaríngeo ou retal é positiva às 24 a 48 horas de idade.

A frequência de aborto espontâneo não parece aumentar, mas os dados sobre infecções no primeiro e segundo trimestres são limitados¹¹. As taxas de partos prematuros e cesáreos aumentaram em muitos estudos, mas não em todos¹², febre e hipoxemia podem aumentar os riscos de trabalho de parto prematuro, ruptura das membranas antes do trabalho de parto e padrões anormais de frequência cardíaca fetal, mas partos prematuros também ocorrem em pacientes sem doença respiratória grave. Parece que muitos casos no terceiro trimestre são entregues eletivamente por cesariana por causa de um viés para intervir catalisado pela crença de que o tratamento de doença respiratória materna grave seria melhorado no parto; no entanto, essa hipótese não foi comprovada.

Os primeiros sintomas de COVID-19 podem ser semelhantes aos de várias outras infecções respiratórias virais e bacterianas, como influenza, adenovírus, pneumonia por *Haemophilus influenzae*, pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*. Em uma revisão sistemática incluindo mais de 11.000 grávidas e recém-grávidas com suspeita ou confirmação de COVID-19, apenas 18% das mulheres sintomáticas testaram positivo para SARS-CoV-2¹³. Se a influenza estiver circulando na comunidade, é razoável testar também a influenza ao testar o SARS-CoV-2, pois isso pode ter implicações no manejo. A detecção de outro patógeno não exclui necessariamente o SARS-CoV-2 em locais onde há transmissão generalizada, visto que a coinfeção com o SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios, incluindo influenza, foi descrita. A coinfeção com tuberculose também foi relatada e deve ser considerada em pacientes com imunidade comprometida ou com risco aumentado de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*.

Em mulheres grávidas, algumas anormalidades laboratoriais relacionadas a COVID-19, níveis elevados de enzimas hepáticas, trombocitopenia, são idênticas às que ocorrem na pré-eclâmpsia com características graves e síndrome HELLP, hemólise autoimune, tempo de protrombina prolongado, níveis elevados de dímero D, procalcitonina e proteína C reativa (CRP), exame de anticoagulante lúpico positivo, e baixos níveis de fibrinogênio também podem ser observados em casos complicados de COVID-19^{13,14}. Os sintomas também se sobrepõem, como cefaleia, doença cerebrovascular aguda e convulsões podem ser manifestações neurológicas de COVID-19, bem como achados na pré-eclâmpsia com características graves e eclâmpsia. Portanto, esses diagnósticos também devem ser considerados e podem coexistir com COVID-19¹⁵. O impacto psicológico do COVID-19 também deve ser reconhecido e suporte oferecido. A pandemia de COVID-19 pode estar associada a um novo início ou exacerbação de sintomas psiquiátricos subsindrômicos, bem como a transtornos psiquiátricos desenvolvidos, incluindo transtornos de ansiedade, transtornos depressivos, transtorno de

estresse pós-traumático ou transtornos por uso de substâncias.

O cuidado de pacientes assintomáticos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada ou provável envolve a avaliação do risco de desenvolver doença grave, monitoramento rigoroso para descompensação respiratória, que pode ocorrer rapidamente, controle de infecção e auto-isolamento para a duração prevista da doença, e o momento apropriado para a interrupção das precauções. O cuidado clínico de pacientes sintomáticos depende da gravidade da doença, comorbidades médicas subjacentes, complicações da gravidez coexistentes e situação social.

A maioria das pacientes grávidas com COVID-19 conhecido ou suspeito tem doença leve que não justifica cuidados de nível hospitalar na ausência de problemas obstétricos, preocupação com a rápida deterioração, incapacidade de retornar prontamente ao hospital ou, possivelmente, incapacidade de auto-isolamento. Essas pacientes devem ser acompanhadas de perto quanto à progressão para doença grave ou crítica e receber instruções para controle de infecção, manejo de sintomas, sintomas de alerta e acompanhamento obstétrico, pelo menos uma vez dentro de duas semanas do diagnóstico de COVID-19¹⁶. Os cuidados domiciliares geralmente são de suporte, semelhantes aos recomendados para outras doenças virais agudas, aconselha-se hidratação, repouso adequado e deambulação frequente com atividade mais avançada assim que tolerada.

O bamlanivimabe é um anticorpo monoclonal neutralizante disponível como opção para o tratamento de pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderado que apresentam alto risco de evolução para doença grave ou hospitalização. A transferência placentária de bamlanivimab pode ser esperada, uma vez que se sabe que os anticorpos da imunoglobulina humana G1 (IgG1) atravessam a barreira placentária. Não foram realizados estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva e não há informações sobre se a transferência potencial de bamlanivimabe fornece algum benefício ou risco do tratamento para o feto em desenvolvimento. A combinação casirivimabe-imdevimabe é outra opção de anticorpo monoclonal para pacientes com COVID-19 não hospitalizados, as implicações na gravidez não estão bem definidas e são as mesmas descritas acima para o bamlanivimab.

O monitoramento e os cuidados hospitalares são apropriados para pacientes grávidas com COVID-19 com sintomas leves mais uma comorbidade, com febre maior que 39 °C, saturação de oxigênio menor que 95% no ar ambiente e durante a caminhada, frequência respiratória maior que 30 respirações por minuto, necessidade de oxigênio suplementar em rápido aumento e doença crítica como insuficiência respiratória, hipotensão apesar da hidratação apropriada ou nova disfunção de órgão-alvo. Pacientes grávidas hospitalizadas com doença grave, necessidade de oxigênio mais comorbidades ou doença crítica devem ser atendidas por uma equipe multiespecializada em

um hospital de nível III ou IV com serviços obstétricos e uma UTI adulto^{5,17}.

Durante a gravidez, a saturação periférica de oxigênio materna (SpO₂) deve ser mantida maior ou igual a 95%, o que é superior às necessidades de fornecimento de oxigênio da mãe. Se a SpO₂ cair abaixo de 95%, uma gasometria arterial pode ser obtida para medir a pressão parcial de oxigênio (PaO₂): PaO₂ materna maior que 70 mmHg é desejável para manter um gradiente de difusão de oxigênio favorável do lado materno para o fetal da placenta. A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere manter SpO₂ materno maior ou igual a 92 a 95%, uma vez que o paciente esteja estável¹⁸. Na UTI, os pacientes gravemente enfermos com COVID-19 são geralmente tratados na posição pronada, a posição lateral esquerda é uma alternativa, mas pode não ser tão eficaz. Algumas UTIs estenderam essa abordagem para mulheres grávidas, embora mesmo uma posição semprono possa ser uma posição difícil para colocar uma mulher grávida na última metade da gravidez¹⁹. O acolchoamento acima e abaixo do útero grávido maior que 24 semanas é desejável para descarregar o útero e evitar a compressão aortocaval¹⁹.

Os dados diretos sobre o risco de tromboembolismo venoso (TEV) relacionado ao COVID-19 são limitados, mas sugerem um risco aumentado em pacientes grávidas, 3 casos de TEV entre 637 pacientes grávidas infectadas hospitalizadas em uma revisão sistemática¹⁹. A anticoagulação em dose profilática é recomendada para pacientes grávidas hospitalizadas por COVID-19 grave, se não houver contra-indicações ao seu uso, e geralmente descontinuada quando a paciente recebe alta para casa. Pacientes com COVID-19 que não justificam hospitalização por causa da infecção ou que são assintomáticos ou levemente sintomáticos e hospitalizados por razões diferentes de COVID-19 não precisam de anticoagulação. No entanto, se a terapia antitrombótica for prescrita durante a gravidez para outra indicação, essa terapia deve ser continuada se a paciente receber o diagnóstico de COVID-19.

A heparina não fracionada é geralmente preferida para pacientes grávidas que podem estar próximas ao parto porque é mais facilmente revertida do que a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Para esses pacientes e aqueles que têm uma contra-indicação para HBPM, heparina não fracionada profilática pode ser usada: 5.000 unidades no primeiro trimestre, 7.500 a 10.000 unidades no segundo trimestre e 10.000 unidades no terceiro trimestre, administradas por via subcutânea a cada 12 horas. Para pacientes grávidas que provavelmente não terão parto em alguns dias, a dose profilática ou intermediária de HBPM é razoável.

O uso de dexametasona 6 mg por dia por 10 dias ou até a alta é recomendado para pacientes gravemente enfermas não grávidas que estão em uso de oxigênio suplementar ou suporte ventilatório. Os glicocorticoides também podem ter um papel no manejo do choque refratário em pacientes criticamente

enfermos com COVID-19. Em pacientes grávidas que atendem aos critérios de uso de glicocorticoides para tratamento materno de COVID-19 e também atendem aos critérios de uso de corticosteroides antenatais para induzir a maturidade fetal, sugerimos administrar as doses usuais de dexametasona, quatro doses de 6 mg por via intravenosa com 12 horas de intervalo, para induzir a maturação fetal e continuar o tratamento materno para completar o curso de dexametasona, 6 mg por via oral ou intravenosa diariamente por 10 dias ou até a alta, o que for mais curto. Outros sugeriram o uso de glicocorticoides, como metilprednisolona ou hidrocortisona, para completar o curso do tratamento materno, pois resultam em menor exposição fetal a esteroides²⁰.

A ACOG, OMS e Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendam não evitar antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) em pacientes com COVID-19 quando clinicamente indicado^{5,21}. A menor dose efetiva é usada, idealmente por menos de 48 horas e orientada pela potencial toxicidade fetal relacionada à idade gestacional. A aspirina em baixas doses para a prevenção da pré-eclâmpsia é segura durante a gravidez. Os AINEs são comumente usados para o tratamento de febre e dor; no entanto, há relatos anedóticos de possíveis efeitos negativos dos AINEs em pacientes com COVID-19. Dada a incerteza, usamos paracetamol como o agente antipirético e analgésico de preferência, se possível. Em pacientes com química hepática anormal secundária a COVID-19, uma preocupação potencial do uso de paracetamol é a toxicidade hepática. No entanto, doses menores que 2 gramas por dia são provavelmente seguras na ausência de doença hepática grave ou descompensada. O uso de paracetamol na gravidez, inclusive no primeiro trimestre, tem se mostrado seguro e pode atenuar os riscos de gravidez associados à exposição à febre. A hipertermia, que é comum em COVID-19, é uma preocupação teórica, pois a elevação da temperatura central materna de uma doença febril durante a organogênese no primeiro trimestre pode estar associada a um risco aumentado de anomalias congênitas, especialmente defeitos do tubo neural ou aborto espontâneo; no entanto, não foi observada uma incidência aumentada desses resultados.

Para pacientes grávidas que de outra forma se qualificariam para o remdesivir, o remdesivir é recomendado. O remdesivir é um novo análogo de nucleotídeo que tem atividade contra SARS-CoV-2 *in vitro*²² e coronavírus relacionados, incluindo síndrome respiratória aguda grave [SARS] e coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS-CoV], tanto *in vitro* quanto em estudos com animais. Foi usado sem relato de toxicidade fetal em algumas mulheres grávidas com doença dos vírus Ebola e Marburg e está sendo usado para tratar pacientes grávidas com COVID-19 grave. A ribavirina é um medicamento experimental para COVID-19 que é conhecido por ser teratogênico e deve ser evitado. O baricitinibe (um inibidor de JAK) está

disponível para uso de emergência em combinação com remdesivir para o tratamento de adultos e crianças hospitalizados, as decisões sobre a administração do baricitinibe na gravidez devem ser tomadas levando-se em consideração o potencial benefício materno e os riscos fetais teóricos. Os fatores que podem pesar na tomada de decisão compartilhada incluem a gravidade do estado materno, fatores de risco subjacentes e idade gestacional, a transferência placentária de baricitinibe pode ser esperada com base no peso molecular. Bamlanivimabe e a combinação casirivimabe-imdevimabe são terapias de anticorpos monoclonais disponíveis como opções para o tratamento de pacientes não hospitalizados. Dados de ensaios randomizados geralmente sugerem que não beneficiar da administração de hidroxicloroquina ou cloroquina. Além disso, os efeitos adversos maternos incluem ritmos cardíacos anormais, como prolongamento do intervalo QT e taquicardia ventricular, especialmente em pacientes tomando outros medicamentos associados ao prolongamento do QTc, ademais, a hidroxicloroquina atravessa a placenta. A acumulação no tecido ocular fetal foi observada em estudos com animais, mas não foi observado um risco aumentado de anomalias oculares fetais em humanos, o medicamento foi utilizado por mulheres grávidas para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico ou para a prevenção de malária. O plasma convalescente é uma abordagem que pode ser combinada com outros aspectos específicos da doença e cuidados de suporte. O plasma convalescente foi usado com sucesso em algumas mulheres grávidas, às vezes com terapia medicamentosa, como esteroides, remdesivir, lopinavir / ritonavir e azitromicina²³.

Uma questão específica de manejo em pacientes grávidas é o monitoramento fetal naquelas que estão em uma idade gestacional viável, a necessidade e a frequência do teste fetal dependem da idade gestacional, estabilidade dos sinais vitais maternos e oxigenação, outras comorbidades maternas e discussões com a paciente e a família que consideram os riscos possivelmente aumentados de natimortalidade e morbidades perinatais na ausência de testes.

Para pacientes hospitalizadas, um monitor fetal externo habilitado para Bluetooth pode transmitir o rastreamento da frequência cardíaca fetal para o obstetra. O monitor pode ser usado continuamente em pacientes instáveis hospitalizados nos quais um parto cesáreo de emergência seria realizado para um padrão persistente de frequência cardíaca fetal não aumentada. Um traçado anormal também pode ajudar a orientar a oxigenoterapia materna. Em pacientes com saturação de oxigênio estável (SaO₂), um teste sem estresse pode ser realizado uma ou duas vezes ao dia, como uma opção. Pacientes com COVID-19 geralmente precisam de acompanhamento ambulatorial por meio de tele-saúde ou visita pessoal dentro de um a dois dias após a alta para casa.

O horário do parto deve ser individualizado com base no estado materno, distúrbios simultâneos, idade gestacional e tomada de decisão compartilhada com a paciente ou representante de saúde. Para pacientes assintomáticas ou levemente sintomáticas positivas para COVID-19 com mais de 39 semanas de gestação, o parto pode ser considerado para diminuir o risco de piora do estado materno antes do início do parto espontâneo²⁴. Para a maioria dos pacientes com COVID-19 pré-termo e doença não grave que não têm indicações médicas e obstétricas para o parto imediato, o parto não é indicado e, idealmente, ocorrerá algum tempo depois que um resultado de teste negativo for obtido ou o estado de isolamento for eliminado, minimizando assim o risco de transmissão pós-natal para o recém-nascido^{5,24}. Para a maioria dos pacientes com COVID-19 prematuro e doença não grave que também tem complicações médicas e obstétricas, o momento do parto é, em geral, determinado por protocolos usuais para o distúrbio médico / obstétrico específico. Para mulheres com doença grave, há várias questões a serem consideradas e o momento do parto precisa ser individualizado, se a doença respiratória da mãe melhorará com o parto e o risco de transmissão pós-natal na sala de parto quando os sintomas maternos são agudos, não estão claros. Também deve ser observado que a produção materna de anticorpos e, por sua vez, a imunidade passiva do recém-nascido podem não ter tido tempo de se desenvolver. Por outro lado, o aumento do consumo de oxigênio e a redução da capacidade residual funcional, que são normais na gravidez, podem facilitar a deterioração materna em pacientes com pneumonia²⁵. A distensão uterina excessiva devido à gestação múltipla ou polidrâmnio grave no terceiro trimestre pode comprometer ainda mais a função pulmonar.

4. DISCUSSÃO

Em um relatório dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team que incluiu mais de 23.000 grávidas e mais de 386.000 mulheres não grávidas em idade reprodutiva com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório sintomática a frequência dos sintomas mais comuns em cada grupo foi^{1,25}, tosse em 50,3% e 51,3% em mulheres não grávidas, dor de cabeça 42,7% e 54,9% em mulheres não grávidas, dores musculares 36,7% e 45,2% em mulheres não grávidas, febre 32,0% e 39,3% em mulheres não grávidas, dor de garganta 28,4% e 34,6% em mulheres não grávidas, falta de ar 25,9% e 24,8% em mulheres não grávidas, nova perda de paladar ou cheiro 21,5% e 24,8% em mulheres não grávidas. Outros sintomas que ocorreram em mais de 10% de cada grupo incluíram náusea ou vômito, fadiga, diarreia e rinorreia.

Muitas gestantes são assintomáticas, mas a proporção de casos assintomáticos não está bem definida. Em uma revisão sistemática, 7% das gestantes universalmente testadas para COVID-19 tiveram

resultado positivo e 75% dessas pessoas eram assintomáticas^{13,25}. Em outra revisão sistemática, 95% das infecções por COVID-19 em gestantes foram assintomáticas, e 59% permaneceram assintomáticos durante o acompanhamento. As características clínicas do COVID-19, incluindo o período de incubação e a apresentação inicial. Os achados laboratoriais em uma revisão sistemática de mulheres grávidas e recém-grávidas com suspeita ou confirmação de COVID-19 incluídos, linfopenia 35%, leucocitose 27%, nível elevado de procalcitonina 21%, química hepática anormal 11% e trombocitopenia 8%.

Em uma revisão sistemática de bebês nascidos de 936 mães infectadas com COVID-19, o teste de RNA viral neonatal foi positivo em 27/936 amostras nasofaríngeas tomadas imediatamente após o nascimento ou dentro de 48 horas após o nascimento, 1/34 amostras de sangue do cordão umbilical, e 2/26 amostras de placenta; além disso, 3/82 sorologias neonatais foram positivas para imunoglobulina M (IgM) para SARS-CoV-2²⁶. Em um relatório do CDC COVID-19 Response Gravidez e Infant Linked Outcomes Team de gestantes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório, 2,6% dos 610 bebês com resultados de teste SARS-CoV-2 disponíveis tiveram um teste positivo, principalmente aqueles nascido de mulheres com infecção no parto.

As taxas de viremia em pacientes com COVID-19 parecem ser baixas e transitórias, sugerindo que a propagação da placenta e a transmissão vertical não seriam comuns. A maioria das placentas estudadas até agora não tinha evidência de infecção, mas o vírus foi identificado em alguns casos^{9,26} e um paciente com esfregaço vaginal positivo e um paciente com esfregaço vaginal positivo e líquido amniótico têm foi relatado^{9,26}. Também há relatos de amostras vaginais positivas para SARS-CoV-2 entre mulheres não grávidas com COVID-19. Acredita-se que a entrada do SARS-CoV-2 nas células dependa do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 e da serina protease TMPRSS2, que são minimamente co-expressos na placenta²⁷, isso pode ser responsável pela ocorrência rara de infecção placentária por SARS-CoV-2 e transmissão fetal.

Em um estudo observacional de pacientes hospitalizados por COVID-19 na Coreia do Sul, o uso de AINEs nos sete dias anteriores à hospitalização foi associado a piores resultados em comparação com o não uso, no entanto, os pacientes que usaram AINEs eram mais velhos e mais propensos a ter comorbidades subjacentes, e outras razões para o uso de AINEs podem ter confundido os achados. Um estudo retrospectivo de Israel não encontrou nenhuma associação entre o uso de AINE e piores resultados em comparação com o uso de paracetamol ou nenhum uso de antipirético.

Em uma revisão sistemática incluindo mais de 11.000 grávidas e recém-grávidas com suspeita ou confirmação de COVID-19, 17% deram à luz antes de 37 semanas de gestação e 65% deram à luz por

cesariana^{13,27}. A maioria dos partos prematuros foi iatrogênica e apenas 6% foram espontâneos. No relatório do CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team descrito acima, o parto prematuro geral entre 3.913 nascidos vivos de pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 foi de 12,9% e foi semelhante para mães sintomáticas e assintomáticas^{11,27}. A taxa geral de parto cesáreo foi de 34%, taxa em mães sintomáticas e assintomáticas: 34,6 e 31,6%, respectivamente, que é ligeiramente acima da taxa de parto cesáreo 31,9% nos Estados Unidos.

Em um estudo que relatou especificamente o resultado por gravidade da doença, 32 das 64 mulheres grávidas hospitalizadas por COVID-19 grave ou crítico tiveram parto durante o curso da infecção, 9 de 44 mulheres com doença grave e 13 das 20 mulheres com doença crítica deram à luz por causa do estado materno, enquanto apenas três partos foram por estado fetal. O nascimento foi prematuro em 9% das mulheres com doença grave e 75% daquelas com doença crítica.

Os primeiros dados limitados sugeriram um maior risco de natimortalidade entre os pacientes com COVID-19 no Reino Unido, enquanto os dados nacionais subsequentes não mostraram aumento de natimortos durante a pandemia (abril a junho de 2020) em comparação com os mesmos meses de ano anterior. Os primeiros resultados foram distorcidos negativamente por causa do pequeno número de natimortos e porque mulheres gravemente enfermas frequentemente dão à luz, enquanto pacientes menos gravemente doentes com gravidez em curso não foram contados. No entanto, os dados nacionais subsequentes careciam de informações sobre o estado de infecção dos pacientes por SARS-CoV-2. Nos Estados Unidos, a taxa de natimortos entre pacientes grávidas hospitalizadas com infecção por SARS-CoV-2 foi relatada em aproximadamente 3%²⁸, mas 0,4% entre a população geral de pacientes grávidas com SARS-CoV-2 confirmado em laboratório infecção^{11,28}. Mais de 95% dos recém-nascidos estão em boas condições ao nascer, consistindo principalmente de infecção leve ou assintomática, ou seja, sem necessidade de suporte respiratório. A morbidade neonatal tem sido amplamente relacionada ao nascimento prematuro e a ambientes uterinos adversos resultantes de doenças maternas críticas^{10,28}.

Em uma revisão sistemática incluindo mais de 11.000 mulheres grávidas e mulheres recentemente grávidas com COVID-19 suspeito ou confirmado^{10,28}, 49% tiveram pneumonia, 30% receberam oxigênio por cânula, 13% tinham doença grave, 4% foram internados em uma UTI, 3% receberam ventilação invasiva, 0,8% receberam oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e 0,6% morreu. As mulheres grávidas eram mais propensas a precisar de internação na UTI em comparação com mulheres não grávidas em idade reprodutiva com COVID-19 e mulheres grávidas sem COVID-19. Os fatores de risco associados à doença grave ou admissão na UTI incluíam idade

maior ou igual a 35 anos, obesidade, hipertensão e diabetes preexistente. Todos foram baseados em um ou dois estudos.

Um estudo demonstrou que mulheres com comorbidades e mulheres mais velhas parecem ter risco particularmente elevado de resultados maternos adversos. Algumas limitações do estudo incluíam vieses de averiguação; falta de informação sobre o estado da gravidez em mais da metade dos casos notificados; e falta de informação sobre o motivo da admissão hospitalar em muitos casos, limitando a capacidade de distinguir entre admissões apenas para trabalho de parto e parto e aquelas por doenças relacionadas ao COVID-19. Em contraste com a maioria dos estudos COVID-19 de pacientes grávidas e pós-parto, PRIORITY (Gravidez CoRonavIrus Outcomes RegIsTrY) é um estudo prospectivo em andamento em todo o país nos Estados Unidos, e 95% das participantes até o momento eram pacientes ambulatoriais²⁹, os primeiros sintomas mais prevalentes nos 594 pacientes com teste positivo para infecção de SARS-CoV-2 foram tosse (20%), dor de garganta (16%), dores no corpo (12%) e febre (12%) e o tempo médio para a resolução dos sintomas foi de 37 dias, mas os sintomas persistiram por mais de 8 semanas em 25% dos participantes. Os pacientes referiram-se ao estudo e relataram seus sintomas; portanto, esses dados podem ser afetados por viés de seleção, mas também podem fornecer uma reflexão mais precisa de quais sintomas são importantes para os pacientes, em comparação com a dependência de um registro médico.

5. CONCLUSÃO

As mulheres grávidas devem seguir as mesmas recomendações que as pessoas não grávidas para evitar a exposição ao coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o vírus que causa a doença coronavírus 2019 (COVID-19). As manifestações clínicas de COVID-19 em mulheres grávidas são geralmente semelhantes às de indivíduos não grávidas. Um teste positivo para SARS-CoV-2 geralmente confirma o diagnóstico de COVID-19, embora testes falso-positivos e falso-negativos sejam possíveis.

A gravidez não parece aumentar a suscetibilidade à infecção, e a maioria das mães infectadas se recupera sem passar pelo parto. No entanto, as mulheres grávidas parecem ter maior risco de doença grave, necessitando de internação materna na unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica e, em casos raros, pode ser necessária oxigenação por membrana extracorpórea. Os fatores de risco para doença grave incluem idade maior ou igual a 35 anos, obesidade, hipertensão e diabetes preexistente. Mortes maternas foram relatadas, mas não superiores às de mulheres não grávidas em idade reprodutiva.

Mulheres infectadas, especialmente aquelas que desenvolvem pneumonia, parecem ter uma frequência maior de partos prematuros. Essas complicações provavelmente estão relacionadas a doenças maternas

graves. Algumas infecções em recém-nascidos e infecções placentárias foram relatadas, sugerindo uma transmissão vertical possível, mas incomum. Em mulheres grávidas que atendem aos critérios de uso de glicocorticoides para tratamento materno de COVID-19 e também atendem aos critérios de uso de corticosteroides antenatais para a maturidade fetal, recomenda-se a administração das doses usuais de dexametasona para induzir a maturação fetal e continuar com a dexametasona para completar o curso do tratamento materno para COVID-19. Para pacientes grávidas hospitalizadas por COVID-19 grave, a anticoagulação em dose profilática é recomendada, se não houver contra-indicações para seu uso, e geralmente interrompida quando a paciente tiver alta para casa. Para a maioria das mulheres com COVID-19 prematuro e doença não grave que não têm indicações médicas e obstétricas para o parto imediato, o parto não é indicado e, idealmente, ocorrerá algum tempo depois que um resultado de teste negativo for obtido ou o estado de isolamento for retirado, minimizando assim o risco de pós-parto transmissão ao neonato.

Os anti-inflamatórios não esteróides são comumente usados para o tratamento de febre e dor, no entanto, há relatos anedóticos de possíveis efeitos negativos dos AINEs em pacientes com COVID-19. O paracetamol é usado como o agente antipirético e analgésico de preferência, se possível. O remdesivir é o agente mais promissor e tem sido usado sem relato de toxicidade fetal em algumas mulheres gravemente doentes.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69:1641.
- [2] Bunyavanich S, Grant C, Vicencio A. Racial/Ethnic Variation in Nasal Gene Expression of Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2). *JAMA.* 2020.
- [3] Honein MA, Christie A, Rose DA, et al. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 4 December. 2020.
- [4] United States Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Help stop the spread of COVID-19 in children. Ways to protect children from getting and spreading COVID-19.
- [5] Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15:e0241536.
- [6] Goh XL, Low YF, Ng CH, et al. Incidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021; 106:112.
- [7] 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; 323:1239.
- [8] Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223:764.
- [9] Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020; 192:E647.
- [10] American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19.
- [11] Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69:1635.
- [12] Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et al. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2020.
- [13] Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m3320.
- [14] Vega M, Hughes F, Bernstein PS, et al. From the trenches: inpatient management of coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2:100154.
- [15] Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. COVID-19 and HELLP: Overlapping Clinical Pictures in Two Gravid Patients. *AJP Rep.* 2020; 10:e179.
- [16] Society for Maternal-Fetal Medicine. Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19.
- [17] Donders F, Lonnée-Hoffmann R, Tsiakalos A, et al. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10.
- [18] World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected" interim guidance 27 May 2020.
- [19] Tolcher MC, McKinney JR, Eppes CS, et al. Prone Positioning for Pregnant Women With Hypoxemia Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020; 136:259.

- [20] Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020; 136:823.
- [21] Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020; 368:m1086.
- [22] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30:269.
- [23] Grisolia G, Franchini M, Glingani C, et al. Convalescent plasma for coronavirus disease 2019 in pregnancy: a case report and review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2:100174.
- [24] Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9.
- [25] Stephens AJ, Barton JR, Bentum NA, et al. General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol.* 2020; 37:829
- [26] Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020.
- [27] Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife.* 2020; 9.
- [28] Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG.* 2021; 128:97.
- [29] Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, et al. Clinical Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant and Recently Pregnant People. *Obstet Gynecol.* 2020; 136:1117.