



## **AVALIAÇÃO DE RISCO DOS MEDICAMENTOS USADOS PARA O TRATAMENTO DE COVID-19 EM GESTANTES INFECTADAS E TRANSMISSÃO VERTICAL**

### **RISK ASSESSMENT OF DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF COVID-19 IN INFECTED PREGNANT WOMEN AND VERTICAL TRANSMISSION**

Thainara Aparecida Fernandes<sup>1</sup>, Thieissa Moraes Venturotti<sup>2</sup>, Fábio Ramos De Souza Carvalho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Enfermeira pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Residente em Enfermagem Obstétrica (HMSJ/UNESC); <sup>2</sup>Médica Veterinária pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Residente em Medicina Veterinária (HMSJ/UNESC); <sup>3</sup>Doutor em Ciências, especialidade Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; Docente, qualidade Professor Doutor, PD1, Curso de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).

#### **RESUMO**

A COVID-19 é uma doença que acomete o sistema respiratório e possui alto poder de transmissibilidade e disseminação. Foi registrada pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, província da China. Atualmente essa gama viral é responsável por uma das maiores pandemias que o mundo já presenciou. A sua propagação é de fácil efetivação e de um número preocupante de ocupação de leitos hospitalares, alcançando um índice de letalidade no mundo, que variam entre 2% a 4%, e no Brasil de 3,9%, segundo o Ministério da saúde. A classe científica vem buscando todos os dias inteirar-se de maneira mais abrangente sobre sua fisiopatologia, a descobrir as melhores opções de tratamento e profilaxias para esse patógeno. No mês de abril de 2020, o subgrupo de grávidas, lactantes e puérperas adentraram à população de alto risco dessa doença. Os tratamentos, por sua vez, tendem a ser limitados, levando em conta não somente a mãe, mas sim, ao binômio mãe e feto. Outro ponto importante, e que chama atenção, foram os poucos registros, porém existentes, de uma possível transmissão placentária, o que remete à grande importância de aperfeiçoamento ao tema. Em resposta a essa deficiência de informações concisas, no que diz respeito à teratogenicidade terapêutica e vertical proposta aos casos de grávidas infectadas com a COVID-19, o presente artigo, tem como objetivo tornar mais insistente a manifestação da importância de se conhecer mais sobre esta virulência, nesse subgrupo de risco.

**Palavras-Chave:** Covid-19, Gestação, Gestante, Tratamento, Teratogênico.

#### **ABSTRACT**

COVID-19 is a disease that affects the respiratory system and has a high transmissibility and dissemination power. It was first registered in December 2019 in Wuhan, China province. Currently, this viral range is responsible for one of the biggest pandemics that the world has ever seen. Its spread is easy to implement and a worrying rate of occupancy of hospital beds, reaching a lethality rate in the world that varies between 2% to 4% and in Brazil of 3.9%, according to the Ministry of Health. The scientific class has been trying every day to learn more about its



pathophysiology, to discover the best treatment options and prophylaxis for this pathogen. In April 2020, the subgroup of pregnant women, lactating women and puerperal women entered the high-risk population for this disease. The treatments tend to be limited, taking into account not only the mother, but also the binomial mother and fetus. Another important point to draw attention to was the few, but existing, records of possible placental transmission, which points to the great importance of improving the theme. In response to the absence of concise information, considering therapeutic and vertical teratogenicity proposed in cases of pregnant women infected with COVID-19, this article aims to make the manifestation of the importance of knowing more about this issue more insistent in that risk subgroup.

**Keywords:** COVID-19, Pregnancy, Pregnant woman, Treatment, Teratogenic.

## INTRODUÇÃO

Em tempos modernos, muito se tem repercutido a respeito de uma nova gama de vírus, conhecidos como Coronavírus, os quais têm forma esférica e são envelopados. Porém, esses patógenos foram descritos desde o ano de 1960. Eles causam infecções de caráter respiratório, tanto em seres humanos quanto em animais, variando em sua gravidade. Em dezembro do ano de 2019, um novo subtipo do vírus, nunca documentado antes, intitulado de SARS-CoV-2, se propagou pela China e para o resto do mundo, causando uma pandemia e desordenadamente sobrecarregando os sistemas de saúde, impactando o estilo de vida e trazendo questionamentos para a classe científica sobre descobertas médicas e preocupação para trabalhadores da área da saúde, além da população como um todo (LACOURSE; JOHN-STEWART; WALDORF, 2020).

Como se trata de um vírus respiratório, sua disseminação é de fácil contágio. O SARS-CoV-2 é transmitido através de aerossóis liberados por meio da respiração, da fala, espirros ou tosse, mantendo-se no ambiente em que o indivíduo contaminado se encontra. Outras formas de transmissão incluem superfícies de contato e pertences pessoais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta as pessoas quanto à importância da higienização pessoal das mãos, da etiqueta respiratória com o uso de máscaras e o isolamento social, evitando, assim, sua propagação (LACOURSE; JOHN-STEWART; WALDORF, 2020).

Em meio a toda essa pandemia, onde pouco se sabe ou se tem de concreto relacionado ao tratamento e, mais profundamente, sobre cura, o que fortemente se tem é que o vírus é de muito fácil transmissão, sendo esperado que, dentre os

indivíduos que podem ser contaminados, destaca-se uma subcategoria que vem causando uma grande preocupação e estado de alerta entre os especialistas: as gestantes. Ressaltando ser, o desfecho materno-fetal muito pouco conhecido até o presente momento (KWIATKOWSKI et al., 2020).

Em abril de 2020, essa categoria populacional que envolve grávidas e puérperas entrou no grupo de alto risco para os sintomas mais graves da doença, o que vem causando um enorme cenário de incertezas frente aos impactos relacionados às diversas formas de prejuízo, não somente da doença em si, mas também em suas opções de tratamento. Vale destacar que a gravidez é um momento particular, devendo ser levados em consideração os riscos e benefícios maternos, fetais e neonatais (KWIATKOWSKI et al., 2020).

Dado o exposto, o objetivo do estudo, é obter informações através de uma análise bibliográfica, referente aos possíveis danos que tratamentos utilizados pelos profissionais, e uma possível transmissão vertical, podem trazer ao desenvolvimento fetal e ao decorrer saudável do período gestatório.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo descritivo, considerado como revisão narrativa de literatura. A base de dados utilizada para o desenvolvimento da revisão narrativa foi a PubCovid19, uma nova base de dados criada pela PubMed frente à pandemia do novo Coronavírus. Foram selecionados os artigos publicados de fevereiro a julho de 2020. As palavras-chaves utilizadas para a pesquisa foram mediadas através de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Covid-19”, “gestação”, “gestante”, “tratamento” e “teratogênico”. Os critérios de inclusão utilizados foram selecionados a partir de artigos originais completos e estudos de casos clínicos que discorriam sobre o SARS-CoV-2, os tratamentos utilizados na gestação, a teratogenicidade e impactos para o desenvolvimento da gravidez. Foram considerados como critérios de exclusão os artigos que não abordavam a área de obstetrícia e os que levavam apenas ao desfecho neonatal ou materno, dos quais não abordavam também os possíveis prejuízos fetais.

A escolha dos artigos para a revisão seguiu fatores que, de acordo com o tema proposto, se enquadravam dentro do problema de pesquisa pré-estipulado. Do qual se obtinha o seguinte questionamento: O patógeno da Covid-19 ou os medicamentos utilizados para o seu tratamento atravessam a barreira placentária

podendo causar teratogenicidade e possíveis danos fetais ou de prosseguimento saudável de uma gestação?

Perante o explanado, a amostra inicial era de 9.580 artigos, dos quais abrangiam várias áreas da saúde. Desses, em um primeiro momento, foram selecionadas 378 publicações dentro do subgrupo da área de ginecologia, obstetrícia, reprodução e gravidez. Após aplicados critérios de inclusão e exclusão, em um novo momento foram descartados 373 artigos, pois não atendiam aos critérios denominados de inclusão. Ademais, foram selecionados oito artigos, todos de língua inglesa, sendo estes traduzidos.

Dado o exposto, o objetivo do estudo destinou-se a obter informações, através de uma análise bibliográfica, referente aos possíveis danos que as gestantes infectadas com o vírus ou dos tratamentos de escolha utilizados pelos profissionais podem trazer ao desenvolvimento fetal e ao decorrer saudável do período gestatório, os chamados riscos teratogênicos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

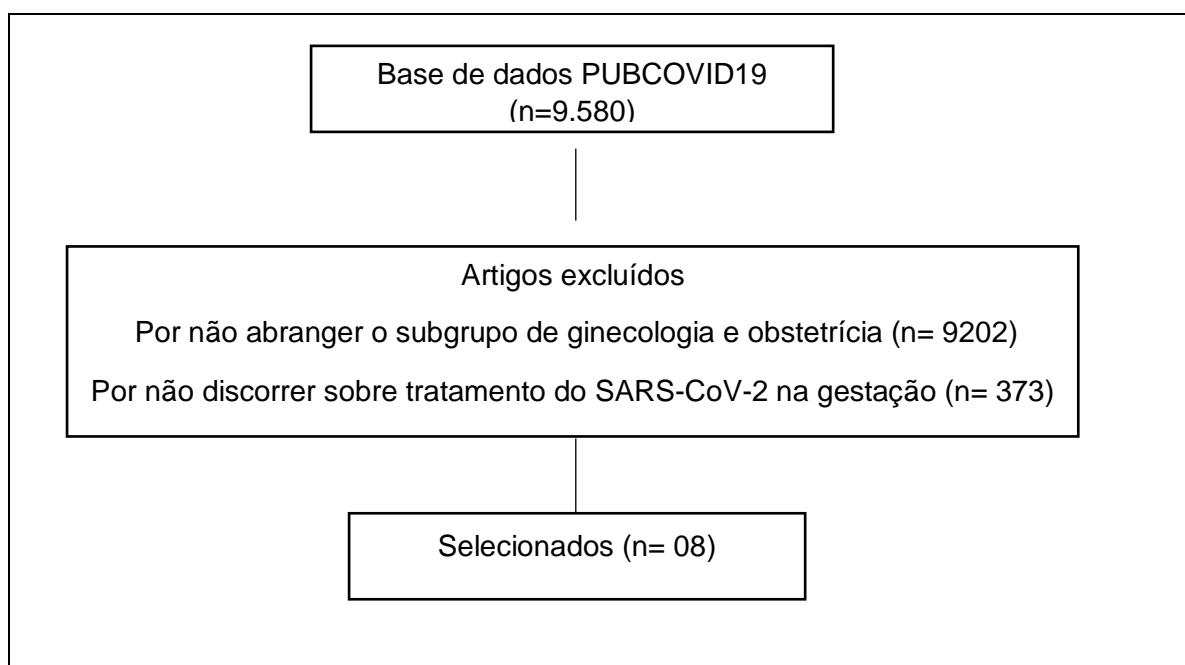


Figura 1. Seleção dos estudos. Colatina, 2020.

Fonte: Os Autores

Enquanto muitos estudiosos buscam tratamentos específicos para a COVID-19, a maioria dos testes excluem mulheres grávidas e lactantes desses ensaios. Sendo incluídas, apenas nos casos em que a morbidade está no estágio mais leve dos sintomas, limitando as opções de tratamento para as mulheres grávidas no

estágio mais grave com SARS-CoV-2. Percebe-se a importância da inclusão dessa população, a fim de ser palpável o desenvolvimento de protocolos de tratamentos específicos e seguros com efetividade baseada em dados precisos, tanto de riscos quanto de benefícios, uma vez que se sabe que drogas classificadas como teratogênicas possuem seu princípio ativo com capacidade de atravessar a barreira placentária, podendo ocasionar danos fetais. Essa é uma precaução que se impõe, no que diz respeito à gestação e todos os seus desfechos (LACOURSE; JOHN-STEWART; WALDORF, 2020).

Os tratamentos para a COVID-19 ainda são bastante limitados. Atualmente existem ensaios que verificam a eficácia de medicamentos em potencial. Uma droga bastante utilizada para esse desfecho é o Remdesivir, que é um análogo de nucleotídeo desenvolvido inicialmente para tratar Ebola. Na época desse estudo randomizado, ocorrido em Pamoja Tulinde Maesha, foram incluídas mulheres grávidas. Mediante ao desfecho, constatou-se não haver comprometimento grave relacionado à maternidade (LACOURSE; JOHN-STEWART; WALDORF, 2020).

O mesmo medicamento está sendo verificado, quanto a sua eficácia, para que possa ser incluído nas opções de tratamento para a COVID-19. Porém, o que se nota é que mulheres em seu período gravídico não foram incluídas na pesquisa. Dessa forma, não foi possível verificar os riscos que as substâncias podem ou não causar ao feto. Outro estudo muito importante foi o Solidary, patrocinado pela World Health, que avaliou a flexibilidade e a complexibilidade dos tratamentos experimentais relacionados ao SARS-CoV-2 e houveram também, exclusão de grávidas e lactantes (KWIATKOWSKI et al., 2020).

Outro destaque é a evidência da Hidroxicloroquina para o tratamento da doença. Ensaios clínicos randomizados foram realizados nos Estados Unidos para validar sua eficácia, que originalmente, foi utilizado em pacientes com doenças autoimunes, como no caso do lúpus e da artrite reumatoide. Evidências mostraram que riscos fetais ou maternos foram mínimos em gestantes que já faziam o uso do medicamento em questão. Através dos resultados obtidos, não foram encontradas malformações congênitas, porém, houve aumento no número de abortos espontâneos. Ressaltando que esses abortos podem estar relacionados à doença de base (LIU et al., 2020).

Substâncias presentes na Hidroxicloroquina, podem ser detectada no sangue do cordão umbilical em quantidade semelhante ao encontrado soro materno. Outro

fator explanado é o risco teórico, não confirmado, da toxicidade retiniana fetal após o uso prolongado de altas doses do fármaco. Suas substâncias podem estar presentes também no leite materno. Contudo, ainda não há estudos que demonstrem efetividade ou segurança em seu uso por gestantes com COVID-19, tendo contraindicação absoluta, uma vez que seus benefícios não superam os riscos da sua utilização durante o processo gestatório (WANG et al., 2020).

Em meio a tantos projetos para se descobrir o melhor desfecho para os infectados com essa patologia, uma pesquisa de profilaxia pós exposição, da Universidade de Minesota, e outro estudo do AIDS Clinical Trials Group, intitulado Hidroxicloroquina/Azitromicina incluíram as grávidas em sua constituição de mostra, porém, somente quando essas persistem com os sintomas leves do COVID-19 (LACOURSE; JOHN-STEWART; WALDORF, 2020).

Evidenciando a Azitromicina dentre os dados obtidos, houve uma possível teratogenicidade do grupo dos antibióticos Macrolídeos com a má formação fetal, persistindo a escolha desses medicamentos somente mediante a uma melhor avaliação dos riscos e benefícios para o início do processo gravídico (LACOURSE; JOHN-STEWART; WALDORF, 2020).

## TRANSMISSÃO VERTICAL

Descobriu-se, recentemente, que há uma teratogenicidade através da transmissão vertical do patógeno. Ela é classificada como a propagação da doença de base da mãe para o feto, ou recém-nascido, por via intrauterina, no momento do parto ou durante a amamentação (BRASIL, 2012).

Um estudo desenvolvido pelo Hospital Renmin, em Wuhan, na China, analisou uma gestante de 29 anos, com idade gestacional de 34 semanas e 2 dias, com quadro febril de 37,9 °C, congestão nasal, dispneia e tomografia computadorizada de tórax apresentando opacidade com padrão de vidro fosco na periferia de ambos os pulmões. Os resultados dos exames realizados através de swab nasofaríngeo para RT-PCR foi positivo, juntamente com os testes realizados para contraprova. O teste RT-PCR para secreções vaginais apresentou valores negativos (DONG et al., 2020).

O parto em questão ocorreu por via alta, sendo uma cesariana de escolha. Após duas horas do nascimento foram coletadas amostras de sangue do recém-nascido, tendo os níveis de IgM e IgG positivos, as citocinas e leucócitos elevados e

a tomografia computadorizada de tórax sem alteração. O estudo indicou ser uma transmissão vertical, pois, segundo o autor, mesmo não havendo transmissão comprovada do vírus pela placenta, sugere-se que o RN tenha sido infectado por via intrauterina, uma vez que, para os marcadores testarem positivo, este neonato deveria ter sido exposto pelo menos 3 a 7 dias após sua exposição (DONG et al., 2020).

Ressalta-se que o exame foi realizado 2 horas após o parto, o que indica, nesse caso, a exposição ainda no ventre materno. Todavia, o artigo adverte que estudos mais abrangentes e com mais casos parecidos ao descrito acima sejam analisados, para uma melhor avaliação da possibilidade de transmissão vertical (DONG et al., 2020).

Outro estudo, feito em maio de 2020, pela NYU Langone Health, através de uma busca em prontuários eletrônicos de 32 pacientes grávidas, positivas para COVID-19. Foram coletadas amostras de 11 placentas utilizando-se swabs na superfície amniótica, entre o âmnio e o córion, após sua separação manual. Como resultado, foram encontradas 3 amostras positivas. Porém, nenhum recém-nascido demonstrou sintomas de contaminação durante o primeiro ao quinto dia de vida. Embora não tenha ocorrido sintomatologia clínica de exposição vertical, esses achados placentários aumentam a possibilidade da exposição viral intraparto (PENFIELD et al., 2020).

As respostas frente a este questionamento são pouco consistentes. Os resultados encontrados ainda são muito isolados e remetidos à falta de provas concretas de transmissão placentária. Dentre os estudos abordados, vem relacionando, a escassez de informações sobre os métodos de diagnósticos de uma provável infecção congênita (MASMEJAN et al., 2020).

Mediante os resultados dos testes moleculares realizados para diagnóstico do vírus, o chamado RT-PCR, dos neonatais analisados pelo artigo, a COVID-19 foi evidenciada em oito desses pacientes, baseados na positividade do marcador igM de amostras sanguíneas, o que histologicamente, demonstrou partículas virais esparsas, má perfusão vascular e inflamações na placenta (MASMEJAN et al., 2020).

Em análogo aos achados expostos, em uma temática realizada em abril de 2020 pela bioRXIV, foi indicada uma possível susceptibilidade de vários órgãos ao ataque viral pela SARS-CoV-2, que realiza sua entrada nas células através de uma

molécula chamada enzima de conversão 2 (ACE2), caracterizada como receptora do vírus, e a proteína nomeada de TMPRSS2, a qual tem como função aumentar a transmissibilidade do patógeno (AURITI et al., 2020).

O estudo em questão determinou o nível de expressão dessas proteínas para prever o risco de diferentes tecidos inerentes à exposição do vírus. Demonstrou-se que, além dos tecidos pulmonares e de vias aéreas, incluiu-se os tecidos uterinos, os quais também demonstram, vulnerabilidade para a infecção. Entretanto, as interações virais podem estar relacionadas a outros receptores que não sejam o ACE-2, demonstrando que a suscetibilidade pode ser mais ampla do que a conhecida. Novamente se ressalta a importância de novos estudos para determinar o potencial de transmissão transplacentária (AURITI et al., 2020).

## **CONCLUSÃO**

Encontrar o tratamento mais adequado para o SARS-CoV-2 é o que vem movendo muitos pesquisadores, para que seja possível alcançar os melhores resultados frente à propagação da pandemia. O que há são estudos inerentes a medicamentos utilizados em pessoas sintomáticas, como antirretrovirais, corticoides e até mesmo antiparasitários como a ivermectina. Entretanto, não existe uma medicação com a finalidade de diminuir a carga viral dos infectados, ou de promover uma profilaxia e, até o momento, não há a tão desejada vacina capaz de promover imunidade à população.

Vale enfatizar a deficiência da inclusão do grupo de mulheres que se encontram no período gestatório, frente à exposição medicamentosa desses tratamentos, tendo como realidade poucos estudos que abranjam essa categoria, fomentando a grande importância de inclusão dessa população, desde que os riscos estejam esclarecidos, levando em consideração o binômio mãe e feto. As ideias acima ratificam a importância de se instalarem protocolos efetivos e seguros frente a possíveis riscos teratogênicos, em que drogas não testadas podem acarretar ao desenvolvimento saudável do feto.

Outra vertente preocupante e ainda muito pouco explanada é a de uma possível transmissão vertical, passando de mãe para feto por via intrauterina. Dentre os estudos analisados, houve relatos dessa exposição afirmando a necessidade de aprofundamento do tema sugerido. Diante disso, entende-se a importância de instituir novas pesquisas frente a essa manifestação, reafirmando ser indispensável



o conhecimento abrangente dessa patologia também durante o período gestatório, incluído recentemente no grupo de risco para desenvolvimento dos sintomas mais graves da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

AURITI, Cinzia et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): Are Hypotheses More than Evidences? **Am J. Perinatol**, v. 37, n. 2, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas. **Estratégias Gestação de Alto Risco**. Manual Técnico 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

DONG, Lan; et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. **JAMA**, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1846-1848, 2020.

KWIATKOWSKI, Sebastian; *et al.* Why we should not stop giving aspirin to pregnant women during the COVID-19 Pandemic. **Ultrasound Obstetrics Gynaecology**, v. 55, n. 6, p. 841-843, 2020.

LACOURSE, S. M.; JOHN-STEWART, G.; WALDORF, K. M. A. Importance of inclusion of pregnant and breastfeeding women in COVID-19 therapeutic trials. **Clin. Infect Dis**. Abr. 2020. DOI: 10.1093/CID/CIAA444

LIU, Wei; et al. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with. **Front Med.**, v. 14, n. 2, p. 193-198, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0772-y

MASMEJAN, S. et al. Transmissão vertical e resultados materno-fetais em 13 pacientes com doença coronavírus 2019. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 6. Jul. 2020.

PENFIELD, Christina A. et al. Detecção de SARS-COV-2 em amostras de membrana placentária e fetal. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, online. Mai. 2020.

WANG, Shao-shuai et al. Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China. **Current Medical Science**, v. 40, n. 2, p. 285-289, 2020. DOI: 10.1007/s11596-020-2174-4