

## **Tratamento da infecção por sars-cov-2 no curso da gravidez: como conduzir à luz das evidências científicas?**

Victor Hugo de Oliveira Ribeiro  
Carlos Dias Ribeiro Neto  
Lídia Lima Aragão Sampaio  
Kleber Pimentel Santos  
Milena Bastos Brito  
Marla Niag dos Santos Rocha

A COVID-19 é uma doença nova, com os primeiros casos tendo sido relatados em dezembro de 2019. Dessa forma, muito ainda está sendo descoberto acerca do percurso epidemiológico da doença e de sua história natural.

Em relação às gestantes, sabemos menos ainda; a presença virtual da doença entre nós tem intervalo de tempo menor que a duração média habitual de uma gestação, por assim dizer; além disso, é comum que os primeiros ensaios clínicos e intervenções sobre determinada condição sempre excluam inicialmente pacientes grávidas, seja por dilemas éticos ou pela complexidade biopsicossocial inerentes a esta população.

Sabe-se que, em relação ao manejo da condição clínica de sintomáticas, não há grande diferença entre o cuidado prestado a pacientes grávidas com diagnóstico de outras infecções virais de vias aéreas e aquele prestado a pacientes com COVID-19.

Mulheres grávidas com sintomas leves geralmente não necessitam de internamento hospitalar e serão tratadas com sintomáticos, recebendo orientações quanto ao isolamento social domiciliar e monitoramento, assim como indivíduos adultos não gestantes (BAËTA *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; RCOG, 2020). A conduta diante de casos moderados a graves (e.g. Síndrome Respiratória Aguda Grave) admitidos em unidades abertas ou de cuidado intensivo também não é diferente do manejo geral da gestante crítica em relação a oxigenoterapia e assistência ventilatória, cuidados no choque, sepse e outras condições inerentes à evolução de doença – especificidades observadas por achados clínicos da COVID-19 estão em investigação. Do mesmo modo, os aspectos relacionados à biossegurança e à proteção da equipe provedora de assistência seguem os mesmos protocolos institucionais e orientações de autoridades sanitárias internacionais e regionais – os quais não fazem parte do escopo deste texto (WHO, 2020; BERGHELLA *et al.*, 2020).

Já em relação à terapia específica da infecção pelo SARS-CoV-2 devemos compreender que até o momento não há evidência oriunda de ensaios clínicos randomizados de que alguma intervenção cure ou melhore pacientes infectados. Por estarmos diante de uma emergência sanitária com repercussões globais, alguns fenômenos têm acontecido, como por exemplo: a divulgação em massa de resultados preliminares de estudos, com autores e especialistas defendendo resultados ainda não publicados na íntegra nem revisados por pares, o que é incomum para doenças com letalidade semelhante à COVID-19; e entidades médicas e autoridades sanitárias precipitando determinações e divulgando guias emergenciais baseados em evidência preliminar. (BERGHELLA *et al.*, 2020; RASMUSSEN *et al.*, 2020).

Segundo dados da plataforma *ClinicalTrials.gov*, maior plataforma de registro de ensaios clínicos do mundo ocidental, estão cadastrados até o momento em que esse texto foi escrito (01.05.2020, 19:06h): 1.106 ensaios clínicos sobre a doença, sendo 671 intervencionistas, considerando estudos que estão recrutando pacientes e que ainda não estão recrutando. Portanto, muito material será avaliado pela comunidade científica nos próximos meses. (CLINICALTRIALS.GOV, 2020).

A doença causada por SARS-CoV-2 tem três principais fases – a primeira é chamada fase de resposta viral, no qual há replicação e onde, portanto, seriam úteis os antivirais específicos (remdesivir, lopinavir e ritonavir, hidroxiclороquina); a segunda fase é a pulmonar, na qual são vistas as alterações radiológicas como o “padrão em vidro-fosco”; a terceira fase é a inflamatória, onde a replicação viral é baixa, podendo tornar-se indetectável, mas na qual ocorre dramática resposta inflamatória – aqui os medicamentos imunomoduladores (tocilizumab, adalimumab) teriam papel importante. (KIM *et al.*, 2020; SCHWARTZ *et al.*, 2020).

Resume-se abaixo as principais evidências disponíveis sobre alguns dos tratamentos específicos para COVID-19 em investigação até o momento de edição final deste texto (01 de maio de 2020):

#### Hidroxiclороquina e cloroquina

É uma droga utilizada na terapia e prevenção de malária, tratamento de doenças inflamatórias autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, incluindo gestantes portadoras dessas doenças. Na COVID-19 parece atuar por múltiplos mecanismos, incluindo o impedimento da entrada do vírus na célula e interferência na ação de citocinas e células inflamatórias.

É um medicamento relativamente seguro, com efeitos adversos de prevalência baixa; um deles é o prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, predispondo a arritmias malignas; embora tenha ocorrência baixa em indivíduos saudáveis, em pacientes com COVID-19 essa realidade pode ser diferente diante dos relatos de distúrbios de condução em pacientes graves; além disso, os estudos com cloroquina e hidroxicloroquina vs. SARS-CoV-2 não apresentaram até o momento dados sobre segurança. Na gestação também se mostra droga relativamente segura com poucos relatos de impregnação da retina fetal, sem desfechos clínicos claros.

Com base nas evidências até então identificadas, o Instituto Nacional de Saúde americano publicou em 21 de abril do presente ano *guidelines* para o tratamento da doença. O documento deixa claro que não há evidência consistente contrária ou favorável a cloroquina e derivados, chamando-se atenção para a necessidade do monitoramento do intervalo QTc em caso de uso restrito ao âmbito de ensaio clínico. (TACCONE *et al.*, 2020; CHORIN *et al.*, 2020; GAUTRET *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; GAO *et al.*, 2020; MAHEVAS *et al.*, 2020).

## Heparina

Algumas sociedades têm recomendado a profilaxia de TEV de rotina para pacientes graves portadores de COVID-19, exceto se contraindicado, considerando relatos de caso, *brief reports* e séries curtas com pacientes críticos, suspeitos ou confirmados para COVID-19, cursando com tromboembolismo venoso, trombose superficial de sítio de cateter de diálise e alteração de parâmetros laboratoriais de coagulação. Dados que corroboram dizem respeito a série de casos de avaliação necroscópica mostrando microtrombos na circulação de alguns pacientes que foram a óbito e uma série chinesa que apontou benefício da anticoagulação em pacientes críticos com escore SIC e D-Dímero elevados.

Em relação à população de gestantes, que já tem estado pró-coagulante de base, com elevado risco de evento tromboembólico sobretudo no puerpério, não há dados específicos sobre o aumento da incidência de tromboembolismo venoso no contexto da COVID-19, porém algumas escolas têm adotado a profilaxia de rotina. (HAN *et al.*, 2020; LLITJOS *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2020; BERGHELLA *et al.*, 2020; ROSS-DAVIE *et al.*, 2020).

## Corticosteróides

O Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos contra indicou uso de corticóides de rotina nos pacientes com COVID-19, exceto se houvesse indicação clássica (como por exemplo, pacientes com broncoespasmo ou com choque séptico). A redução da resposta inflamatória causada pelos corticoides pode inclusive aumentar o risco de infecção secundária e da replicação viral. (SANDERS *et al.*, 2020).

### Remdesivir

É um análogo de nucleosídeo descoberto durante avaliação de antivirais contra as famílias *flaviviridae* e *coronaviridae*, ganhou mais repercussão por estudos promissores no combate ao vírus Ebola. Para SARS-CoV-1 e MERS-CoV existem estudos com primatas não-humanos. Os efeitos dessa droga para o tratamento da infecção por COVID-19 ainda são conflitantes e há efeitos colaterais relatados, como intolerância gástrica e elevação de aminotransferases. A toxicidade e segurança foram avaliadas em alguns ensaios, contudo, possível efeito nefrotóxico leva a exclusão, nesses estudos, de nefropatas, hepatopatas, gestantes e lactantes. (NIH, 2020; MEHTA *et al.*, 2020; STEBBING *et al.*, 2020; WHO, 2020).

### Outras propostas

Outras terapêuticas têm sido analisadas como: Plasma de convalescidos, Imunomoduladores (como anticorpos monoclonais dirigidos à IL6, entre os quais o Tocilizumab apresenta melhores resultados relatados), Lopinavir com ritonavir (SANDERS *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).

Por fim, é importante salientar novamente que temos diversos estudos a caminho. Destaque é dado para o estudo SOLIDARITY, promovido pela OMS, com participação de mais de 100 países, que investigará diversas intervenções, incluindo cloroquina e hidroxicloroquina com ou sem azitromicina, lopinavir com ritonavir, dexametasona, entre outras. (WHO, 2020).

### Referências

BAËTA, Karla Freire *et al.* *Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)*. 2020.

BERGHELLA, V. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues*. UpToDate. Internet, 2020.

CHEN, J. *et al.* *Preliminary study of hydroxychloroquine sulfate in treating common coronavirus disease (COVID-19) patients in 2019*. *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, 2020.

CHORIN, Ehud *et al.* *The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin*. *Nature Medicine*, p. 1-2, 2020.

CLINICALTRIALS.GOV. *COVID-19 Studies*. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table). Acesso em: 1 maio 2020.

FANTINI, Jacques *et al.* *Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection*. *International journal of antimicrobial agents*, p. 105960, 2020.

GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. *Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies*. *Bioscience trends*, 2020.

GAUTRET, Philippe *et al.* *Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study*. *Travel medicine and infectious disease*, p. 101663, 2020.

GAUTRET, Philippe *et al.* *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*. *International journal of antimicrobial agents*, p. 105949, 2020.

HALLSCOTT, T. *et al.* *Management considerations for pregnant patients with COVID-19 from Society for Maternal-Fetal Medicine*. Disponível em: <https://www.smfm.org/covidclinical>. Acesso em: 1 maio 2020.

HAN, Huan *et al.* *Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 1, n. ahead-of-print, 2020.  
KIM, Arthur Y. *et al.* *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults*. UpToDate. Internet, 2020.

LI, Guangdi; *et al.* *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. 2020.

LLITJOS, Jean-François *et al.* *High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020.

MAHEVAS, Matthieu *et al.* *No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial*. *MedRxiv*, 2020.

MEHTA, Puja *et al.* *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.* *Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1033, 2020.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *COVID-19 Treatment Guidelines.* Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>. Acesso em: 1 maio 2020.

ORTIZ, Edgar Iván; CASTAÑEDA, Enrique Herrera; DE LA TORRE, Alejandro. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy.* *Colombia Médica*, v. 51, n. 2, p. 4271-4271, 2020.

PAN, Lei *et al.* *Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study.* *The American journal of gastroenterology*, v. 115, 2020.

POON, Liona C. *et al.* *ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals.* *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2020.

RASMUSSEN, Sonja A. *et al.* *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know.* *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.

RASMUSSEN, Sonja A. *et al.* *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know.* *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.

ROSS-DAVIE, M *et al.* *Guidance for antenatal and postnatal services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic: Information for healthcare professionals.* *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*. V. 1.2020

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS AND THE ROYAL COLLEGE OF MIDWIVES. *Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy: information for healthcare professionals, version 8.* Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>. Acesso em: 1 maio 2020.

SANDERS, James M. *et al.* *Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review.* *Jama*, v. 323, n. 18, p. 1824-1836, 2020.

SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. *Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections.* *Viruses*, v. 12, n. 2, p. 194, 2020.

STEBBING, Justin *et al.* *COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.* *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 4, p. 400-402, 2020.

TACCONE, Fabio S.; GORHAM, Julie; VINCENT, Jean-Louis. *Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base.* *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 6, p. 539-541, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance*, 13 March 2020.

ZENG, Lingkong *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA pediatrics*, 2020.

ZHANG, Jin-jin *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020.