INVESTIGAÇÃO DOS RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS EM GESTANTES ACOMPANHADAS NO PRÉ-NATAL DE ALTO RISCO DE UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA E INFECTADAS PELO SARS-COV-2

Palavras-Chave: [SARS-COV-2], [GESTAÇÃO], [COVID-19]

Autores/as:

Sarah Luiza Dariva [UNICAMP]

Prof.ª Dr.ª Maria Laura Costa do Nascimento (orientador/a) [UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em março de 2020 o início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, novo coronavírus descoberto em 2019, causador da COVID-19 (1). Desde então, o vírus respiratório atingiu números de casos alarmantes, por conta da sua alta taxa de transmissão, e deu origem a uma crise de saúde pública, que colocou em risco a população obstétrica.

Durante a gestação, ocorrem alterações fisiológicas, mecânicas e imunológicas para permitir um adequado desenvolvimento fetal. Tais alterações podem aumentar a susceptibilidade da gestante a infecções virais (2). Estudos apontam que mulheres grávidas com COVID-19 possuem maior risco de gravidade da doença em comparação com mulheres em idade reprodutiva não grávidas infectadas, além de apresentarem maior risco de complicações maternas e perinatais (3-5). Manifestações clinicas da COVID-19 são semelhantes entre gestantes e a população em geral, bem como a presença de casos sintomáticos e assintomáticos (3-5). O risco de transmissão vertical permanece controverso (6).

No Brasil, a situação da pandemia da COVID-19 torna-se ainda mais alarmante, tendo em vista as grandes disparidades socioeconômicas no país, que impactam diretamente na resposta à pandemia e na susceptibilidade de diferentes grupos à infecção pelo SARS-CoV-2 (7, 8). Um relatório brasileiro demonstrou que, nos primeiros meses da pandemia, a taxa de mortalidade em grávidas era de 12,7%, a maior entre as taxas reportadas entre os países até a época do estudo (9).

Em resposta a disseminação do coronavírus, foram desenvolvidas vacinas, difundidas globalmente, com aplicação em massa na população e comprovada redução da transmissão do SARS-CoV-2 e da severidade da COVID-19. Quanto à vacinação em gestantes, sabe-se que reduz o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, também reduz o risco de desenvolvimento de sintomas e de gravidade do quadro da COVID-19. Evidências de grandes estudos epidemiológicos suportam a segurança de

administração das vacinas de SARS-CoV-2 disponíveis para gestantes, não sendo encontrado efeitos no desenvolvimento fetal, desfecho da gestação ou tipo de parto (10, 11).

Nesse panorama, a OMS reuniu esforços para estimular pesquisas no intuito de ampliar o conhecimento sobre o SARS-CoV-2, atuando, em uma das frentes, no impacto da COVID-19 na gestação, por meio do incentivo à implementação de um protocolo genérico sobre o SARS-CoV-2 na gravidez (12). A iniciativa REBRACO (Rede Brasileira em Estudos do COVID-19 em Obstetrícia) adaptou o protocolo para o contexto brasileiro, com a seleção de 10 centros em rede, incluindo o centro coordenador, do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM/UNICAMP e deu origem ao projeto "REBRACO/WHO - Um estudo de coorte prospectivo para investigação dos resultados maternos, gestacionais e neonatais em mulheres e neonatos infectados pelo SARS-Cov-2" (13).

Nesse estudo da REBRACO/WHO está sendo implementado o protocolo padronizado da OMS para investigação dos resultados maternos, perinatais e neonatais em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, em comparação com gestantes não infectadas pelo vírus. O projeto visa, principalmente, entender como a infecção pelo novo coronavírus impacta gestantes e neonatos, e os riscos de resultados clínicos adversos (12, 13).

Este Projeto de Iniciação Científica será inserido no grande estudo REBRACO/WHO, com participação na investigação dos casos das gestantes do CAISM/UNICAMP, centro de referência para o estudo, e na avaliação dos desfechos maternos e perinatais. O CAISM é o hospital referência da região em complexidade terciária e quaternária na assistência à saúde da mulher e do neonato.

OBJETIVOS:

Implementar um protocolo de pesquisa internacional, associado à Organização Mundial da Saúde para descrever os resultados maternos e perinatais e a prevalência de infecção pelo SARS-CoV-2 e soroconversão em uma coorte de gestantes acompanhadas durante o pré-natal, parto e pós-parto.

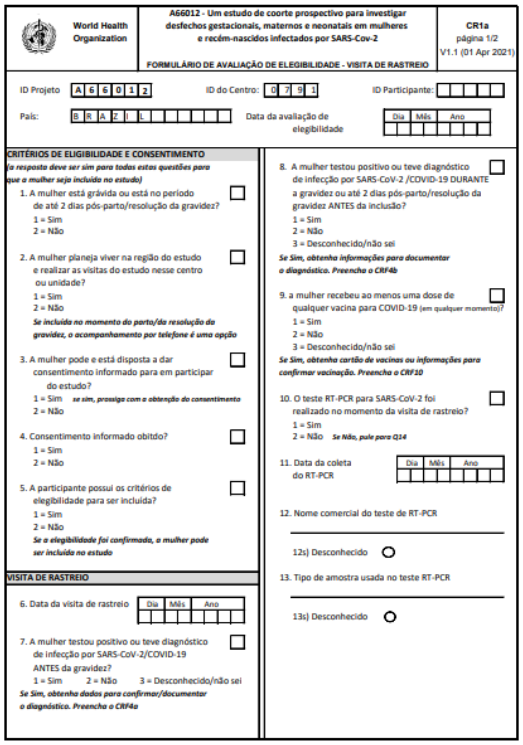
METODOLOGIA:

DESENHO DO ESTUDO:

Este projeto está inserido no estudo multicêntrico prospectivo de coorte de gestantes da iniciativa REBRACO/WHO, iniciado em Agosto/2021 (com previsão de inclusão até Outubro/2022), considerando apenas o centro coordenador, CAISM/UNICAMP. O estudo REBRACO/WHO foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (C.A.A.E #45476421.9.1001.5404).

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com inclusão de gestantes e puérperas no CAISM, em diferentes trimestres de gestação e também pós-parto, e seguimento até 6 semanas após o parto. É proposta investigação viral na admissão, com teste molecular de antígeno ou RT-PCR e sorologia, e no acompanhamento (às 28 semanas e na internação para parto). São obtidos dados sociodemográficos, antecedentes clínicos, obstétricos, desfechos maternos e perinatais, sinais e/ou sintomas de infecções pela COVID-19. Além disso, também é avaliado o histórico vacinal para COVID-19, incluindo doses e diferentes vacinas para a COVID-19.

De acordo com cada caso, são preenchidos formulários, padronizados pela OMS, para obtenção dos dados necessários para análise conforme o objetivo do estudo. As mulheres participantes são classificadas em diferentes grupos segundo exposição ao vírus e vacinação, para identificação dos efeitos maternos, gestacionais e perinatais da COVID-19.



World Health Organization

A66012 - Um estudo de coorte prospectivo para investigar desfechos gestacionais, maternos e neonatais em mulheres e recém-nascidos infectados por SARS-Cov-2

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE - VISITA DE RASTREIO

CR1a página 1/2 V1.1 (01 Apr 2021)

ID Projeto: A 6 6 0 1 2 ID do Centro: 0 7 9 1 ID Participante:

País: B R A Z I L Data da avaliação de elegibilidade: Dia Mês Ano

CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE E CONSENTIMENTO

(a resposta deve ser sim para todas estas questões para que a mulher seja incluída no estudo)

1. A mulher está grávida ou está no período de até 2 dias pós-parto/resolução da gravidez? ☐
   1 = Sim
   2 = Não
2. A mulher planeja viver na região do estudo e realizar as visitas do estudo nesse centro ou unidade? ☐
   1 = Sim
   2 = Não
   Se incluída no momento do parto/da resolução da gravidez, o acompanhamento por telefone é uma opção
3. A mulher pode e está disposta a dar consentimento informado para em participar do estudo? ☐
   1 = Sim *se sim, prossiga com a obtenção do consentimento*
   2 = Não
4. Consentimento informado obitdo? ☐
   1 = Sim
   2 = Não
5. A participante possui os critérios de elegibilidade para ser incluída? ☐
   1 = Sim
   2 = Não
   Se a elegibilidade foi confirmada, a mulher pode ser incluída no estudo

VISITA DE RASTREIO

6. Data da visita de rastreio: Dia Mês Ano
7. A mulher testou positivo ou teve diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2/COVID-19 ANTES da gravidez? ☐
   1 = Sim 2 = Não 3 = Desconhecido/não sei
   Se Sim, obtenha dados para confirmar/documentar o diagnóstico. Preencha o CRF4a
8. A mulher testou positivo ou teve diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 /COVID-19 DURANTE a gravidez ou até 2 dias pós-parto/resolução da gravidez ANTES da inclusão? ☐
   1 = Sim
   2 = Não
   3 = Desconhecido/não sei
   Se Sim, obtenha informações para documentar o diagnóstico. Preencha o CRF4b
9. a mulher recebeu ao menos uma dose de qualquer vacina para COVID-19 (em qualquer momento)? ☐
   1 = Sim
   2 = Não
   3 = Desconhecido/não sei
   Se Sim, obtenha cartão de vacinas ou informações para confirmar vacinação. Preencha o CRF10
10. O teste RT-PCR para SARS-CoV-2 foi realizado no momento da visita de rastreio? ☐
    1 = Sim
    2 = Não *Se Não, pule para Q14*
11. Data da coleta do RT-PCR: Dia Mês Ano
12. Nome comercial do teste de RT-PCR
    12s) Desconhecido ○
13. Tipo de amostra usada no teste RT-PCR
    13s) Desconhecido ○

Figura 1. *CRF1a – Case Report Form 1ª - Formulário de Avaliação de Elegibilidade - Visita de Rastreio - OMS.*

TRIAGEM, RECRUTAMENTO E COLETA DE DADOS:

A triagem das mulheres ocorre nas instalações hospitalares do CAISM, principalmente nos ambulatórios de Pré-Natal de Alto Risco (PNAR), Pré-Natal Especializado (PNE), e enfermarias (Alojamento Conjunto e Patologia Obstétrica), seguindo critérios de inclusão do projeto, com aplicação dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), para uso das informações obtidas e proteção das liberdades individuais das participantes.

Formulários padronizados, fornecidos pela OMS para o estudo REBRACO/WHO, são preenchidos pela equipe de pesquisa do CAISM, durante e após a inclusão, em consultas pré-natais e retornos, para obtenção de demais dados clínicos e laboratoriais, conforme preconizado no protocolo genérico da OMS (**Figuras 1**).

CLASSIFICAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DAS PARTICIPANTES:

As mulheres incluídas no estudo são classificadas em vacinadas e não vacinadas, de acordo com o status vacinal apresentado no momento da inclusão e ao longo do acompanhamento. Também, são classificadas em expostas - infecção pelo SARS-CoV-2 comprovada na gestação - ou não expostas, de acordo com os testes de antígeno, RT-PCR e sorologia, realizados pela equipe REBRACO/WHO no CAISM no momento da inclusão, às 28 semanas, no parto e se gestante apresentar sintomas de COVID-19. Os casos positivos são notificados no sistema de vigilância nacional e informados para as pacientes, que são aconselhadas a manter o isolamento e seguimento para avaliar evolução da doença, além de demais orientações específicas dos protocolos assistenciais.

São determinados 6 grupos para interpretação dos dados obtidos, com diferentes condições de exposição, principalmente no que diz respeito à correlação entre a sorologia apresentada e a vacina a qual a mulher foi submetida: Expostas Vacinadas, Não Expostas Vacinadas, Desconhecido Vacinadas, Expostas Não Vacinadas, Não Expostas Não Vacinadas, Desconhecido Não Vacinadas.

Material biológico foi coletado das participantes consideradas expostas para investigação viral futura, incluindo sangue, placenta, sangue do cordão umbilical, líquido amniótico, leite materno, urina, secreção vaginal e fezes.

TAMANHO AMOSTRAL, ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS

O tamanho amostral para o estudo principal brasileiro, REBRACO/WHO, é de aproximadamente 2500 participantes até o momento. O CAISM contribuiu com 319 desses casos. Os dados obtidos são de característica descritiva, no intuito de caracterizar as repercussões maternas e perinatais e a prevalência da infecção por SARS-CoV-2 e soroconversão.

Os dados obtidos estão sendo incluídos em uma plataforma online (Open Clínica), para que possa haver a análise pela OMS, e também estão sendo analisados pela equipe REBRACO/WHO. Será realizada análise descritiva e comparação dos desfechos maternos e perinatais entre os grupos determinados, considerando exposição e status vacinal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A execução do projeto ocorreu durante o período inicial de realização do projeto PIBIC, de Setembro/2021 a Junho/2022, com o recrutamento e seleção das gestantes para o estudo, coleta e gerenciamento dos dados obtidos, incluindo a transferência para a plataforma online, conforme preconizado no projeto REBRACO/WHO.

Até Julho/2022, 417 mulheres foram triadas na maternidade para o estudo e tiveram seus dados em análise. Destas, 319 concordaram em participar (23,5 % de recusa), sendo 304 (95,3%) vacinadas e 87 consideradas expostas (27,3%), conforme **Figura 2**. O recrutamento envolveu a equipe de pesquisa do CAISM, com, em média, 104 mulheres abordadas por trimestre para a pesquisa, 8 por semana.

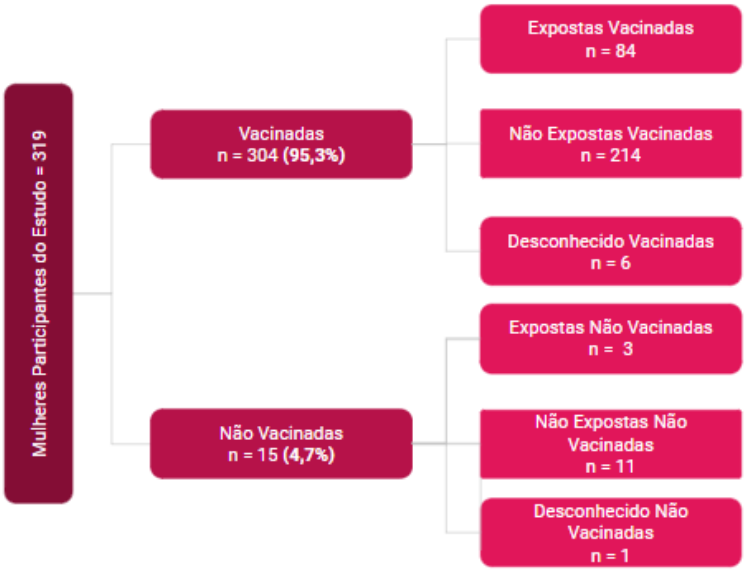


Figura 2. *Diagrama expondo os dados obtidos no estudo com relação ao status vacinal e exposição a COVID-19 até Julho de 2022.*

A execução do projeto no centro exige a participação de uma equipe multiprofissional, com 17 pessoas, envolvida na seleção de sujeitos, coleta de dados clínicos, coleta e armazenamento de amostras, verificação de consistência e digitação no sistema compartilhado com a OMS. Isso para que haja a garantia de coleta de dados de maneira padronizada, permitindo maior possibilidade de análise de desfechos.

Foram preenchidos em média 2000 formulários físicos. A transferência dos dados obtidos para a plataforma Open Clínica exigiu diversas reuniões com a diretoria de pesquisa da OMS para adequar o preenchimento, além do treinamento da equipe de pesquisa, para padronizar esse processo. O

treinamento e adequação do preenchimento dos dados online durou aproximadamente 3 meses e ainda sofre algumas modificações de acordo com atualizações nos formulários ou na plataforma. Além disso, é realizada uma verificação de consistência, iniciada em Maio/2022 no CAISM, dos dados transferidos para o Open Clínica, com checagem de formulários, se há formulários ou informações faltantes.

CONCLUSÃO:

Projeto ainda em andamento. Até o momento a maior parte das gestantes e puérperas atendidas no CAISM/UNICAMP são vacinadas, com 27,3% de exposição (casos com infecção comprovada durante a gestação). Não houve morte materna no período considerado.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Director-General 's opening remarks at the media briefing on COVID-19. WHO, 2020. Disponível: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.

2. Alberca RW et al. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. Front. Immunol. 2020 Jul; 11(1672).

3. Allotey J et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. Set 2020 370:m3320.

4. Mets TD, Clifton EG, Hughes B et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Obstet Gynecol. Abr 2021; 137(4):571-580.

5. Karimi L, Makvandi S, et al. Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pregnancy. Mar 2021; 2021:8870129.

6. Vivanti AJ et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 2020;11:3572.

7. Baqui P, Bica I, Marra V et al. Ethnic and regional variations in hospital mortalidade from COVID-19 in Brasil: a cross-sectional observational study. The Lancet Global Health. Jul 2020;8:e1018-e1026.

8. Fabian MA, Angel PC et al. Maternal Mortality linked to COVID-19 in Latin America: Results from a multi-country collaborative database of 447 deaths.

9. Takemoto M, Menezes MO, Adreucci CB et al. The tragedy of COVID-19 in Brasil: 124 maternal deaths and counting. Int J of Gynecol Obstet. Jul 2020;151(1):154-156.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care. Practice advisory. April 28, 2022

11. FU W, Sivajohan B, McClymont E, et al. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. Int J Gynaecol Obstet 2022; 156:406.

12. Organização Mundial da Saúde. Generic protocol: A prospective cohort study investigating maternal, pregnancy and neonatal outcomes for women and neonates infected with SARS-CoV-2. Dec, 2020.

13. Costa ML, Souza RT, Pacagnella RC, et al. Brazilian network of COVID-19 during pregnancy (REBRACO: a multicentre study protocol). BMJ Open 2021;11:e051284. doi:10.1136/ bmjopen-2021-051284.