

Estudo dos efeitos a longo prazo da  
exposição à COVID-19 na gravidez:  
mecanismos neurofisiológicos e  
epigenéticos associados e consequências  
para o desenvolvimento dos bebês

Leonardo José Rodrigues de Araújo Melo

Manoel Alves Sobreira Neto

Complexo Hospitalar da UFC (CH- UFC)

Fortaleza, 16 de agosto de 2024

## Introdução

A Síndrome Respiratória Aguda Grave relacionada ao Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é responsável pela maior crise de saúde pública mundial dos últimos 50 anos, tendo trazido graves prejuízos para a saúde mental e bem-estar das pessoas ao redor do mundo. Na COVID-19 aguda, cerca de 36% dos pacientes apresentam sintomas neuropsiquiátricos, como cefaleia, alterações de consciência e mudanças de humor (1), devido à “tempestade de citocinas”, invasão direta pelo vírus no Sistema Nervoso Central, alterações metabólicas e hidroeletrólíticas (2). Sintomas neuropsiquiátricos têm sido considerados os mais frequentes na “Sequela pós-aguda da COVID-19” (SPAC). Dentre estes, comprometimento cognitivo, fadiga, distúrbios do sono, depressão, estresse pós-traumático e transtornos por uso de substâncias foram observados após mais de 6 meses da infecção, independentemente da gravidade da COVID-19 (3). Nas mulheres que tiveram COVID-19 na gestação, observa-se uma persistência de sintomas em pelo menos 25% destas, após meses da infecção (5), com impactos a longo prazo na saúde e bem-estar delas e, possivelmente, da seus filhos. Além disso, as gestantes, independentemente de qualquer comorbidade ou infecção, podem apresentar comprometimento no funcionamento cognitivo geral, executivo e memória, particularmente durante o terceiro trimestre de gestação, conhecido como “pregnancy brain fog” que pode persistir por alguns meses após o parto (6). Ademais, as alterações imunológicas na gravidez seguem um padrão altamente dinâmico, no qual infecções (ex. virais) e estresse psicológico, podem trazer prejuízos adicionais (7). Diante disso, é importante a avaliação de sintomas neuropsiquiátricos em mulheres expostas ao vírus SARS-CoV-2 na gravidez, bem como o desenvolvimento dos seus filhos.

## Metodologia

A pesquisa está sendo realizada através da avaliação de mulheres que contraíram COVID-19 na gravidez, cujos bebês nasceram na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC). A COVID-19 é confirmada por teste sorológico, na presença de sintomas compatíveis, para a detecção de anticorpos anti-SAR-SAR-COV-2 e/ou teste de swab nasofaríngeo. As participantes estão sendo submetidas à aplicação de escalas, como escalas de ansiedade e depressão de Beck, Índice de qualidade de sono de Pittsburgh e escala de sonolência de Epworth, seguido de avaliação neurológica, do sono e avaliação neuropsicológica, seguido por coletas de sangue para avaliação epigenética, padrão de

metilação do DNA, através da detecção de anticorpos anti-s e anti-n. e alterações imunoinflamatórias. Após essa etapa, as pacientes estão sendo submetidas a realização de polissonografia e actígrafia. A cada 6 meses estas pacientes serão reavaliadas. A avaliação das crianças, por sua vez, de até 24 meses, foi feita, a cada 6 meses, desde o nascimento, por uma pediatra e um neuropsicólogo, sendo utilizado de escalas de rastreio de autismo (Modified Checklist for Autism in Toddlers/M-CHAT), escala de severidade de autismo (Childhood Autism Rating Scale/CARS) e escala de desenvolvimento infantil (BAYLEY III).

## Resultados

Até o presente momento, foram avaliadas 8 mulheres, com idade média de 29,9 anos ( $\pm 5,54$  anos), com apenas uma paciente apresentando sintomas graves de COVID e necessidade de internação. Todas as pacientes referiram algum sintoma neuropsiquiátrico, com a maior parte (75%) referindo sintomas de ansiedade e 50% referindo sintomas depressivos. Os valores médios das Escala de ansiedade de Beck e Escala de depressão de Beck foram: 15,6 ( $\pm 4,37$ ) e 24,9 ( $\pm 12,1$ ), respectivamente. Da mesma forma, todas as paciente demonstraram ser más dormidoras com baixa pontuação no Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP), embora somente uma paciente tenha apresentado sonolência excessiva (escala de sonolência de Epworth maior que 10). Em relação a pontuação média do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) foi de 27,3 ( $\pm 1,91$ ), com somente uma paciente apresentando pontuação abaixo do esperado para sua escolaridade. Por outro lado, a pontuação média da Escala Cognitiva de Addenbrook (ACE) foi de 81,9 ( $\pm 8,64$ ), com metade das pacientes apresentando pontuações abaixo do esperado. Foram realizadas até o momento, duas polissonografias, demonstrando nas duas pacientes: latência para o início do sono reduzida, redução do conteúdo proporcional de sono N1 e REM e aumento do conteúdo proporcional de sono N3.

Acerca das crianças, foram feitas avaliações de neurodesenvolvimento em 29 crianças de até 24 meses, sendo a maior parte do sexo feminino (63,3%). Foi documentado deficiência intelectual isolada em 4 crianças e, associada a alguma síndrome, em 3 crianças. A pontuação média da MCHAT foi de 4,61 ( $\pm 3,55$ ), com 10 crianças apresentando médio risco e 2 crianças com alto risco. Em relação à CARS, obteve-se uma pontuação média de 22,14 ( $\pm 6,28$ ), com uma criança pontuando como autismo leve e uma, como autismo grave. A BAYLEY III teve pontuação média cognitiva de 91,3

( $\pm 19.2$ ), comunicação de 79,1 ( $\pm 21.4$ ) e motora de 89,8( $\pm 13,1$ ), com 13 crianças muito abaixo da média de comunicação, duas crianças muito abaixo da média cognitiva e duas crianças muito abaixo da média motora.

## **Discussão**

Observamos uma prevalência elevada de sintomas neuropsiquiátricos nas mulheres que tiveram COVID-19 na gestação, com sintomas relacionados à qualidade de sono, depressão e ansiedade. Tal achado pode estar relacionado à infecção pelo COVID-19 e/ou ao estresse de ter tido filho em um momento de pandemia com isolamento social e suas consequências. As próximas etapas do estudo nos ajudarão a responder esta dúvida, com futuras comparações com mulheres gestantes que não tiveram COVID e mulheres não gestantes com COVID. Outro fato relevante foi a presença de comprometimento cognitivo em documentado na ACE em 50% das pacientes, demonstrando uma repercussão em aspectos de funcionamento cognitivo que serão detalhados nas próximas etapas do projeto. Vale ressaltar a diferença de sensibilidade dos instrumentos, com baixa sensibilidade para detectar alterações no MEEM em comparação ao ACE. Possivelmente tal diferença ocorre pelas diferentes funções cognitivas avaliadas pelos dois instrumentos, com o ACE avaliando de modo mais adequado função executiva.

Os filhos das pacientes apresentaram diagnóstico de autismo em dois deles, classificados como médio e grave. Foi verificado, além disso, um prejuízo no neurodesenvolvimento das crianças, com crianças pontuando abaixo da média nos três domínios avaliados, sendo o mais impactado pela linguagem. Não podemos afirmar por esse desenho de estudo que tais alterações são relacionadas ao COVID-19, mas chama atenção, a elevada incidência. Um possível viés de confusão é o local em que a amostra de pacientes foi selecionada. A MEAC é um hospital terciário absorvendo, na maior parte das vezes, casos de gestações de risco, com maior potencial de complicações e de crianças com problemas de desenvolvimento.

Por fim, a continuidade do estudo é importante para que parte destas questões sejam respondidas, sendo importante o seguimento destas pacientes e de seus filhos, bem como a comparação com grupos controles futuros.

## **Conclusão**

Foi evidenciado que pacientes que tiveram COVID-19 na gestação é comum a presença de sintomas neuropsiquiátricos, com potencial de comprometimento no neurodesenvolvimento nos seus filhos. Desse modo, deve ser considerada, sempre que possível, a avaliação especializada nessas pacientes e em seus filhos.

## Referências

1. BAIG, A. M. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 11, n. 7, p. 995–998, 13 mar. 2020.
2. LI, Y.-C.; BAI, W.-Z.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 6, 27 fev. 2020.
3. FRONTERA, J. A.; SIMON, N. M. Bridging Knowledge Gaps in the Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19. *JAMA Psychiatry*, v. 79, n. 8, p. 811–817, 1 ago. 2022.
4. HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, v. 397, n. 10270, p. 220–232, 8 jan. 2021.
5. AFSHAR, Y. et al. Clinical Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant and Recently Pregnant People. *Obstetrics and Gynecology*, v. 136, n. 6, p. 1117–1125, 1 dez. 2020.
6. DAVIES, S. J. et al. Cognitive impairment during pregnancy: a meta-analysis. *Medical Journal of Australia*, v. 208, n. 1, p. 35–40, jan. 2018.
7. MOR, G.; ALDO, P.; ALVERO, A. B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, n. 8, p. 469–482, 19 jun. 2017.