



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - ICB**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA**  
**BÁSICA E APLICADA - PPGIBA**

**EFETIVIDADE DAS VACINAS EM GESTANTES COM SÍNDROME  
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELA COVID-19 NO BRASIL**

**Doutoranda: JAQUELINE DE OLIVEIRA SOUZA**  
**Orientador: Dr. ANTONIO LUIZ RIBEIRO BOECHAT LOPES**  
**Coorientador: Dr. CARLOS ARTERIO SORGI**

**Manaus - AM**

**2022**

**JAQUELINE DE OLIVEIRA SOUZA**

**EFETIVIDADE DAS VACINAS EM GESTANTES COM SÍNDROME  
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELA COVID-19 NO BRASIL**

Tese para apresentação ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas como parte do requisito para obtenção do título de Doutora em Imunologia na área de concentração “Imunologia Básica e Aplicada”.

**Orientador: Dr. ANTONIO LUIZ RIBEIRO BOECHAT LOPES**

**Coorientador: Dr. CARLOS ARTERIO SORGI**

**Manaus - AM**

**2022**

**JAQUELINE DE OLIVEIRA SOUZA**

**EFETIVIDADE DAS VACINAS EM GESTANTES COM SÍNDROME  
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELA COVID-19 NO BRASIL**

Tese para apresentação ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas como parte do requisito para obtenção do título de Doutora em Imunologia na área de concentração “Imunologia Básica e Aplicada”.

**APROVADA EM: 10 / 12 / 2022**

**BANCA EXAMINADORA**

**Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes, Presidente**  
**Universidade Federal do Amazonas**

**Dr. Robson Luis Oliveira de Amorim, Membro Interno**  
**Universidade Federal do Amazonas**

**Dra. Roberta Lins Gonçalves, Membro Externo**  
**Universidade Federal do Amazonas**

**Dr. David Arnaud Soares, Membro Externo**  
**Hospital Universitário Getúlio Vargas**

**Dr. Jonas Byk, Membro Externo**  
**Hospital Universitário Getúlio Vargas**

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S729e Souza, Jaqueline de Oliveira  
Efetividade das vacinas em gestantes com síndrome respiratória aguda grave pela COVID-19 no Brasil : estudo determinante sobre a imunização da COVID-19 em grávidas / Jaqueline de Oliveira Souza, Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes. 2022  
54 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes  
Coorientador: Carlos Arterio Sorgi  
Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) -  
Universidade Federal do Amazonas.

1. SARS-CoV-2- coronavírus 2 da síndrome respiratória. 2. Gravidez. 3. Imunização. 4. SRAG-síndrome respiratória aguda grave. 5. Mortalidade materna. I. Lopes, Antonio Luiz Ribeiro Boechat. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

*A minha avó **Adalgiza** e minha mãe **Rosinéia**,  
pelo amor, dedicação, apoio e exemplo de vida.*

*Ao meu orientador **Dr. Antonio Boechat  
Lopes**, pela oportunidade e confiança, e por  
desempenhar um papel fundamental nessa  
trajetória.*

***Dedico.***

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por sempre guiar e conduzir a minha vida.

Aos meus pais **Rosinéia Pires e Antônio Ferreira**, pela dedicação a mim e às minhas irmãs, sempre nos proporcionando o melhor que podem. O que sou hoje é fruto da educação que vocês me ofertaram.

Ao amigo **Luciano Martins**, serei eternamente grata por todo o suporte ao longo dessa trajetória. Essa conquista jamais seria alcançada sem a sua ajuda.

Ao meu orientador **Dr. Antonio Lopes**, por todo apoio e orientação. Sou grata pelo voto de confiança. Obrigada por todos os ensinamentos e por não medir esforços para me acompanhar e ajudar, principalmente com meus pedidos de “socorro”. O senhor é o exemplo de pesquisador que levarei para vida.

Ao meu coorientador **Dr. Carlos Sorgi**, pela oportunidade, bem como ao **Grupo de Estudos em Biotecnologia e Imunoquímica de Lipídios** da Universidade de São Paulo Campus Ribeirão Preto. Grata por todo o suporte com os materiais e equipamentos, principalmente por sempre estarem dispostos a me orientar e auxiliar.

Ao **Dr. Emerson Lima**, pela parceria ao disponibilizar a substância utilizada no desenvolvimento da primeira etapa do trabalho e por viabilizar o **Laboratório de Produtos Naturais** da Universidade Federal do Amazonas para que eu pudesse aprender sobre os procedimentos de síntese.

A **Dra. Ana Cristina**, por todo ensinamento com o processo de síntese da molécula.

A amiga **Diana Toro**, pela amizade, carinho e todo suporte que me deu em Ribeirão Preto. Obrigada por ter dedicado seu tempo para me ensinar e ajudar com os experimentos, mesmo aos finais de semana. Sua ajuda foi mais que essencial.

As amigas conquistadas **Luana Travassos e Adriane Dâmeras**, vocês fizeram os dias no laboratório mais felizes. Gratidão pelo ombro amigo todas as vezes que precisei.

*Ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA) e especial ao Edson Brazão e Ana Paula, por toda ajuda e disponibilidade sempre que precisei.*

*Aos Docentes do PPGIBA, pela dedicação e conhecimentos transmitidos, sempre nos despertando para novos caminhos.*

*A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa.*

***Obrigada!***

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei sobre os ombros de gigantes”.

*Issac Newton*

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave. Como consequência da sua rápida disseminação em diversos países, em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia. Os primeiros grupos de riscos foram compostos pelos idosos e por pessoas que possuíam outras condições de saúde subjacentes. Inicialmente, foram consideradas grupo de risco apenas gestantes de alto risco, no entanto, à medida que a pandemia foi avançando, países em desenvolvimento apontaram aumento considerável de mortalidade e morbidade materna grave, o que levou a OMS a considerar todas as gestantes e puérperas como grupo de risco. Desta forma, este estudo de coorte retrospectivo avaliou a efetividade das vacinas em gestantes diagnosticadas com SRAG pela COVID-19 no Brasil. A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a dezembro de 2021, utilizando o banco de dados SIVEP-Gripe. Um total de 237.780 mulheres com COVID-19 grave, foram incluídas, 232.625 eram não grávidas e 5.155 grávidas. Ao avaliar a cobertura vacinal contra a COVID-19, foi observado que entre as mulheres não gestantes 89.273 (38,38%) foram imunizadas e entre as gestantes 987 (19,2%). Entre o número de casos finalizados, ou seja, aqueles com desfecho de cura ou óbito, 80.890 foram a óbito. Destes, 80.276 (34,51%) eram não gestantes e 614 (12%) gestantes. Para a análise inicial da sobrevida, as pacientes com COVID-19 grave hospitalizadas foram divididas em dois grupos, não gestantes e gestantes, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão e vacinação. A razão de risco (HR) para COVID-19 foram mais impactantes entre as gestantes que apresentaram imunodepressão (HR 1,39; IC 95% 1,33 – 1,45;  $p = < 0,000$ ), que apresentaram uma ou mais comorbidades (HR 1,24; IC 95% 1,22 – 1,26;  $p = < 0,000$ ) e relativos à idade (HR 1,02; IC 95% 1,02 – 1,03;  $p = < 0,000$ ). Entre os grupos que apresentaram menores HR estão as não vacinadas (HR 0,92; IC 95% 0,85 – 1,01;  $p = 0,055$ ) e as vacinadas (HR 0,79; IC 95% 0,78 – 0,81;  $p = < 0,000$ ). As mulheres vacinadas apresentaram melhor sobrevida do que as não vacinadas, e dentre essas últimas, as gestantes apresentaram os melhores resultados. A análise da regressão multivariada de Cox foi repetida para todas as variáveis, excluindo as gestantes com idade igual ou superior a 60 anos (Tabela 6). Os resultados mantiveram razões de risco com a mesma ordem de impacto nas variáveis analisadas: imunodepressão (HR 1,53; IC 95% 1,44 – 1,63;  $p = < 0,000$ ), comorbidades (HR 1,48; IC 95% 1,44 – 1,52;  $p = < 0,000$ ), idade (HR 1,01; IC 95% 1,00 – 1,16;  $p = < 0,000$ ), não vacinadas (HR 0,82; IC 95% 0,75 – 0,89;  $p = < 0,000$ ) e vacinadas (HR 0,34; IC 95% 0,26 – 0,45;  $p = < 0,000$ ). Os resultados apresentaram a mesma ordem de impacto da razão de risco para a sobrevida das pacientes

analisadas incluindo aquelas com 60 anos ou mais. No entanto, todas as variáveis analisadas apresentaram progressão mais lenta para o óbito. Em conclusão, nosso estudo indica que: (i) a imunização para COVID-19 aumenta a sobrevivência em mulheres grávidas e não grávidas com COVID-19 grave no Brasil. (ii) a imunização reduziu o número de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil. Entretanto a vacinação não protegeu as mulheres não grávidas com comorbidades ou imunodeprimidas.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Gravidez; Imunização; SRAG; mortalidade materna.

## ABSTRACT

COVID-19 is an acute respiratory illness caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. As a result of its rapid spread in several countries, in March 2020 the World Health Organization (WHO) declared it a pandemic. The first risk groups were composed of the elderly and people who had other underlying health conditions. Initially, only high-risk pregnant women were considered a risk group, however, as the pandemic progressed, developing countries showed a considerable increase in mortality and severe maternal morbidity, which led the WHO to consider all pregnant and puerperal women as group of risk. Thus, this retrospective cohort study evaluated the effectiveness of vaccines in pregnant women diagnosed with SARS by COVID-19 in Brazil. Data collection was carried out from January to December 2021, using the SIVEP-Flu database. A total of 237,780 women with severe COVID-19 were included, 232,625 were non-pregnant and 5,155 were pregnant. When evaluating the vaccination coverage against COVID-19, it was observed that among non-pregnant women, 89,273 (38.38%) were immunized and among pregnant women, 987 (19.2%). Among the number of completed cases, that is, those with a cure or death outcome, 80,890 died. Of these, 80,276 (34.51%) were non-pregnant and 614 (12%) were pregnant. For the initial survival analysis, hospitalized patients with severe COVID-19 were divided into two groups, non-pregnant and pregnant women, using the variables age, comorbidities, immunosuppression and vaccination. The risk ratio (HR) for COVID-19 was more impactful among pregnant women who had immunosuppression (HR 1.39; 95% CI 1.33 – 1.45;  $p < 0.000$ ), who had one or more comorbidities (HR 1.24; 95% CI 1.22 – 1.26;  $p < 0.000$ ) and related to age (HR 1.02; 95% CI 1.02 – 1.03;  $p < 0.000$ ). Among the groups that presented lower RH are the unvaccinated (HR 0.92; CI 95% 0.85 – 1.01;  $p = 0.055$ ) and the vaccinated (HR 0.79; CI 95% 0.78 – 0.81;  $p < 0.000$ ). Vaccinated women had better survival than non-vaccinated ones, and among the latter, pregnant women had the best results. Cox multivariate regression analysis was repeated for all variables, excluding pregnant women aged 60 years or older (Table 6). The results maintained risk ratios with the same order of impact on the analyzed variables: immunosuppression (HR 1.53; CI 95% 1.44 – 1.63;  $p < 0.000$ ), comorbidities (HR 1.48; CI 95% 1.44 – 1.52;  $p < 0.000$ ), age (HR 1.01; 95% CI 1.00 – 1.16;  $p < 0.000$ ), unvaccinated (HR 0.82; 95% CI 0.75 – 0.89;  $p < 0.000$ ) and vaccinated (HR 0.34; 95% CI 0.26 – 0.45;  $p < 0.000$ ). The results showed the same order of impact of the risk ratio for the survival of the analyzed patients, including those aged 60 years or older. However, all analyzed variables showed slower progression to death. In conclusion, our study indicates that: (i) immunization

for COVID-19 increases survival in pregnant and non-pregnant women with severe COVID-19 in Brazil. (ii) immunization reduced the number of deaths in hospitalized pregnant women with severe COVID-19 in Brazil. However, vaccination did not protect non-pregnant women with comorbidities or immunosuppressed.

Keywords: SARS-CoV-2; Pregnancy; Immunization; SARS; maternal mortality.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b>	Morfologia do SARS-CoV-2.....	05
<b>Figura 2.</b>	Ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ECA-2.....	07
<b>Figura 3.</b>	Fluxograma da população do estudo.....	26
<b>Figura 4.</b>	Efetividade da imunização na sobrevida de mulheres gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave – curva de sobrevida ajustada, Cox proportional hazards.....	30
<b>Figura 5.</b>	Efetividade da imunização na sobrevida de mulheres gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave com menos de 60 anos de idade – curva de sobrevida ajustada, Cox proportional hazards.....	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Vacinas disponíveis para uso no Brasil.....	16
<b>Tabela 2.</b>	Características clínicas e demográficas de 237.780 mulheres com COVID-19 grave analisadas para o ano 2021 no Brasil.....	27
<b>Tabela 3.</b>	Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão e vacinação. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).....	28
<b>Tabela 4.</b>	Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave, utilizando as variáveis sem comorbidades e com comorbidades, associadas as covariáveis não vacinadas, vacinadas, imunodeprimidas não vacinadas e imunodeprimidas vacinadas. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).....	29
<b>Tabela 5.</b>	Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão, grávidas não vacinadas e grávidas vacinadas. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).....	30
<b>Tabela 6.</b>	Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave com menos de 60 anos de idade, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão, gestantes não vacinadas e gestantes vacinadas. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).....	31
<b>Tabela 7.</b>	Densidade de incidência de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil por região política. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Poisson.....	32
<b>Tabela 8.</b>	Razão da taxa de incidência (IRR) da densidade de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil por trimestre do ano. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Poisson.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ad26	Adenovírus tipo 26
ALT	Alanina Aminotransfera
AST	Aspartato Aminotransferase
APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CLIA	Quimioluminescência
COVID-19	Doença do Novo Coronavírus 2019
DM	Diabetes Mellitus
ECA2	Receptor da enzima conversora de angiotensina 2
FIA	Imunofluorescência
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LDH	Lactato Desidrogenase
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócito
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MIP-1 $\alpha$	Proteína Inflamatória de Macrófagos-1 $\alpha$
OOBr COVID-19	Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Proteína C Reativa
PD	Domínio da Peptidase
PNO	Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação
RBD	Domínio de Ligação Obrigatório
RNA	Ácido Ribonucleico

SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SG	Síndrome Gripal
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tempestade de Citocinas
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TTS	Síndrome de Trombose com Trombocitopenia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VOC	Variants of Concern
VOI	Variant of Interest

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	03
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19.....	03
2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DOENÇA.....	05
2.2.1 Agente Etiológico.....	05
2.2.2 Fisiopatologia.....	06
2.2.3 Características clínicas.....	09
2.2.3.1 Sinais e sintomas.....	09
2.2.3.2 Comorbidades.....	11
2.2.4 Diagnóstico Laboratorial.....	12
2.2.4.1 RT-PCR.....	13
2.2.4.2 Sorologia.....	14
2.3 VACINAS.....	16
2.4 COVID-19 EM GESTANTES.....	18
3. JUSTIFICATIVA.....	20
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo geral.....	21
4.2 Objetivo específicos.....	21
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
5.1 Aspectos éticos.....	21
5.2 Modelo de estudo.....	23
5.3 População de estudo.....	23
5.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	23
5.5 Coleta de dados.....	24
5.6 Extração e Modelagem dos dados.....	24
5.7 Análise Estatística.....	24
6. RESULTADOS.....	25
6.1 População do estudo.....	26
6.2 Características clínicas e demográficas da população do estudo.....	27

6.3 Sobrevida de gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave hospitalizadas.....	28
6.4 Densidade de óbitos em gestantes hospitalizadas COVID-19 grave no Brasi por região e trimestre do ano.....	32
7. DISCUSSÃO.....	34
8. LIMITAÇÕES.....	39
9. CONCLUSÃO.....	41
10. REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS.....	42

## 1. INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, ocorreu um surto de insuficiência respiratória aguda em indivíduos acometidos por um novo coronavírus, o qual nos primeiros 5 dias infectou em torno de 70.000 pessoas e ocasionou mais de 800 óbitos (SHEREEN et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 30 de janeiro de 2020 e pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2021a). No Brasil, os primeiros casos foram confirmados no mês de fevereiro, e diversas ações foram implementadas a fim de conter o avanço da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a).

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é o agente causador da doença denominada de COVID-19. A infecção no organismo ocorre através da entrada do vírus nos tecidos por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), podendo resultar em um comprometimento sistêmico, uma vez que o receptor de entrada do vírus pode ser encontrado em diversos órgãos (ZHANG et al., 2020; SOUTH et al., 2020). A transmissão pode ocorrer por meio de partículas infecciosas provenientes de gotículas de saliva, espirro ou tosse que podem permanecer suspensas no ar por algum tempo, ou através de superfícies contaminadas (CABRERA et al., 2020).

Os primeiros grupos de riscos foram compostos pelos idosos e por pessoas que possuíam outras condições de saúde subjacentes, como obesidade, neoplasias, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes, doenças respiratórias crônicas hepáticas, renais e imunodepressoras (ZHOU et al., 2020a). Devido ao risco elevado de morbimortalidade, a OMS classificou as gestantes como grupo de risco (ZAIGHAM e ANDERSSON, 2020).

A doença pode ser apresentada clinicamente através de portadores assintomáticos e de pessoas com sinais e sintomas que podem variar desde uma síndrome gripal com presença de febre, tosse, congestão nasal e fadiga até evoluir para um quadro respiratório agudo caracterizado por dispneia, saturação de oxigênio menor igual 93% e baixa frequência respiratória que podem levar ao óbito (WHO, 2020c; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020e).

As gestantes podem apresentar sintomas leves, como febre e tosse seca. Aquelas que se encontram na segunda metade da gestação, podem apresentar outros sintomas mais

frequentes, como fadiga, dispneia, diarreia, congestão nasal e coriza. Porém, muitas grávidas tem apresentado complicações mais graves, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (ZAIGHAM; ANDERSSON, 2020). O Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr Covid-19), descreveu que o suporte ventilatório foi uma conduta frequentemente no manejo de pacientes gestantes com SRAG (TAKEMOTO et al., 2020).

O diagnóstico da COVID-19 é feito através de exames laboratoriais por meio de testes moleculares e sorológicos. No entanto, o hemograma, testes bioquímicos, exames de radiologia torácica e tomografia computadorizada dos pulmões são utilizados como exames de triagem para avaliar o estado clínico do paciente, além da história epidemiológica e as manifestações clínicas (VASHIST, 2020; VENTER e RICHTER, 2020).

No que diz respeito à imunização no Brasil para gestantes, puérperas e lactantes, foi iniciada de forma mais abrangente no final de janeiro de 2021. As gestantes e puérperas não foram incluídas nos ensaios clínicos das vacinas. Dessa forma, os dados sobre a eficácia e a segurança das vacinas para COVID-19 em mulheres no ciclo gravídico puerperal, foram obtidos por meio dos casos de gestantes que receberam a vacina e não sabiam que estavam grávidas (QUINTANA et al., 2021).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), as vacinas Sinovac/Butantan (Coronavac©) e Pfizer/BioNTech (Comirnaty©) que passaram a ser disponibilizadas para gestantes, foram classificadas como categoria B, ou seja, não foram observados efeitos teratogênicos nos estudos realizados em animais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021f). Dessa forma, o MS tem realizado constantes modificações nos protocolos vacinais, sendo sempre necessário ressaltar a última versão do Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação contra a COVID-19, com foco nesse grupo (GRAY et al., 2021).

Desta forma, verifica-se a necessidade da realização de estudos que contribuam de forma significativa com o conhecimento das variáveis associadas à COVID-19 em grávidas, a partir da descrição das características clínicas, étnicas e etárias. Assim, como a sobrevivência das gestantes vacinadas e desfecho favorável para a saúde materno infantil (ALLOTEY et al., 2020).

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19**

Em dezembro de 2019, em Wuhan na China começaram a surgir os primeiros casos de uma pneumonia viral grave, com alta velocidade de transmissão e letalidade, principalmente em grupos específicos de indivíduos como idosos e pacientes com algum tipo de comorbidade (ZHU et al., 2019). Em janeiro de 2020 foi confirmado o agente etiológico dessa nova doença, um novo coronavírus não identificado anteriormente e diferente de algumas linhagens já conhecidas como os da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e da síndrome respiratória do oriente médio (MERS-CoV) (ANDERSEN et al., 2020).

A nova infecção foi chamada de doença do novo coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (GORBALENYA et al., 2020; WANG et al., 2020a). Com a rápida disseminação da doença para outros países, em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou pandemia (SINGHAL, 2020; WHO, 2021a) e 6 meses após seu início 216 países já apresentavam casos da doença (MARTINS et al., 2020). Desde seu surgimento, já foram registrados 624.407.708 casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2, com 6.566.866 mortes em todo o mundo, dados atualizados em 15 de outubro de 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b).

Os Estados Unidos é o país com a maior número de casos e de mortes em decorrência da COVID-19 (WHO, 2021a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b). No Brasil, o primeiro caso da infecção foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo (JESUS et al., 2020) e em 15 de outubro de 2022, já tinham sido confirmados 34.748.678 casos e 687.153 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b).

A pandemia também apresentou efeitos danosos para a população obstétrica. Em 2021, o Brasil confirmou um total de 1.511 óbitos maternos. De acordo com dados atualizados em 9 de novembro de 2022, foi observado um total de 23.480 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 em gestantes e puérperas e 2.048 óbitos (FRANCISCO et al., 2022).

Com o aumento da disseminação da infecção, a procura por atendimento médico foi elevada, o que acabou acarretando em grandes impactos nos sistemas de saúde,

incluindo as redes assistenciais bem estruturadas (LEGIDO-QUIGLEY et al., 2020). Este cenário foi ainda mais caótico para os sistemas com recursos limitados como em países com níveis mais baixos de desenvolvimento econômico (CHEN et al., 2020a). No Brasil, o comportamento epidemiológico da COVID-19 variou de acordo com as características de cada região brasileira (HALLAL et al., 2020).

Os altos índices de casos, em algumas cidades como Manaus, Rio de Janeiro e São Paulo, resultaram em grande sobrecarga do sistema de saúde com levando número de mortes hospitalares (DE ANDRADE et al., 2020). Em maio de 2020, o sistema funerário de Manaus entrou em colapso devido o quantitativo de óbitos (BARRETO et al., 2021). Em dezembro de 2020 e janeiro de 2021, uma nova onda de casos na cidade levou a um colapso dos sistemas de saúde público e privado, por falta de oxigênio, leitos de enfermagem e de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (SILVA et al., 2022).

De acordo com o número de casos e óbitos acumulados, desde 26 de fevereiro de 2020 até 15 de outubro de 2022, a Região Sul do Brasil apresentou a maior incidência do país, 24.415,9 casos/100 mil habitantes, e as Regiões Sul e Centro-Oeste as maiores taxas de mortalidade, 394,9 óbitos/100 mil habitantes. No que se refere aos estados, o Espírito Santo apresentou a maior incidência do País, com um total de 29.935,8 casos/100 mil habitantes, enquanto o maior índice de mortalidade foi registrado em Rondônia com 409,8 óbitos/100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022b).

A transmissão da COVID-19 pode acontecer, principalmente, através de gotículas respiratórias e aerossóis expelidos por indivíduos infectados durante a fala, a respiração, a tosse ou o espirro, e por intermédio de superfícies contaminadas (OMS, 2020; PRATHER et al., 2020). O vírus pode permanecer viável em algumas superfícies por tempo variável, como o papelão, por um período de até 24 horas, e no aço e plástico por até 72 horas (VAN DOREMALEN et al., 2020).

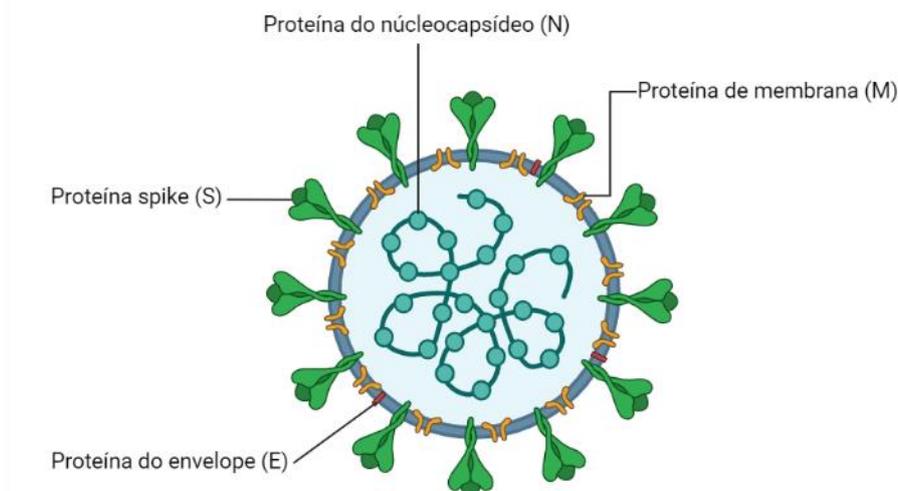
Devido a rápida proliferação do SARS-CoV-2, sua patogenia, mutações, impactos na situação epidemiológica e os questionamentos levantados pela população mundial sobre a nova enfermidade enfrentada, levaram a necessidade de uma demanda crescente de informações por parte do governo e das autoridades em saúde (YANG X et al., 2020).

## 2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DOENÇA

### 2.2.1 Agente etiológico

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples, linear e de polaridade positiva. Seu genoma é composto por 11 genes e 29.903 pares de bases (WU et al., 2020; YEE et al., 2020). Pertence à ordem Nidovirales, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae* e ao gênero *Betacoronavirus* (SCHOEMAN e FIELDING, 2019) o qual abrange os coronavírus responsáveis pelas infecções mais graves no homem, como o MERS-CoV (causador da MERS), o SARS-CoV (causador da SARS) e o SARS-CoV-2 (responsável pela COVID-19) (GORBALENYA et al., 2020; MOLAEI et al., 2021).

Em sua composição são encontradas proteínas estruturais e não estruturais (ERRANTE et al., 2020). Entre as estruturais, a glicoproteína *spike* (proteína S) promove a adesão e fusão do vírus com a membrana plasmática; a proteína do envelope (proteína E) facilita a montagem e a liberação das partículas virais no interior da célula hospedeira; a proteína de membrana (proteína M) permite a formação de novas partículas virais; e a proteína do nucleocapsídeo (proteína N) se liga ao genoma viral e atua tanto na replicação quanto na evasão da resposta imunológica do hospedeiro (CHEN et al., 2020a; WU et al., 2020b) (Figura 1). Já as proteínas não estruturais são representadas pelo RNA polimerase, helicase e a endoribonuclease, responsáveis pela replicação e a transcrição viral (JOGALEKAR et al., 2020).



**Figura 1.** Morfologia do SARS-CoV-2. Proteínas estruturais: glicoproteína *Spike* (S), proteína do envelope (E), proteína de membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N).

Fonte: Adaptado de Stadler et al., 2020.

O esforço global contra a COVID-19, elevou o número de análises moleculares a respeito de seu agente etiológico (FORSTER et al., 2020; VAN DORP, 2020). Sua origem zoonótica indicava a relação com os coronavírus de pangolins (LAM et al., 2020) e de morcegos (PERLMAN, 2020), um estudo realizado por Rehman e colaboradores (2020), confirmou que de fato o SARS-CoV-2 descende de coronavírus proveniente de morcegos. Outro importante marco foi o sequenciamento completo de seu genoma, fundamental para permitir identificar a existência de diferentes linhagens circulantes em diversos países, isoladas de pacientes através de análises filogenéticas (CAMARGO et al., 2021).

Desde o início da pandemia, têm sido revelada novas variantes do SARS-CoV-2, que surgiram em decorrência de um processo normal de replicação viral e são mais frequentes em vírus de RNA (LAURING e HODCROFT, 2021). As novas variantes foram classificadas em variantes de preocupação (VOC - *variants of concern*), por apresentarem aumento em sua incidência e agravamento da situação epidemiológica nos locais onde foram identificadas e as variantes de interesse em saúde pública (VOI - *variant of interest*) (KARIM e OLIVEIRA, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022f).

Entre o grupo das VOC estão as variantes Alfa (B.1.1.7) originária no Reino Unido, Beta (B.1.351) identificada na África do Sul, Gama (B.1.1.28.1) descoberta em Manaus - Brasil e a Delta (B.1.617.2) detectada inicialmente na Índia (WHO, 2021b). No grupo das VOI, são encontradas as variantes Eta (B.1.525) detectada em vários países, Epsilon (B.1.427/B.1.429) descoberta na Califórnia - Estados Unidos, Zeta (B.1.1.28.2) identificada no Rio de Janeiro - Brasil, Teta (B.1.1.28.3) detectada nas Filipinas e no Japão, Iota (B.1.526) originária nos Estados Unidos da América, Kapa (B.1.617.1) detectada na Índia, e Lambda (C.37) descoberta no Peru (MICHELON, 2021).

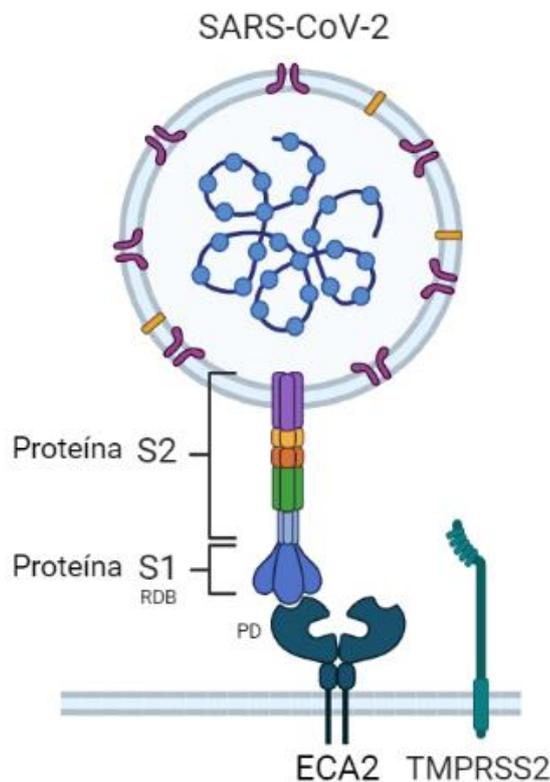
Essas informações além de trazerem novas perspectivas para os estudos epidemiológicos, contribuem tanto para o conhecimento da distribuição geográfica de cada variante quanto para as ações de vigilância em saúde, prevendo possíveis surtos ou epidemias (LU et al., 2020; YADAV et al., 2020).

### **2.2.2 Fisiopatologia**

O mecanismo utilizado pelo SARS-CoV-2 para infectar o organismo humano é através dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (ZHANG et al., 2020) presente nas células epiteliais dos rins, intestinos, fígado, vasos sanguíneos,

coração e pulmão (SOUTH et al., 2020). Sua afinidade pelas vias aéreas superiores é decorrente de ser sua porta de entrada ao organismo humano, no entanto a infecção pode se espalhar por todo o corpo (FELLETT, 2020).

O SARS-CoV-2 possui duas proteínas de membrana do tipo I denominadas proteínas S, que se subdividem em S1 e S2. A S1 se liga a ECA-2 através do domínio de ligação obrigatório (RBD) e do domínio da peptidase N-terminal (PD) pertencente à ECA-2 (Figura 2), características que permitem a ligação facilitada da proteína do vírus ao receptor celular (YAN et al., 2020). A ligação do vírus aos receptores ECA2 causa a ativação anormal do eixo renina-angiotensina, o que leva à adesão e agregação plaquetária, aumentando o risco de tromboembolismo (YANG T et al., 2019).



**Figura 2.** Ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ECA-2. A proteína Spike (S) subdivide-se em proteína S1 e proteína S2. S1, liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) através do domínio de ligação obrigatório (RBD) e do domínio da peptidase N-terminal (PD) pertencente à ECA-2.

Fonte: Adaptado de Stadler et al., 2020.

Após a adesão entre a proteína S e o receptor ECA2, ocorre a penetração do vírus na célula hospedeira, seguido pelo desnudamento e a replicação viral. Em resposta a esses

processos, ocorre uma intensa apoptose e/ou piroptose das células infectadas e modificações no epitélio vascular e alveolar, levando ao extravasamento dos conteúdos celulares (FU et al., 2020). Dessa forma, o sistema imune inato, primeira linha de defesa contra a invasão do vírus, é fortemente estimulado pelos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) (MOORE e JUNE, 2020; PROMPETCHARA et al., 2020). Já a imunidade adaptativa participa da eliminação do vírus através da ativação dos linfócitos T CD8<sup>+</sup>, que destroem diretamente as células infectadas, e por meio dos linfócitos B que secretam anticorpos (WANG et al., 2020b).

Do ponto de vista fisiopatológico, sugere-se que a COVID-19 grave está associada à desregulação imunológica, tempestade de citocinas e inflamação sistêmica (AHMADIAN et al., 2020). A resposta inflamatória desencadeada pela infecção do SARS-CoV-2 estimula a produção excessiva de citocinas inflamatórias ou pró-inflamatórias, recebendo o nome de tempestade de citocinas (TC), que pode evoluir para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e falência múltipla dos órgãos (XU et al., 2020). Nas doenças causadas por coronavírus, incluindo SARS, MERS e COVID-19, a TC é uma das principais causas de progressão da enfermidade e eventuais óbitos (MAHALLAWI et al., 2018; WONG et al., 2004; JIXIN et al., 2020).

A tempestade de citocinas é iniciada com a expressão de fatores de transcrição, como o NF-κB, indutores de citocinas pró-inflamatórias. Em seguida, os padrões sinalizadores irão secretar TNF-α, IL1-β e IL-6, responsáveis pela resposta inflamatória exacerbada ocasionada pelo SARS-CoV -2. Além de secretar outras moléculas inflamatórias que aumentam a expressão do fator tecidual e do fator de Von Willebrand nas células endoteliais e macrófagos ativados, favorecendo a agregação plaquetária e desencadeando a cascata da coagulação (HUANG et al., 2020).

Alguns estudos constataram que pacientes com infecção confirmada pelo novo coronavírus, admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI), apresentaram concentrações plasmáticas mais altas de interleucinas 2 (IL-2), 7 (IL-7), 10 (IL-10), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína induzida por IFN-γ de 10 kDa (IP-10), proteína quimiotática de monócito (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos-1α (MIP-1α) e fator de necrose tumoral (TNF) em relação aos pacientes com infecções leves e moderadas (HUANG et al., 2020; LIU et al., 2020).

No estudo realizado por Wang e colaboradores (2020) foi verificado que pacientes positivos para COVID-19 e que apresentavam pneumonia grave, possuíam baixas contagens de linfócitos e altas concentrações de IL-6 e TNF. Wan e colaboradores (2020) relataram que células T CD4<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> e *natural killer* foram reduzidas em pacientes gravemente doentes em comparação com aqueles com sintomas leves da doença. Tempestades dinâmicas de citocinas e linfopenia de células T estão associadas à gravidade da COVID-19. Dessa forma, o monitoramento das citocinas, ajuda na identificação prévia de pacientes que apresentam risco de desenvolver COVID-19 grave (BIYING et al., 2020).

### **2.2.3 Características Clínicas**

#### **2.2.3.1 Sinais e Sintomas**

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser apresentada através de indivíduos assintomáticos ou com sinais e sintomas que podem variar desde um quadro gripal comum, pneumonia com diferentes graus de gravidade ou até mesmo a síndrome respiratória aguda grave (LAI et al., 2020).

O tempo de infecção após a incubação pode variar de dois a 14 dias (LI et al., 2020). O indivíduo pode apresentar sinais leves com presença de febre, tosse, congestão nasal e fadiga, até dispneia, saturação de O<sub>2</sub> menor ou igual 93%, frequência respiratória maior ou igual a 30 respirações por minuto, pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) por fração inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) menor que 300, além de linfopenia e edema alveolar (PHUA et al., 2020; WANG et al., 2020c).

Alguns sinais e sintomas iniciais são semelhantes aos de outras infecções virais respiratórias. A dispneia e a febre são utilizadas para diferenciar entre a COVID-19 e o resfriado comum (WHO, 2020), porém deve-se considerar que o critério para definir a febre não é padronizado, podendo ser uma temperatura medida maior igual a 37,5°C (GUAN et al., 2020). Dessa forma, apenas pelas características clínicas, a doença não pode ser distinguida de maneira confiável de outras infecções virais do trato respiratório, uma vez que elas não são específicas (SOUTO, 2020).

De Souza e colaboradores 2020, apresentaram os achados clínicos de 514.000 casos de Covid-19 confirmados por diagnóstico molecular, durante os três primeiros meses de pandemia nas cinco regiões administrativas do Brasil, e verificaram que a

maioria dos sinais e sintomas apresentados foram tosse (85,2%), febre (79,6%) e dispneia (76,6%). Além disso, 68% dos pacientes apresentaram hipóxia e saturação de O<sub>2</sub> menor igual 95%. Já Goyal e colaboradores (2020), investigaram os primeiros 393 pacientes com Covid-19 internados em dois hospitais na cidade de Nova York e detectaram que os sinais e sintomas mais comuns apresentados foram tosse (79,4%), febre (77,1%), dispneia (56,5%), mialgias (23,8%), diarreia (23,7%) e vômito ou náuseas (19,1%).

Nos estudos realizados por Huang e colaboradores (2020) e Chen e colaboradores (2020), mostraram que cerca de 83% a 98% dos pacientes, confirmados com Covid-19, apresentaram febre no momento que deram entrada no hospital. Por outro lado, pesquisas realizadas por Guan e colaboradores (2019), em 1.099 pacientes positivos para a doença, evidenciaram que apenas 43,8% apresentavam febre no momento da admissão em hospital, embora a febre tivesse se desenvolvido em 88,7% dos pacientes durante a internação. Desta forma, acredita-se que as definições de casos que exigiam febre e pelo menos um sintoma respiratório levaram a subdiagnósticos de uma proporção substancial de pacientes com Covid-19 e ao aumento da transmissão do vírus.

Em acréscimo, existem relatos de sintomas mais difíceis de mensurar de forma objetiva, como a perda do olfato (anosmia), diminuição do olfato (hiposmia) e a perda do paladar (ageusia). Alguns estudos propõem que a anosmia, hiposmia e ageusia sejam incluídas na detecção da infecção por SARS-CoV-2 (GAUTIER et al., 2020; VAIRA et al., 2020). Uma pesquisa com pacientes hospitalizados com COVID-19 na Itália, foi verificado que 33,9% apresentaram pelo menos uma alteração de olfato ou paladar e 18,6%, ambas. A ageusia ocorreu em 91% dos casos antes da internação (GIACOMELLI et al., 2020).

É importante analisar que o risco da infecção sintomática aumenta com a idade, dessa forma, jovens e crianças podem ser portadores assintomáticos. Isso reforça a importância do isolamento e medidas de higiene, mesmo na ausência de manifestações clínicas (WU et al., 2020c).

Os quadros de doenças mais brandos podem apresentar-se assintomáticos ou com sinais e sintomas leves, o que explica a rápida propagação da doença. De acordo com dados registrados em Wuhan, cerca de 86% dos casos foram de portadores assintomáticos, sendo diretamente responsáveis pela disseminação da epidemia na China (SHAMAN et al., 2020).

A infecção assintomática está relacionada a uma resposta imune específica que pode causar ou não pequenos danos teciduais. Clinicamente não apresenta sinais, sintomas ou mesmo alterações bioquímicas, sendo detectada apenas por meio de testes laboratoriais. Porém, tanto os pacientes no período de incubação quanto às pessoas com infecção assintomática podem disseminar o vírus e tornar-se fonte da infecção (WENJING e LIMING, 2020).

### **2.2.3.2 Comorbidades**

Os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar diversos tipos de complicações, sendo as comorbidades pré-existentes associadas a evolução e a gravidade da doença (ARRUDA et al., VÁZQUEZ-GARCIA et al., 2020; 2020; WU et al., 2020d).

Estudos apontaram que indivíduos que apresentavam determinadas doenças crônicas respiratórias, cardíacas, de natureza multifatorial (YANG et al., 2020) e câncer (KAWAHARA et al., 2020), tinham um prognóstico agravado quando infectados pelo SARS-CoV-2. Outras pesquisas relacionaram o diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica, doença cerebrovascular e a idade como fatores de risco críticos, uma vez que levavam os indivíduos a internação em UTI ou até mesmo ao óbito (GUAN et al., 2020; YANG et al., 2020a; ZHANG et al., 2020b).

Referente a admissão em Unidades de Cuidados Intensivos, Abdi e colaboradores (2020) apontaram as doenças cardiovasculares e a DM como as comorbidades mais frequentes entre as internações e Lim e colaboradores (2020) ressaltaram que pacientes com DM apresentaram um pior prognóstico e maiores possibilidades de infecções graves por COVID-19.

Verificou-se também a associação entre idade avançada e sintomas graves da COVID-19 em diversos estudos clínicos (LAI et al., 2020; LI et al., 2020a; LIU et al., 2020b). Ao comparar pacientes que desenvolveram síndrome respiratória aguda grave com pacientes que não apresentaram SRAG, foi verificado que os indivíduos que desenvolveram sintomas mais graves eram idosos e a maioria possuía comorbidades (LIU et al., 2020b).

No Brasil, tem sido observado que os idosos representam o maior percentual entre os óbitos por COVID-19 desde o início da pandemia e apresentam taxas de letalidade superiores às encontradas na população em geral. Também foi observado a influência de

fatores sociodemográficos relacionados à raça e renda nas taxas de mortalidade na população idosa (BARBOSA et al., 2020).

O estudo de Wang e colaboradores (2020e) analisou 69 pacientes com COVID-19, em Wuhan, na China, e mostraram que todos os indivíduos que apresentaram saturação menor igual 90% foram a óbito, sendo que estes, possuíam idade avançada e tinham comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (36%), doença cardiovascular (36%) e DM (43%), além de terem apresentado aumento importante de citocinas inflamatórias. Outra complicação observada em inúmeros pacientes foi a lesão renal aguda com consequente perda abrupta de sua função, que se desenvolve em aproximadamente uma semana em indivíduos que necessitaram de internação em UTI (HUANG et al., 2020; WANG et al., 2020c; ZAIM et al., 2020).

A obesidade também é um dos fatores de risco que lideram os casos de fibrilação atrial, o que leva a um pior prognóstico e aumento da mortalidade em casos de COVID-19. De acordo com dados do boletim epidemiológico nº 131 do Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde, pode ser observado que a cardiopatia e a diabetes são os principais fatores de risco para óbitos por infecção pelo SARS-CoV-2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022h).

Para ajudar na tomada de decisões dos profissionais de saúde com os pacientes que apresentavam COVID-19, foram determinados os seguintes grupos de risco: idosos a partir dos 60 anos, gestantes e pessoas com comorbidades variadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c; NUNES et al., 2020). Dessa forma, faz-se necessário avaliar o risco de mortalidade em pacientes com doenças crônicas, infectados pelo SARS-CoV-2, com o intuito de ajudar na identificação precoce e um melhor prognóstico ao indivíduo.

#### **2.2.4 Diagnóstico Laboratorial**

Diversos métodos diagnósticos foram criados para auxiliar na detecção do SARS-CoV-2, identificar as pessoas infectadas, contribuir para reduzir sua disseminação e favorecer o tratamento precoce (NOGUERIA e OLIVEIRA, 2020). Além do hemograma e testes bioquímicos, exames de imagem também foram utilizados na triagem para avaliar o estado clínico dos pacientes infectados pelo vírus (LESCURE et al., 2020).

De acordo com a pesquisa de Lippi e colaboradores (2020) a respeito do diagnóstico laboratorial da COVID-19, foi observado que as alterações laboratoriais mais

frequentes foram aumento de 75% a 93% da proteína C reativa (PCR) com redução de albumina sérica em 50% a 98% e variações significativas na contagem total de leucócitos, com presença de linfopenia. Também foi constatado redução de hemoglobina, cerca de 41% a 50% e aumento das taxas de velocidade de hemossedimentação, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH).

Huang e colaboradores (2020a) evidenciaram que ocorreu diminuição no número de leucócitos e de linfócitos em pacientes admitidos em um hospital em Wuhan, infectados pelo SARS-CoV-2 com diagnóstico confirmado por RT-PCR. Já pacientes em fase grave da doença apresentaram aumento na contagem de neutrófilos e redução na contagem de linfócitos, indicando alterações importantes e condição crítica nos casos mais graves (WANG et al., 2020b).

As características laboratoriais de pacientes com COVID-19 que tiveram a necessidade de internação em UTI, incluem linfopenia com depleção de linfócitos CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, tempo prolongado de protrombina, LDH, dímero-D, PCR reativa, transaminases e aumento da concentração de citocinas como IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$  (HOU et al., 2020; WANG et al., 2020b). Em uma coorte de 85 pacientes que foram a óbito em consequência da COVID-19, foram encontrados hipoalbuminemia (78,8%), linfopenia (77,6%), anemia (48,2%), trombopenia (41,2%), hipofibrinogenemia (22,4%) e leucopenia (11,8%) (DU et al., 2020).

Em 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi responsável por aprovar a comercialização e o uso de testes laboratoriais para COVID-19 no território nacional. De acordo com o órgão, no Brasil foram registrados 64 testes, destes, 15 são RT-PCR e 49 são testes rápidos, sendo 38 testes imunocromatográficos, seis por ELISA, dois imunoensaios por quimioluminescência (CLIA) e três por imunofluorescência (FIA) para a detecção e diferenciação de imunoglobulinas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020d).

#### **2.2.4.1 RT-PCR**

A Organização Mundial de Saúde considera a técnica de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase com ampliação em tempo real (RT-PCR), como diagnóstico padrão ouro para identificação do SARS-CoV-2, pois através dela é possível a identificação do RNA viral (LIPPI et al., 2020).

O teste pode ser executado utilizando amostras obtidas através de aspirado nasofaríngeo (ANF), swab nasal e oral, secreção respiratória como escarro, lavado traqueal ou broncoalveolar. É indicado que a coleta seja realizada entre o terceiro e o quinto dia do aparecimento dos sintomas e no máximo, até dez dias após o surgimento dos mesmos (CERQUEIRA et al., 2020). Caso as amostras sejam coletadas de forma precoce ou tardia, pode-se obter um resultado falso negativo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020d). É importante ressaltar que apesar de ser considerado a melhor técnica de detecção, um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção. Recomenda-se que o resultado seja analisado junto ao histórico do paciente e quadro clínico e epidemiológico, caso haja suspeita de alta probabilidade de infecção é indicado a repetição do exame utilizando uma nova amostra coletada (PAVÃO et al., 2020).

Wang e colaboradores (2020d) analisaram 1.070 amostras de 250 pacientes com SARS-CoV-2 utilizando o RT-PCR e observaram diferentes valores de sensibilidade para as amostras coletadas de lavado broncoalveolar (93%), escarro (72%), swab nasal (63%), swab de orofaringe (32%), fezes (29%), sangue (1%) e urina (0%). Estudo realizado por Xie e colaboradores (2020) com 167 pacientes, demonstrou que através da tomografia de tórax, 3% dos indivíduos apresentaram suspeita de COVID-19 e resultado de RT-PCR negativo. Após um intervalo médio de cinco a sete dias, todos os pacientes tiveram RT-PCR positivo.

A baixa carga viral observada, principalmente em pacientes assintomáticos, dificulta a detecção do vírus por RT-PCR e testes imunocromatográficos. Porém, a avaliação de anticorpos IgG e IgM pode ajudar na confirmação da doença (JIN et al., 2020; PADOAN et al., 2020).

#### **2.2.4.2 Sorologia**

Os testes sorológicos são utilizados para mensurar a quantidade de anticorpos produzidos pelo organismo em resposta ao patógeno, facilitando o rastreamento de contatos e a vigilância sorológica (PAVÃO et al., 2020). O diagnóstico da COVID-19 é realizado por meio da detecção de IgA, IgM, IgG ou Anticorpos Totais. Esses testes são divididos em testes rápidos e convencionais (FERREIRA et al., 2020; ROSÓN et al., 2020).

Os testes rápidos, baseiam-se na imunocromatografia para IgM e IgG, apresentam melhor desempenho com amostras de soro ou plasma, são de fácil execução, revelam o resultado entre dez e trinta minutos após sua realização e são indicados para amostras coletadas a partir do 10º dia após o início dos sinais e sintomas (DIAS et al., 2020). Os anticorpos começam a ser secretados a partir do sétimo dia de infecção, dessa forma, caso o exame seja realizado logo no início dos sinais e sintomas, a probabilidade de obter resultados falsos negativos aumenta (HOFFMAN et al., 2020).

Já os testes convencionais utilizam a metodologia por meio de técnicas como imunoensaios de fluxo lateral (LFIA), ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou imunoensaios quimioluminescentes (CLIA) (ROSÓN et al., 2020). Identificam anticorpos IgG, IgM, IgA e totais de forma qualitativa ou semi-quantitativa, sendo mais precisos e informativos do que os testes rápidos (FERREIRA et al., 2020).

Os testes sorológicos aprovados pela ANVISA apresentaram diferentes graus de sensibilidade e especificidade, em geral, a sensibilidade foi superior a 85% e a especificidade superior a 94% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020d). É importante ressaltar que uma baixa sensibilidade do teste pode apresentar resultados falsos-negativos e influenciar diretamente para que os indivíduos assintomáticos contribuam com a disseminação do vírus (ISER et al., 2020).

Costa e colaboradores (2020), avaliaram o desempenho de um imunoensaio cromatográfico para diagnosticar COVID-19 em 106 pacientes e trabalhadores da saúde de dois hospitais brasileiros. Dentre as amostras estudadas foram incluídos aqueles que apresentavam sinais e sintomas altamente sugestivos e com achados de tomografia computadorizada para a doença. Os resultados entre os RT-PCR positivos apresentaram diferenças de acordo com o tempo que a coleta foi realizada, sendo que 71% apresentaram resultados positivos nos testes rápidos e a sensibilidade foi de 71,1% para coletas realizadas antes do 14º dia, já para aquelas amostradas após o 14º dia, 95% foram positivos e a sensibilidade atingiu 94,9%. Já para os pacientes com RT-PCR negativo, 94% apresentaram imunoensaio cromatográfico positivo e a sensibilidade foi de 93,7%.

Assim, observa-se que os resultados positivos de testes sorológicos, analisados em conjunto com exames de imagem, quadro clínico e histórico do paciente, podem ser utilizados para fechar diagnóstico mesmo em casos de RT-PCR negativo (SANTOS et al., 2021).

## 2.3 VACINAS

O objetivo das vacinas é promover uma resposta imunológica humoral e celular, como propósito de evitar a infecção pelo SARS-CoV-2 ou que a doença apresente menor gravidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021g). No Brasil, em maio de 2021, três vacinas estavam aprovadas para uso, CoronaVac®, desenvolvida pela Sinovac Biotech (Instituto Butantan), Covishield®, desenvolvida pela Oxford/AstraZeneca (Fiocruz) e a Comirnaty®, da Pfizer/Biontech (Tabela 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021f).

O Instituto Butantan, junto com a farmacêutica chinesa Sinovac, estabeleceram acordo, para produção da vacina CoronaVac®, utilizando vírus inativado, que se mostrou eficaz, induzindo resposta imune no paciente de forma segura e tolerável, sem grandes efeitos adversos (SINOVAC, 2020; INSTITUTO BUTANTAN, 2020). A Covishield®, pertencente à indústria farmacêutica AstraZeneca em parceria com a Universidade de Oxford e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), é considerada segura e com capacidade de induzir resposta imunológica em humanos através da utilização de vetor viral sem replicação (ASTRAZENECA, 2020). A Comirnaty®, desenvolvida pelas empresas Pfizer e Biontech, apresenta uma resposta imune potente por meio da produção de anticorpos, citocinas e células T induzidas por uma nanopartícula lipídica (LNP) formulada com RNA mensageiro modificado com nucleosídeo do vírus (BIONTECH, 2020; SAHIN et al., 2020).

Além destas, também foram aprovadas para uso no Brasil a vacina Janssen e a Sputnik (Tabela 1). A vacina Janssen pertence ao grupo Johnson & Johnson e também utiliza da tecnologia de vetor viral, com o adenovírus tipo 26 (Ad26) que foi geneticamente modificado para não se replicar em humanos. É indicado uma única dose para a imunização, porém foi autorizado a dose de reforço com 2 meses após a primeira. (ALMEIDA et al., 2021; ANVISA, 2021). A vacina Sputnik que também induz resposta imune por meio de vetor viral não replicante, é indicado duas doses para a imunização. Não pode ser administrada em gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades. A importação foi autorizada por força da Lei 14.124/2021 e em decorrência, a qualidade, segurança e eficácia da vacina foram atestados através de registro concedido pela autoridade sanitária da Rússia (ANVISA, 2021; CREECH et al., 2020).

Tabela 1 – Vacinas disponíveis para uso no Brasil.

<b>Vacina</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Tipo</b>	<b>Antígeno</b>	<b>Doses</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Eficácia geral</b>	<b>Eficácia em casos severos</b>
CoronaVac®	Sinovac Biotec	Vírus inativado	SARS-CoV-2 Inativado	2	14 dias	50,38%	78%
Covis hield®	AstraZeneca	Vetor viral sem replicação	Adenovírus não replicante carregando a proteína spike	2	28 dias	70,42%	100%
Comirnaty®	Pfizer/BioNTech	mRNA	Nanopartícula lipídica que carrega o mRNA da proteína Spike	2	21 dias	95,00%	100%
Janssen	Johnson & Johnson	Vetor viral sem replicação	Adenovírus não replicante carregando a proteína spike	1	-	66,90%	84,40%
Sputnik	Instituto Gamaleya	Vetor viral sem replicação	Adenovírus não replicante carregando a proteína spike	2	21 dias	91,60%	100%

Fonte: Adaptado de CREECH et al., 2020 e ANVISA, 2021.

Além das mencionadas a cima, a OMS informou em maio de 2022 que outras 5 vacinas passaram por todas as etapas de testes e encontra-se disponíveis para administração em humanos. Em adição, existem vacinas contra as variantes do SARS-CoV-2 sendo produzidas, como é descrito no estudo de Chalkias e colaboradores (2022), onde avaliaram uma vacina bivalente de reforço contendo Ômicron.

A campanha nacional de vacinação contra a COVID-19 no Brasil teve início em 18 de janeiro de 2021 com as vacinas da Sinovac e AstraZeneca. O Ministério da Saúde elencou no PNO os grupos prioritários, uma vez que não tinham doses suficientes dos imunizantes para o atendimento simultâneo de toda população vacinável. Inicialmente foram incluídos profissionais de saúde, de serviços essenciais e pessoas que apresentavam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de quadros graves e de óbitos pela doença (PNO, 2022). No início da campanha, foram incluídas apenas gestantes com comorbidades e idade superior a 18 anos, já as grávidas que não apresentavam condição de saúde pré-existente, seriam incluídas somente nas próximas etapas. No entanto, com o aumento do número de óbitos maternos, em 26 de abril de 2021, o PNO incluiu todas as

gestantes e puérperas entre os grupos prioritários para imunização, junto às pessoas com comorbidades e idade entre 18 e 59 anos (GRAY et al., 2021).

Em março de 2021, alguns países da União Europeia suspenderam temporariamente a utilização da vacina Covishield® após registros de casos de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) associados à sua administração (SCULLY et al., 2021). No Brasil, a ANVISA manteve a recomendação e a continuação do uso desse imunizante perante os seus benefícios, porém após o registro de um caso de TTS em uma gestante no Estado do Rio de Janeiro, que resultou em óbito materno e fetal, associada a uma possível reação causada pela vacina, em 12 de maio de 2021, a agência optou pela interrupção do uso do imunizante para a administração em gestantes e puérperas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021h).

Com o objetivo de orientar gestantes e puérperas, a Nota Técnica nº1/2021 DAPES/SAPS/MS enfatiza a decisão junto ao médico e a liberdade de escolha individual para administração da vacina. Em relação as lactantes, foi orientado a necessidade da continuação da amamentação, ainda que na vigência da vacinação, assim como a doação de leite de mães vacinadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021g).

## **2.4 COVID-19 EM GESTANTES**

No início da pandemia, as informações divulgadas pela OMS a respeito dos riscos para mulheres grávidas e puérperas eram mais escassas e superficiais do que as disponíveis sobre a população de modo geral. Inicialmente, foram consideradas grupo de risco apenas gestantes de alto risco, no entanto, à medida que a pandemia avançou, países em desenvolvimento apontaram aumento considerável de mortalidade e morbidade materna grave (TAKEMOTO et al., 2020; NAKAMURA, et al., 2020). Hoje, no Brasil, todas as gestantes e puérperas são consideradas como grupo de risco (SILVA et al., 2021).

Mulheres grávidas são mais suscetíveis a doenças respiratórias uma vez que apresentam aumento na demanda de oxigênio e menor tolerância à hipoxemia (CASTRO et al., 2020). Dessa forma, apresentam maior probabilidade de apresentarem desfechos adversos, com internação em UTI, uso de ventilação mecânica e aumento de parto prematuro, uma vez que as alterações fisiológicas durante a gravidez, como também a diminuição da resposta imunológica do tipo Th1, para reduzir a rejeição ao feto, aumentam a probabilidade do desenvolvimento de formas graves da COVID-19

(CHMIELEWSKA et al., 2021; MARCHAND et al., 2022). Em uma revisão sistemática realizado por Akhtar e colaboradores (2020) com 156 grávidas diagnosticadas com SARS-CoV-2, foi observado que as complicações maternas/fetais mais comuns incluíram sofrimento intrauterino/fetal (14%) e ruptura prematura de membranas (RPM) (8%).

Dados do Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr Covid-19) evidenciaram que aproximadamente 10,5 gestantes e puérperas morreram por semana em 2020, chegando a um total de 453 óbitos até a 43ª semana epidemiológica. Em 2021, a média de óbitos por semana foi de 25,8, com um total de 362 óbitos até a 14ª semana epidemiológica, reforçando assim a necessidade de intensificar a atenção com esse grupo (FRANCISCO et al., 2022). De acordo com fatores sociodemográficos, de 1.041 gestantes brasileiras que foram a óbito com COVID-19, 541 apresentaram faixa etária de 30 a 39 anos, seguida por 326 entre 20 a 29 anos. A cor mais frequente foi a parda com 477 e mais da metade das gestantes (575) estavam no 3º trimestre de gestação (BRASIL, 2021).

Um estudo realizado por Barbosa-Filho e colaboradores (2022) com 828 gestantes e puérperas residentes no estado do Amazonas, diagnosticadas com SRAG decorrente da infecção por SARS-CoV-2, foi observado que as manifestações clínicas mais frequentes foram tosse (76,7%), desconforto respiratório (72,4%), febre (70,1%) e dispnéia (69,8%). Entre as comorbidades mais prevalentes estavam a asma (12,4%), doença cardiovascular crônica (11,5%), diabetes mellitus (9,3%) e obesidade (6,8%). Resultados semelhantes foram observados por Godoi e colaboradores (2021) analisando 227 grávidas em diferentes períodos gestacionais e puérperas com diagnóstico por SRAG causada por COVID-19 no estado de Minas Gerais. Nesse estudo, foi verificado que as manifestações clínicas mais frequentes foram tosse (76,1%), febre (63,9%) e dispnéia (58,4%) e entre as comorbidades destacam-se doença cardiovascular crônica (17,5%), diabetes mellitus (16,1%) e obesidade (14,1%).

As alterações laboratoriais mais observadas nesse grupo são redução dos níveis de hemoglobina, hematócrito e plaqueta, diminuição do tempo de atividade de protrombina (TAP), aumento da contagem total de leucócitos com presença de neutrofilia e elevação dos níveis de PCR, D-dímero e fibrinogênio (ALBUQUERQUE et al., 2021). Eventos trombóticos também precisam ser considerados, uma vez que a gestação pode ocasionar aumento dos níveis de PAI-1, PAI-2 e dos fatores de coagulação (VII, VIII, IX,

X e XII) além da redução dos níveis de Antitrombina III e proteína S (CORREALE et al., 2021).

Os fatores de risco identificados para a população geral, como a existência de comorbidades prévias, também são fatores de gravidade para gestantes. Assim, percebe-se a necessidade de pesquisas que avaliem o efeito de infecções assintomáticas, leves, moderadas e graves na ocorrência de aborto espontâneo, restrição de crescimento intrauterino, anomalias congênitas, assim como efeitos em longo prazo na saúde da criança (VOUSDEN et al., 2021).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Pesquisas publicadas no início da pandemia com gestantes e puérperas em relação a infecção pelo SARS-CoV-2 não consideravam que esse grupo poderia apresentar risco e grandes possibilidades de desenvolverem formas graves da doença com complicações obstétricas, evoluindo com hospitalizações e óbitos materno e fetal (ASTRAZENECA, 2021). Mulheres grávidas merecem atenção especial por também apresentarem vulnerabilidade para o desenvolvimento de comorbidades, o que pode potencializar o risco de óbitos pela COVID-19.

Ao fazer uma comparação entre os anos de 2020 e 2021, é possível observar que a mortalidade materna aumentou em 283%, contra 105% de aumento para a população em geral. Esses dados reforçam os achados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças quanto as gestantes constituírem o grupo de maior risco para complicações e óbito decorrente da COVID-19 (OOBR COVID-19, 2021). Assim, observa-se a necessidade da realização de pesquisas que acompanhem a ocorrência de casos de Covid-19 em gestantes, para o acompanhamento das altas taxas de mortalidades desse grupo.

Diante desse contexto e frente a necessidade de informações precisas sobre a atuação viral no organismo materno, justifica-se a relevância do presente estudo para evidenciar a efetividade das vacinas em gestantes com SRAG no Brasil, com o objetivo de produzir resultados que auxiliem na redução dos casos graves, nas taxas de hospitalização em UTI e mortalidade materna. Assim como poderá servir de base para novas pesquisas.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

- Avaliar a efetividade das vacinas em gestantes diagnosticadas com síndrome respiratória aguda grave pela COVID-19 no Brasil.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas de gestantes com SRAG pela COVID-19;
- Avaliar a sobrevida de gestantes vacinadas com SRAG pela COVID-19;
- Calcular a densidade de óbitos por COVID-19 grave entre gestantes hospitalizadas no Brasil, por região e trimestre do ano de 2021.

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Aspectos Éticos**

O presente estudo utilizou a base de dados da Síndrome Respiratória Aguda Grave do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). O mesmo não disponibiliza o nome dos participantes registrados ou qualquer outra possibilidade de identificação individual, de forma a garantir o anonimato.

Assim, por se tratar de pesquisa com banco de dados de acesso público, não foi necessário encaminhamento para apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa, conforme assegura a preservação dos aspectos éticos, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510, de 7 de abril de 2016, parágrafo único, que apresenta que não serão registradas nem avaliadas pelo sistema Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP), no item II, pesquisa que utilize informações de acesso público, nos termos da Lei no 12.527, de 18 de novembro de 2011.

### **5.2 Modelo de estudo**

Trata-se de uma coorte retrospectiva de base populacional, para a determinação da efetividade das vacinas contra COVID-19 entre gestantes hospitalizadas com síndrome respiratória aguda grave.

### **5.3 População de estudo**

A população do estudo foi composta por pacientes grávidas atendidas nos serviços de saúde das redes públicas e privadas do Brasil, com diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave registradas na base de dados SIVEP-Gripe.

### **5.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão utilizados, foram: mulheres grávidas com idade a cima de 10 anos com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR e antígeno; exclusão de infecção por influenza por resultados de RT-PCR ou antígeno negativos; disponibilidade do desfecho, recuperação ou óbito, e status vacinal.

Foram excluídas as pacientes que não apresentaram registro com desfecho primário desconhecido ou não atribuído (óbito) e as que apresentavam informações ignoradas sobre a condição gestacional.

## **5.5 Coleta de dados**

O estudo foi realizado com base em todos os casos de COVID-19 em gestantes hospitalizadas no Brasil, registradas no Banco de Dados da Síndrome Respiratória Aguda Grave do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe).

O SIVEP-Gripe é um banco de dados de domínio público nacional, estabelecido pelo Ministério da Saúde para monitorar infecções respiratórias agudas graves e dados sobre circulação viral e infecções respiratórias no Brasil. A base de dados registra as informações demográficas, clínicas, epidemiológicas, laboratoriais, etiológicos, além das notificações de admissão hospitalares, internação e evolução da doença (recuperação ou óbito) de hospitais públicos e privados.

A coleta dos dados, de todas as regiões do país, foi realizada entre o período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2021.

## **5.6 Extração e Modelagem dos Dados**

Tendo em vista os critérios de elegibilidade foram baixados da base original SIVEP-Gripe informações sobre (1) a idade, (2) sexo; (3) região geográfica (norte, nordeste, sudeste, sul e centro-oeste), (4) cidade, (5) trimestre do ano (6) comorbidades aqui consideradas como asma, pneumopatias (outras que não asma), doenças cardíacas, doenças hematológicas, doença renal crônica, doenças neurológicas, síndrome de down, obesidade, (7) condição gestacional, (8) estado puerperal, (9) condição imunitária (imunodeprimidos ou não), (10) UTI, (11) uso de suporte ventilatório, (11) tempo até o desfecho morte ou alta, (12) estado de imunização para Covid-19, (13) Fabricante de Vacinas.

## **5.7 Análise Estatística**

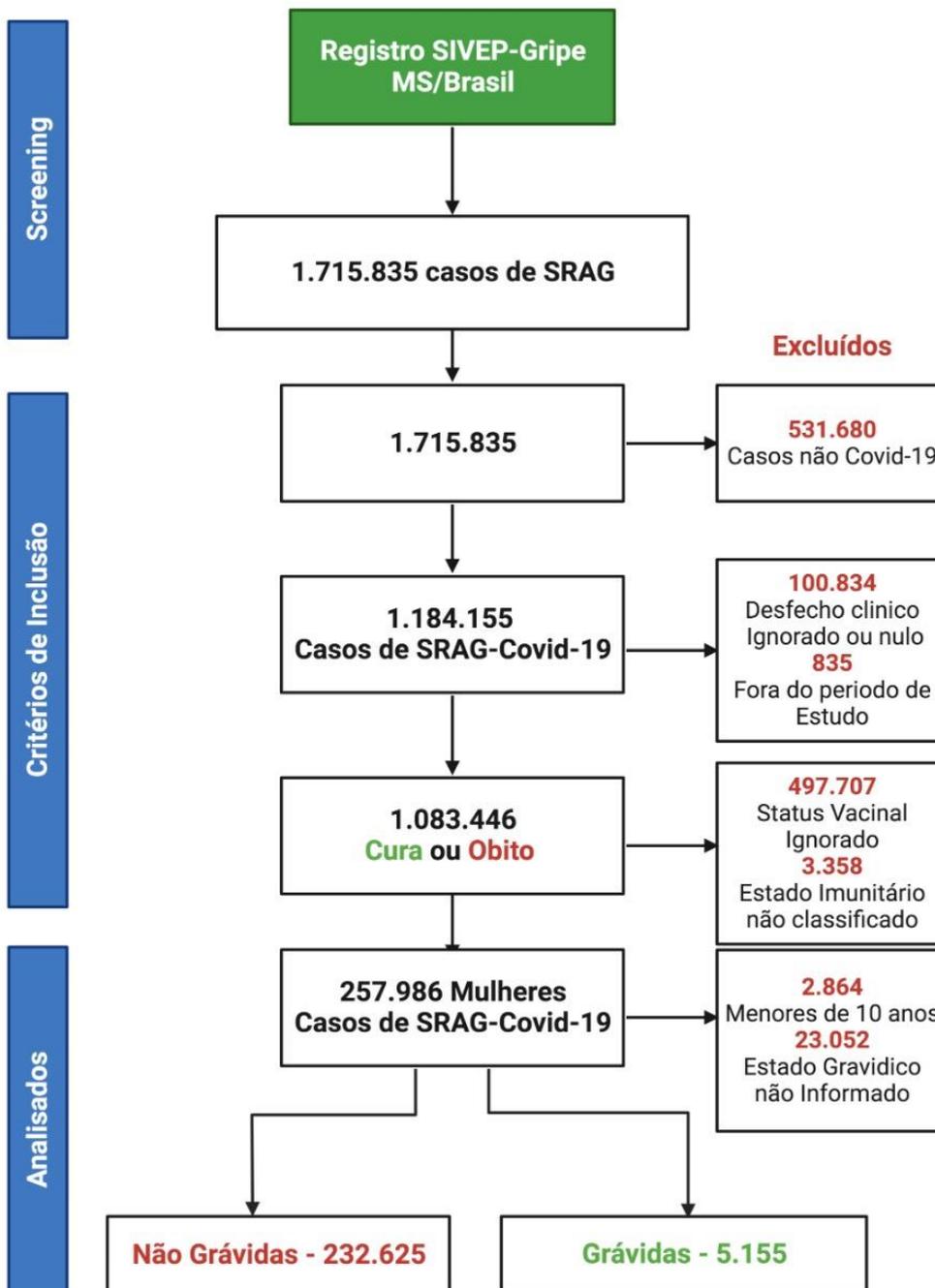
Para análise de sobrevivência foi considerado o tempo entre o primeiro sintoma e o desfecho primário óbito ou alta em dias. Foi aplicada Regressão de Cox (Cox Proportional Hazards Regression) com variância robusta. A Densidade de Incidência (Incidence Rate

Ratio – IRR) de Óbitos foi calculada por Regressão Multivariada de Poisson com variância robusta. Em todas as análises de regressão multivariada, foi aplicado ajuste para as covariáveis idade (contínua), sexo (feminino), comorbidades (sim ou não), imunodeprimido (sim ou não), imunizado (sim ou não). Todas as análises foram realizadas no Software STATA 15 (Stata Corp, USA).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 População do estudo

Um total de 237.780 pacientes foram analisadas e divididas em dois grupos: não gestantes (n = 232.625) e gestantes (n = 5.155) (Figura 1).



**Figura 3.** Fluxograma da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

## 6.2 Características clínicas e demográficas da população do estudo

Dados obtidos no SIVEP-Gripe entre 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2021, apontaram que o Brasil registrou um total de 237.780 mulheres com COVID-19 grave, com diagnóstico confirmado por RT-PCR e antígeno. Destas, 232.625 eram não gestantes e 5.155 gestantes. A Tabela 2 descreve as características demográficas e clínicas das pacientes incluídas.

**Tabela 2.** Características clínicas e demográficas de 237.780 mulheres com COVID-19 grave analisadas para o ano 2021 no Brasil.

Características Clínicas	Mulheres não gestantes (N = 232.625)	Mulheres gestantes (N = 5.155)	Valor p
Idade*	58,81 ± 17,18	30,52 ± 7,71	<0,000
< 18 anos	1.070 (0,46%)	157 (3,10%)	
18 a 29 anos	9.667 (4,16%)	2.238 (43,4%)	
30 a 39 anos	22.785 (9,8%)	2.243 (43,5%)	<0,000
40 a 49 anos	36.581 (15,7%)	413 (8,01%)	
50 a 59 anos	50.128 (21,6%)	94 (1,82%)	
> 60 anos	112.394 (48,3%)	10 (0,20%)	
Comorbidades**	114.103 (49,10%)	798 (15,48%)	<0,000
Asma	7.288 (3,13%)	156 (3,03%)	0,663
Diabetes	56.218 (24,2%)	367 (7,12%)	<0,000
Hepatopatias	1.333 (0,60%)	10 (0,20%)	0,006
Doenças Neurológicas	7.755 (3,33%)	28 (0,54%)	<0,000
Doenças Hematológicas	1.380 (0,59%)	17 (0,33%)	0,014
Cardiopatias	79.191 (34,0%)	299 (5,80%)	<0,000
Outras pneumopatias	6.375 (2,74%)	33 (0,64%)	<0,000
Síndrome de Down	724 (0,31%)	3 (0,06%)	0,001
Obesidade	29.141 (12,5%)	389 (7,55%)	<0,000
Imunodepressão	4.689 (2,02%)	40 (0,78%)	<0,000
Puérperas	NA	1.210 (19,01%)	-
UTI	77.567 (36,54%)	1.545 (32,23%)	<0,000
Ventilação não-Invasiva	133.306 (62,88%)	2.121 (44,66%)	<0,000
Ventilação Mecânica	46.804 (22,08%)	736 (15,50%)	<0,000
Vacinadas	89.273 (38,38%)	987 (19,2%)	<0,000
Óbitos	80.276 (34,51%)	614 (11,91%)	<0,000

\*Teste T-Student, \*\*Teste Qui-quadrado para dados categóricos.

A idade média das mulheres não gestantes no momento da admissão hospitalar foi de 58,81 ± 17,18 e a faixa etária mais prevalente foi a maior que 50 anos (69,9%), já as grávidas a idade média foi de 30,52 ± 7,71 e com predomínio da faixa etária entre 18 e 39 anos (86,9%), sendo possível constatar que o primeiro grupo se constituiu majoritariamente por pacientes com idade mais avançada.

Em relação as comorbidades, 118.522 pacientes não gestantes e 4.357 gestantes, não apresentaram comorbidades. Entre as mais frequentes, tanto no grupo das não grávidas quanto das grávidas, foram obesidade (29.141; 12,5% vs. 389; 7,55%),

cardiopatas (79.191; 34,0% vs. 299; 5,80%), diabetes (56.218; 24,2% vs. 367; 7,12%), asma (7.288; 3,13% vs. 156; 3,03%) e outras pneumopatias (6.375; 2,74% vs. 33; 0,64%). A imunodepressão foi observada em 4.729 pacientes. Entre estas, 4.689 (2,02%) eram não gestantes e 40 (0,78%) puérperas.

Um total de 79.112 pacientes foram admitidas em UTI. Destas, 77.567 (36,54%) eram mulheres não grávidas e 1.545 (32,23%) eram mulheres grávidas. O suporte ventilatório mecânico foi utilizado em 47.560 pacientes internadas em UTI, sendo que destas 46.804 (22,08%) eram de pacientes não gestantes e 736 (15,50%) gestantes. Já a ventilação não-invasiva foi utilizada por 135.427 pacientes de ambos os grupos, não gestantes 133.306 (62,88%) e gestantes 2.121 (44,66%).

Ao avaliar a cobertura vacinal contra a COVID-19, foi observado que entre as mulheres não gestantes 89.273 (38,38%) foram imunizadas e entre as gestantes 987 (19,2%). Entre o número de casos finalizados, ou seja, aqueles com desfecho de cura ou óbito, 80.890 foram a óbito. Destes, 80.276 (34,51%) eram não gestantes e 614 (12%) gestantes.

### 6.3 Sobrevida de gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave

Para a análise inicial da sobrevida, as pacientes com COVID-19 grave hospitalizadas foram divididas em dois grupos, não gestantes e gestantes, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão e vacinação (Tabela 3).

**Tabela 3.** Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão e vacinação. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).

Variáveis	Não Gestantes			Gestantes		
	HR	IC 95%	Valor-p	HR	IC 95%	Valor p
Idade	1,03	1,02 – 1,04	<0,000	1,02	1,00 – 1,03	<0,000
Comorbidades	1,24	1,23 – 1,26	<0,000	1,18	0,97 – 1,42	0,092
Imunodepressão	1,42	1,37 – 1,48	<0,000	2,15	0,97 – 4,77	0,058
Vacinação	0,79	0,78 – 0,81	<0,000	0,42	0,32 – 0,57	<0,000

Entre as mulheres não gestantes, a imunodepressão apresentou maior razão de risco para a sobrevida (HR 1,42; IC 95% 1,37 – 1,48;  $p = < 0,000$ ), seguido da confirmação de uma ou mais comorbidades (HR 1,24; IC 95% 1,23 – 1,26;  $p = < 0,000$ ) e do fator idade (HR 1,03; IC 95% 1,02 – 1,04;  $p = < 0,000$ ). O impacto da vacinação na sobrevida pode ser verificado pela razão de risco mais baixa (HR 0,79; IC 95% 0,78 – 0,81;  $p = < 0,000$ ).

No grupo das gestantes, a comorbidade (HR 1,18; IC 95% 0,97 – 1,42;  $p = 0,092$ ) e a imunodepressão (HR 2,15; IC 95% 0,97 – 4,77;  $p = 0,058$ ) não apresentaram resultados conclusivos. Já a idade apresentou risco para a sobrevida (HR 1,02; IC 95% 1,00 – 1,03;  $< 0,000$ ) semelhante ao constatado no grupo das não gestantes. No entanto, o impacto da vacinação na sobrevida das gestantes apresentou o valor de razão de risco mais baixo entre os grupos estudados (HR 0,42; IC 95% 0,32 – 0,57;  $< 0,000$ ).

A razão de risco para a sobrevida de gestantes e não gestantes que apresentavam ou não comorbidades, utilizando as variáveis não vacinadas, vacinadas, imunodeprimidas não vacinadas e imunodeprimidas vacinadas estão expressos na Tabela 4.

**Tabela 4.** Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave, utilizando as variáveis sem comorbidades e com comorbidades associadas as covariáveis não vacinadas, vacinadas, imunodeprimidas não vacinadas e imunodeprimidas vacinadas. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).

Variáveis <sup>1</sup>	Não Gestantes			Gestantes		
	HR <sup>2</sup>	IC 95%	Valor-p	HR	IC 95%	Valor p
<b>Sem comorbidades<sup>3</sup></b>						
Não Vacinadas <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-
Vacinadas	0,76	0,75 – 0,78	<0,000	0,33	0,22 – 0,49	<0,000
Imunodeprimidas Não Vacinadas	1,76	1,61 – 1,93	<0,000	2,11	0,62 – 7,18	0,230
Imunodeprimidas Vacinadas	1,55	1,39 – 1,74	<0,000	1,96	0,22 – 17,2	0,540
<b>Com comorbidades<sup>3</sup></b>						
Não Vacinadas	1,23	1,21 – 1,25	<0,000	1,09	0,89 – 1,34	0,392
Vacinadas	1,00	0,98 – 1,02	0,789	0,76	0,47 – 1,24	0,280
Imunodeprimidas Não Vacinadas	1,58	1,46 – 1,71	<0,000	2,58	0,57 – 11,7	0,216
Imunodeprimidas Vacinadas	1,21	1,12 – 1,31	<0,000	0,67	0,14 – 3,18	0,619

<sup>1</sup>Todos os resultados foram ajustados por idade, <sup>2</sup>Hazard Ratio (HR) e Intervalo de Confiança 95% (IC), <sup>3</sup>HR foi definido por interação fatorial entre estado vacinal, comorbidades e estado imunitário, <sup>4</sup>Grupo referência, valores não calculados.

As mulheres sem comorbidades apresentaram maior razão de risco para a sobrevida entre as não gestantes imunodeprimidas não vacinadas (HR 1,76; IC 95% 1,61 – 1,93;  $p = < 0,000$ ) e imunodeprimidas vacinadas (HR 1,55; IC 95% 1,39 – 1,74;  $p = < 0,000$ ). E valores HR mais baixos para as mulheres vacinadas não gestantes (HR 0,76; IC 95% 0,75 – 0,78;  $p = < 0,000$ ) e gestantes (HR 0,33; IC 95% 0,22 – 0,49;  $p = < 0,000$ ). Entre as gestantes sem comorbidades imunodeprimidas vacinadas (HR 1,96; IC 95% 0,22 – 17,2;  $p = 0,541$ ) e não vacinadas (HR 2,11; IC 95% 0,62 – 7,18;  $p = 0,230$ ) não houve significância estatística.

No grupo das mulheres não gestantes com comorbidades, a maior razão de risco para a sobrevida foi constatada entre as imunodeprimidas não vacinadas (HR 1,58; IC 95% 1,46 – 1,71;  $p = < 0,000$ ) e nas sem imunodepressão não vacinadas (HR 1,23; IC 95% 1,21 – 1,25;  $p = < 0,000$ ). O valor HR para as não gestantes imunodeprimidas vacinadas foi o mais baixo constatado (HR 1,21; IC 95% 1,12 – 1,31;  $p = < 0,000$ ). Já

entre as gestantes com comorbidades, todas as variáveis analisadas não apresentaram resultados conclusivos.

Os resultados da análise da razão de risco para gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão, não vacinadas e vacinadas por regressão multivariada de Cox está apresentados na Tabela 5.

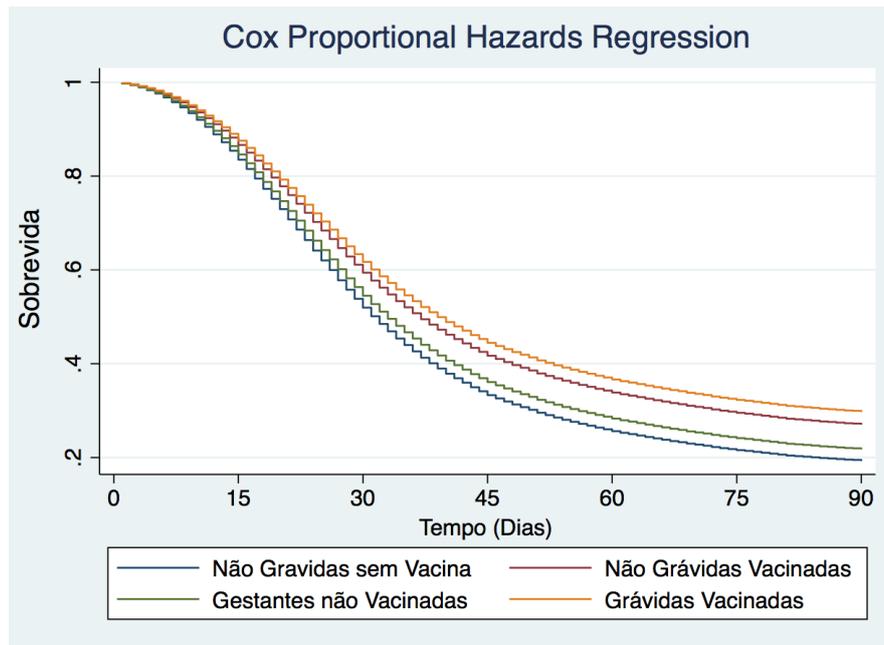
**Tabela 5.** Razão de risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão, não vacinadas e vacinadas. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Idade	1,02	1,02 – 1,03	<0,000
Comorbidades	1,24	1,22 – 1,26	<0,000
Imunodepressão	1,39	1,33 – 1,45	<0,000
Não vacinadas	0,92	0,85 – 1,01	0,055
Vacinadas <sup>1</sup>	0,79	0,78 – 0,81	<0,000

<sup>1</sup> ajustados para idade, comorbidades e estado imunitário.

A razão de risco (HR) para COVID-19 foram mais impactantes entre as gestantes que apresentaram imunodepressão (HR 1,39; IC 95% 1,33 – 1,45;  $p = < 0,000$ ), que apresentaram uma ou mais comorbidades (HR 1,24; IC 95% 1,22 – 1,26;  $p = < 0,000$ ) e relativos à idade (HR 1,02; IC 95% 1,02 – 1,03;  $p = < 0,000$ ). Entre os grupos que apresentaram menores HR estão as não vacinadas (HR 0,92; IC 95% 0,85 – 1,01;  $p = 0,055$ ) e as vacinadas (HR 0,79; IC 95% 0,78 – 0,81;  $p = < 0,000$ ).

A curva de sobrevida ajustada pela regressão multivariada de Cox da efetividade da imunização para COVID-19 grave em mulheres hospitalizadas é apresentada na Figura 4. As mulheres vacinadas apresentaram melhor sobrevida do que as não vacinadas, e dentre essas últimas, as gestantes apresentaram os melhores resultados.



**Figura 4.** Efetividade da imunização na sobrevida de mulheres gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave – curva de sobrevida ajustada, Cox proportional hazards.

A análise da regressão multivariada de Cox foi repetida para todas as variáveis, excluindo as gestantes com idade igual ou superior a 60 anos (Tabela 6). Os resultados mantiveram razões de risco com a mesma ordem de impacto nas variáveis analisadas: imunodepressão (HR 1,53; IC 95% 1,44 – 1,63;  $p < 0,000$ ), comorbidades (HR 1,48; IC 95% 1,44 – 1,52;  $p < 0,000$ ), idade (HR 1,01; IC 95% 1,00 – 1,16;  $p < 0,000$ ), não vacinadas (HR 0,82; IC 95% 0,75 – 0,89;  $p < 0,000$ ) e vacinadas (HR 0,34; IC 95% 0,26 – 0,45;  $p < 0,000$ ).

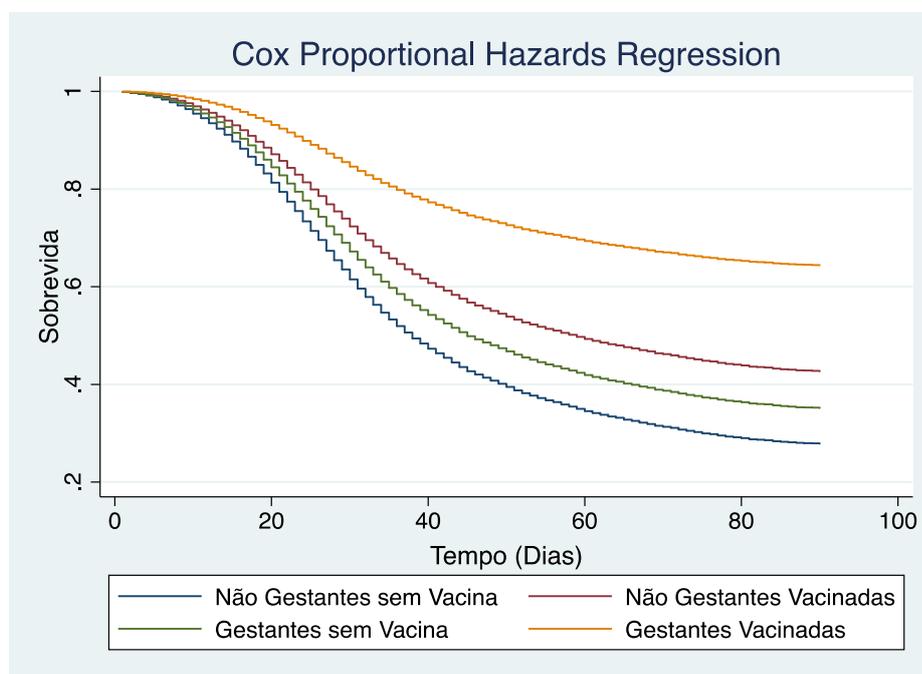
**Tabela 6.** Razão de Risco (HR) para o óbito em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave com menos de 60 anos de idade, utilizando as variáveis idade, comorbidades, imunodepressão, não vacinadas e vacinadas. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Cox (Cox proportional hazards).

	HR	IC 95%	Valor $p$
Idade	1,01	1,00 – 1,16	<0,000
Comorbidades	1,48	1,44 – 1,52	<0,000
Imunodepressão	1,53	1,44 – 1,63	<0,000
Não vacinadas	0,82	0,75 – 0,89	<0,000
Vacinadas <sup>1</sup>	0,34	0,26 – 0,45	<0,000

<sup>1</sup> ajustados para idade, comorbidades e estado imunitário.

A curva de sobrevida ajustada pela regressão multivariada de Cox da efetividade da imunização para COVID-19 grave em mulheres hospitalizadas com idade inferior a 60 anos é apresentada na Figura 5. A representação gráfica apresenta a mesma ordem de impacto da razão de risco para a sobrevida das pacientes analisadas incluindo aquelas

com 60 anos ou mais. No entanto, todas as variáveis analisadas apresentaram progressão mais lenta para o óbito.



**Figura 5.** Efetividade da imunização na sobrevivência de gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave com menos de 60 anos de idade – Curva de sobrevivência ajustada, cox proporcional hazards.

#### 6.4 Densidade de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil por região e trimestre do ano.

Os resultados da razão da taxa de incidência (Incidence Rate Ratio - IRR) da densidade de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave por região do Brasil estão apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7.** Densidade de incidência de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil por região política. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Poisson.

Região	Não gestantes graves	Não gestantes vacinadas	Gestantes graves	Gestantes vacinadas	Óbitos em gestantes - Vacinação		Total óbitos gestantes	IRR <sup>1</sup> (IC95%)	IC95%	Valor p
					Não	Sim				
Norte	11.308	2.588	449	58	63	0	63	-	-	-
Nordeste	25.723	10.196	764	137	97	10	107	0,35	0,20 – 0,64	<0,000
CentroO	23.192	7.973	779	146	62	5	67	0,21	0,10 – 0,50	<0,000
Sudeste	120.947	48.557	2.130	422	247	27	274	0,34	0,24 – 0,50	<0,000
Sul	51.455	19.959	1.033	224	94	9	103	0,29	0,15 – 0,56	<0,000
Brasil	232.625	89.273	5.155	987	563	51	614	0,30	0,23 – 0,39	<0,000

<sup>1</sup>Incidence Rate Ratio (IRR) ajustado para idade, comorbidades e estado imunitário.

Entre as 614 gestantes que foram a óbito, um total de 51 haviam sido vacinadas e 563 não passaram pelo processo de imunização. Na análise por regiões, o Sudeste apresentou o maior número de óbitos, com 274, e o Norte, o menor com 63. O mesmo foi observado entre os óbitos das gestantes vacinadas, o Sudeste com o maior quantitativo, 27, e no outro extremo se encontrou a região Norte, não registrando óbitos no período analisado.

A IRR da densidade de óbitos para o Brasil ficou em 0,30. Na análise da IRR da densidade de óbitos, a região que apresentou menor proteção vacinal para o grupo das gestantes foi o Nordeste (IRR 0,35; IC 95% 0,20 – 0,64;  $p = < 0,000$ ), seguida por Sudeste (IRR 0,34; IC 95% 0,24 – 0,50;  $p = < 0,000$ ), Sul (IRR 0,29; IC 95% 0,15 – 0,56;  $p = < 0,000$ ) e Centro-Oeste (IRR 0,21; IC 95% 0,10 – 0,50;  $p = < 0,000$ ). Para a região Norte, entre as gestantes que haviam sido imunizadas, a densidade de óbito apresentou valor menor que 0,0000000 uma vez que não ocorreram óbitos entre essas pacientes.

Os resultados da IRR da densidade de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave por trimestre do Brasil estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Razão da taxa de incidência (IRR) da densidade de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil por trimestre do ano. Análise realizada a partir da regressão multivariada de Poisson.

<b>Trimestre</b>	<b>IRR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
1º	0,06	0,01 – 0,43	<0,000
2º	0,83	0,32 – 0,68	<0,000
3º	0,38	0,23 – 0,58	<0,000
4º	0,19	0,10 – 0,41	<0,000
<b>Todos</b>	<b>0,30</b>	<b>0,23 – 0,39</b>	<b>&lt;0,000</b>

Os resultados da análise da IRR da densidade de óbitos por trimestre do ano de 2021, demonstrou que a menor proteção vacinal para o grupo das gestantes ocorreu no 2º (IRR 0,83; IC 95% 0,32 – 0,68;  $p = < 0,000$ ), valor esse maior que o dobro do 3º trimestre (IRR 0,38; IC 95% 0,23 – 0,58;  $p = < 0,000$ ), o qual foi o segundo com menor proteção, seguido pelo 4º (IRR 0,19; IC 95% 0,10 – 0,41;  $p = < 0,000$ ) e com maior proteção o primeiro trimestre do ano (IRR 0,06; IC 95% 0,01 – 0,43;  $p = < 0,000$ ).

## 7 DISCUSSÃO

Este estudo de coorte retrospectivo avaliou uma amostra de 5.155 gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave confirmada laboratorialmente, permitindo uma análise abrangente das características clínicas e epidemiológicas, além fatores de risco associados a efetividade da vacina em gestantes com SRAG por COVID-19 em todas as regiões brasileiras.

As análises foram baseadas apenas em gestantes hospitalizadas, que podem representar a extremidade mais grave do espectro da doença. Os dados foram obtidos de um sistema de informações de vigilância e, portanto, representam apenas mulheres que conseguiram acesso ao sistema de saúde. Desta forma, neste trabalho foi observado que a vacinação para COVI-19 grave aumentou a sobrevida de mulheres grávidas e não grávidas. Não avaliamos a mortalidade por COVID-19 grave em mulheres grávidas e não grávidas não vacinadas no Brasil.

Lokken e colaboradores (2021) demonstraram que a taxa de mortalidade por COVID-19 em gestantes é significamente maior quando comparada à taxa de mortalidade pela doença em indivíduos com idade semelhante. Tais resultados vão de encontro com os observados em nosso estudo, uma vez que evidenciamos que a mortalidade em gestante é menor do que em não gestantes. Possivelmente, isso pode estar acontecendo pelo fato da nossa base de dados existir um número maior de mulheres não grávidas, com uma faixa etária maior e com mais comorbidades.

Nosso estudo constatou que os fatores de gravidade que mais impactaram a sobrevida de gestantes hospitalizadas com COVID-19 por SRAG foram em ordem de razão de risco a imunodepressão, a presença de uma ou mais comorbidades e a idade. Por outro lado, as gestantes vacinadas apresentaram melhores indicadores de sobrevida, apresentando razão de risco ainda mais baixa quando excluídas as gestantes acima de 60 anos da análise.

Na curva de sobrevida ajustada, todas as variáveis apresentaram progressão mais lenta para o óbito, com ênfase para o grupo das gestantes vacinadas que apresentaram índices de sobrevida próximo do dobro (~70% vs ~35%) e a menor sobrevida ficou entre as não gestantes não vacinadas. Dessa forma, observa-se que a sobrevida das mulheres grávidas continua sendo maior, mesmo excluindo as mulheres grávidas e não grávidas com mais de 60 anos das análises.

Essa menor sobrevida observada para as não gestantes não imunizadas, pode ser decorrente da discrepância de características clínicas e demográficas de ter uma população com idade mais avançada e com mais comorbidades. Podemos concluir também que ambos os resultados evidenciados por nosso estudo, comprovaram que pacientes gestantes com COVID-19 grave hospitalizadas apresentam maior sobrevida quando imunizadas.

Resultados semelhantes foram observados por Paganoti e colaboradores (2022), que avaliaram se a vacinação reduziu a gravidade da infecção por COVID-19 grave em 2.284 gestantes e puérperas hospitalizadas no Brasil, no período de 2 de maio a 27 de novembro de 2021. O estudo evidenciou que as gestantes não vacinadas apresentaram maior percentual de internações em UTI e de suporte ventilatório invasivo quando comparadas as vacinadas (37,4% vs 23,5% e 18,8% vs 4,8%, respectivamente).

A taxa de letalidade (11,9%) para gestantes com SRAG por COVID-19 encontrada em nosso estudo de coorte foi semelhante a obtida no Brasil no período de fevereiro de 2020 a setembro de 2021 (12,3%) apresentada por Siqueira e colaboradores (2022). Países desenvolvidos, com serviços de assistência obstétrica bem estruturados e suprimentos suficientes para UTI materna tendem a apresentar as menores taxas de mortalidade (LOPES et al., 2021), como as verificadas, no período anterior ao início da vacinação, na França (0,2%), entre 1º março e 14 de abril de 2020 (KAYEM et al., 2020), e nos EUA (0,7%), entre 1º de março e 22 de agosto de 2020 (DELAHOY et al., 2020).

Quando considerada o número de óbitos em gestantes vacinadas em nosso estudo, a taxa de letalidade foi de apenas 0,99%. A Razão da taxa de incidência (IRR) da densidade de óbitos em gestantes vacinadas hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil variou de 0.21, para o Centro-oeste, a 0.35, para o Nordeste. Siqueira e colaboradores (2022), verificaram em seu estudo que a maior taxa de mortalidade foi encontrada entre as gestantes hospitalizadas da região Norte (15%), região com os menores indicadores socioeconômicos e de infraestrutura. No entanto, considerando apenas as gestantes vacinadas, nossos dados evidenciam que a região não apresentou óbitos para esse grupo, sendo a com menor taxa de letalidade.

As taxas de mortalidade por COVID-19 na população gestante, variam de acordo com os diferentes países, regiões e momentos apresentados durante a pandemia, tendo em vista as dinâmicas das variantes do vírus, estado vacinal da população e capacidade de suporte do sistema de saúde.

Nossos resultados de IRR da densidade de óbitos por trimestre do ano de 2021, demonstrou que a maior proteção vacinal para o grupo das gestantes ocorreu no primeiro trimestre do ano e a menor proteção vacinal ocorreu no trimestre seguinte. Nos dois trimestres finais do ano a razão da taxa de incidência da densidade de óbitos reduziu para 0,38 e posteriormente para 0,19.

Essa maior proteção no primeiro semestre pode ser decorrente da variante que circulava no início de 2021 quando a vacina CoronaVac® começou a ser aplicada. Como se tratava de uma variante muito sensível a vacina, mesmo com poucas grávidas vacinadas, elas morriam menos, uma vez que os anticorpos neutralizantes protegiam mais. No entanto, na medida que outras variantes foram sendo detectadas no Brasil, a vacina perdeu um pouco a eficácia. Nossos dados também podem indicar queda da densidade de óbitos como consequência do aumento da cobertura vacinal que passou a ser mais intensificada próximo do final do segundo trimestre, maio de 2021.

Os resultados de SRAG por COVID-19 na população gestante, são decorrentes não só da relação com as alterações fisiológicas e anatômicas decorrentes do ciclo gravídico nos sistemas cardiorrespiratório, vascular, imunológico e de coagulação que deixam as gestantes mais propensas a desenvolverem doenças respiratórias, mas também dos determinantes sociais de saúde que desempenham importante papel em relação aos desfechos (NAKAMARU-PEREIRA et al., 2020; PRASANNAN et al., 2021; TAKEMATO et al., 2020b).

As gestantes e puérperas, embora consideradas como grupo de risco, enfrentaram dificuldades no acesso aos serviços de assistência à saúde da mulher, principalmente no que concerne a assistência pré-natal, prejudicados pelo atendimento emergencial voltado primordialmente ao tratamento da COVID-19 (SOUZA e AMORIM, 2021).

Siqueira e colaboradores (2021), realizaram uma análise sobre os determinantes sociais da saúde e riscos de mortalidade na população obstétrica brasileira e evidenciaram que as maiores taxas de incidência e óbitos maternos por COVID-19 ocorreram nos municípios com menor recursos de saúde e maior desigualdade socioeconômica.

As comorbidades foram mais prevalentes no grupo das mulheres não grávidas do que nas grávidas. Certamente essa diferença de perfil epidemiológico para essa variável resultou de quase metade das mulheres não gestantes possuírem idade acima dos 60 anos, estando desta forma mais propensas a apresentarem comorbidades e consequente pior prognóstico, o que pode ser corroborado por diversos estudos (FEITOZA et al., 2020; NIQUINI et al., 2020; ONDER et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

As comorbidades mais prevalentes entre as grávidas foram obesidade, diabetes, cardiopatias e asma. Exceto pela asma, todas as comorbidades verificadas em gestantes, apresentaram-se significativamente menos prevalentes do que no grupo das não gestantes. As mesmas comorbidades se mostraram mais prevalentes em outros estudos realizados em Minas Gerais (GODOI et al., 2021) e Amazonas (BARBOSA FILHO et al., 2022) durante todo o ano de 2020: doença cardiovascular crônica (17,5% vs 11,5%), diabetes (16,1% vs 9,3%), obesidade (14,1% vs 6,8%) e asma (11,1% vs 12,4%).

O percentual mais baixo de gestantes hospitalizadas com comorbidades, obtido em nosso estudo, pode ser resultante da proteção vacinal, tendo em vista que foram incluídas dentro do grupo prioritário desde janeiro de 2021. No entanto, provavelmente pelo baixo número de gestantes com comorbidades o resultado tornou-se inconclusivo para a importância da vacinação na proteção desse grupo.

Takemoto e colaboradores (2020a) compararam os desfechos maternos de cura e óbito no Brasil, no período de fevereiro a junho de 2020, constatando que pelo menos uma doença pré-existente estava presente em 48,4% dos desfechos de óbito por COVID-19, em gestantes e puérperas, em comparação com 24,9% dos desfechos de cura.

Ao avaliar a cobertura vacinal contra a COVID-19 entre as gestantes hospitalizadas, notou-se que apenas 19,2% foram imunizadas, mostrando uma baixa taxa de vacinação para o grupo. No entanto, vale destacar que a vacinação iniciou, no Brasil, em 18 de janeiro de 2021 e até 26 de abril do mesmo ano, haviam sido incluídas apenas as gestantes com comorbidades, com idade superior a 18 anos, no grupo prioritário (GRAY et al., 2021).

Os resultados aqui encontrados para a cobertura vacinal de gestantes foram semelhantes aos obtidos por Blakeway e colaboradores (2022), os quais investigaram a adesão e a segurança da vacinação contra a COVID-19 em mulheres grávidas e puérperas, em Londres, Reino Unido, entre o período de 1º de março e 4 de julho de 2021. Das 1.328 mulheres grávidas elegíveis para vacinação, apenas 140 (10,5%) aderiram a imunização.

Dados coletados até 29 de março de 2022 indicam que 899.043 (40,3%) gestantes e puérperas encontravam-se vacinadas desde o início da pandemia da COVID-19 no Brasil (FRANCISCO et al., 2022). A baixa adesão verificada pode ser resultado da ausência de informações a respeito da segurança das vacinas nesse grupo, uma vez que não foram incluídas mulheres grávidas e puérperas nos estudos clínicos dos imunizantes (RASMUSSEN, et al 2021).

No Brasil, em 2021, a SRAG por COVID-19 em gestantes foi mais prevalente entre as pacientes nas faixas etárias dos 18 aos 29 (43,4%) e dos 30 aos 39 (43,5%) anos, semelhante ao constatado para o ano anterior, com 41,4% das gestantes entre 20 e 29 anos e 40,0% entre 30 e 39 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020i).

Em nosso estudo, entre as não gestantes, os dados epidemiológicos para SRAG por COVID-19, em 2021, apresentaram uma população com idade mais avançada, constituída por 85,6% de mulheres com 40 anos ou mais. Semelhante ao que foi constatado a partir do último boletim epidemiológico de 2020, onde a mesma faixa etária representou 84,2% das pacientes hospitalizadas com SRAG por COVID-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Em nosso estudo de coorte, a amostra de gestantes acima dos 40 anos representou aproximadamente 10% do total, apenas 517 gestantes.

## 8 LIMITAÇÕES

Muitos fatores podem afetar a qualidade dos dados do SIVEP-Gripe e este estudo se baseia unicamente nas informações que foram depositadas nessa base de dados. Dentre as limitações destacam-se, destacam-se a disponibilização somente dos resultados de grávidas que conseguiram acesso aos serviços de saúde, casos de gestantes com COVID-19 que não foram hospitalizadas e não entraram no banco de dados, por não terem apresentado sinais sugestivos para notificação de SRAG, além de possíveis resultados falsos negativos da doença em decorrência do período de coleta para a realização do exame e sua confirmação.

As informações relacionadas a vacinação também apresentam suas limitações, uma vez que o banco de dados não apresenta informações confiáveis da quantidade de doses administradas. Dessa forma, dependendo da vacina utilizada, uma única dose pode não conduzir uma boa imunidade, sendo necessário a dose de reforço.

Em relação às comorbidades, as informações contidas na base de dados são autorreferidas pelo paciente ou familiares, o que pode impactar na acurácia desta informação. Nosso estudo obteve um quantitativo baixo de grávidas com comorbidades e imunodepressão, dessa forma seria necessário incluir um período maior de obtenção dos dados, com o objetivo de ampliar a amostragem dessa variável e verificar de forma mais precisa a importância da proteção vacinal na sobrevivência e para evitar óbitos em gestantes que apresentam doenças pré-existentes.

O baixo número de pacientes gestantes com imunodepressão pode estar associado a um possível viés no momento do preenchimento das fichas de notificações, uma vez que a base, não apresenta um critério claro na definição desse campo, cabendo ao profissional de saúde do momento do registro, o julgamento sobre esse campo.

Contudo, tais limitações não afetam a validade dos resultados apresentados, uma vez que o SIVEP-Gripe garante a segurança dos dados registrados desde o ano da sua existência, 2019, notificando casos de SRAG causados por diferentes agentes etiológicos. Além disso, é considerado um sistema de informação em saúde que apresenta dados atualizados com frequência. Os dados referentes a COVID-19 continuam sendo atualizados.

Para o nosso estudo, o uso da base permitiu obter excelentes resultados sobre a população de gestantes hospitalizadas com SRAG por COVID-19 em 2021, sendo

extremamente relevante para o acompanhamento do perfil dos casos graves da doença no país e servindo de base para a ampliação das análises em futuros estudos.

## **9 CONCLUSÃO**

Em conclusão, nosso estudo indica que: (i) a imunização para COVID-19 aumenta a sobrevida em mulheres grávidas e não grávidas com COVID-19 grave no Brasil. (ii) a imunização reduziu o número de óbitos em gestantes hospitalizadas com COVID-19 grave no Brasil. Entretanto a vacinação não protegeu as mulheres não grávidas com comorbidades ou imunodeprimidas.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, A.; JALILIAN, M.; SARBARZEH P. A.; VLAISAVLJEVIC, Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. **Diabetes Res Clin Pract.** 166:108347, 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Vacinas COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 10/11/2022.

AHMADIAN, E.; KHATIBI, S. M. H.; SOOFIYANI, S. R.; ABEDIAZAR, S.; SHOJA, M. M.; ARDALAN, M. et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. **Rev Med Virol.** 2020.

AKHTAR, H.; PATEL, C.; ABUELGASIM, E.; HARKY, A. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection in pregnancy: A systematic review. **Gynecol Obstet Invest.** v.85, n. 4, p. 295-306. 2020.

ALBUQUERQUE, J. S. A.; NETO, J. N. F. G.; DIAS, H. I.; BRIZENO, M. O.; SANTOS NETO, F. C. S.; TIMBÓ, F. J. M.; PEREIRA, J. M. Alterações laboratoriais em gestantes e puérperas com diagnóstico confirmatório de COVID-19. **RBAC.** v. 53, p. 2, p.148-154, 2021.

ALLOTEY, J.; STALLINGS, E.; BONET, M.; YAP, M.; CHATTERJEE, S.; KEW, T.; THANGARATINAM, S. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **The BMJ.** v. 370, 2020.

ANDERSEN, K. G.; RAMBAUT, A.; LIPKIN, W. I. et al. The proximal origin of SARS-CoV2. **Nature Medicine.** v. 26, p. 450–452, 2020.

ASTRAZENECA; OXFORD. A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19. ISRCTN registry, mai./2020. Disponível em: <http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424>. Acesso em: 11 out. 2022.

AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets | European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-bloodclots-low-blood>. Acesso em: 11 out. 2022.

BARBOSA, I. R.; GALVÃO, M. H. R.; SOUZA, T. A.; GOMES, S. M.; MEDEIROS, A. DE A.; LIMA, K. C. Incidência e mortalidade por covid-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. **Rev Bras Geriatr Gerontol.** v. 23, n. 1, 2020.

BARRETO, I. C.; COSTA FILHO, R. V.; RAMOS, R. F. et al. Colapso na saúde em Manaus: o fardo de não aderir às medidas não farmacológicas de redução da transmissão da Covid-19. **Saúde Debate.** v. 45, n. 131, p. 1126-1139, 2021.

BIONTECH; PFIZER. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and

Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Adults. **Clinical Trials**. Estados Unidos, v. 1, n. 1, p. 1-1, 2020.

BLAKEWAY H, PRASAD S, KALAFAT E, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. **Am J Obstet Gynecol**. p. 226-236, 2022.

BIYING, H. U.; SHAOYING, HUANG.; LIANGHONG, YIN. The cytokine storm and COVID-19. **J Med Virol**. v. 93, p. 250–256, 2021.

CAAMRGO, C. H.; GONÇALVES, C. R.; PAGNOCA, E. V. R. G.; et al. Um ano de pandemia da COVID-19: diversidade genética do SARS-CoV-2 no Brasil. **BEPA**. v. 18, n. 207, p. 12-33, 2021.

CABRERA, S. F. D.; CLAVEL, L. L. M.; ROMÁN, L. A. H. COVID-19. Visión del Anestesiólogo. **Rev. Cuban Cardiol**. v. 26, n. 1, p. 1-5, 2020.

CAMARGO, C. H.; GONÇALVES, C. R.; PAGNOCA, E. V. R. G. Um ano de pandemia da COVID-19: diversidade genética do SARS-CoV-2 no Brasil. **BEPA**. v. 18, n. 207, p. 12-33, 2021.

CASTRO, P.; MATOS, A. P.; WERNER, H.; LOPES, F. P.; TONNI, G.; JUNIOR, E. A. Covid-19 and pregnancy: Na Overview. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v. 42, n. 7, p. 420–426, 2020.

CERQUEIRA, L. C. N. et al. Principais Métodos Diagnósticos da COVID19: recomendações e perspectivas. **Saúde coletiva Brasil**. v. 10, n. 54, p. 1-3, 2020.

CHALKIAS, S.; HARPER, C.; VRBICKY, K.; WALSH, S. R. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. **The New England Journal of Medicine**. v.387, n.14, 2022.

CHEN, T.; WU, D.; CHEN, H.; YAN, W.; YANG, D.; CHEN, G.; et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **The BMJ**. v. 368, 2020a.

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**. v. 395, p. 507-13, 2020b.

CHMIELEWSKA, B.; BARRATT, I.; TOWNSEND, R.; et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and peri-natal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Glob Heal**. v. 9, p. 759–772, 2021.

CORREALE, M.; et al. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. **Aging Clin Exp Res**. v.15, p.1–6,2021.

COSTA, S. F.; BUSS, L.; ESPINOZA, E. P. S.; VIEIRA JR, J. M.; DA SILVA, L. C. D. O.; DE SOUZA, R. M.; SABINO, E. Performance of a qualitative rapid chromatographic immunoassay to diagnose COVID-19 in patients in a middle-income country. **Journal of**

**Clinical Virology.** v. 131, 2020.

CREECH, C. B.; WALKER, S. C.; SAMUELS, R. J. SARS-CoV-2 Vaccines. **Clinical JAMA Insights.** v. 325, n. 13, 2021.

DE ANDRADE, C. L.; PEREIRA, C. C. DE A.; MARTINS, M.; LIMA, S. M. L.; PORTELA, M. C. COVID-19 hospitalizations in Brazil's Unified Health System (SUS). **PLoS One.** v. 15, n. 12, p. 1-17, 2020.

DELAHOY, M. J.; WHITAKER, M.; O'HALLORAN A.; CHAI SHUA J. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19. **MMWR.** v. 69, n. 38, 2020.

LOPES, A. DE S. A.; FONTES, S. C. V.; PORTO, R. L. S.; VICTOR, S. S. et al. Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? **Trop Med Int Heal;** v.26, p. 115–9, 2021.

DIAS, V. M. D. C. H.; CARNEIRO, M.; MICHELIN, L.; VIDAL, C. F. L.; COSTA, L. A. T. J.; FERREIRA, C. E. S. et al. Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **Journal of infection control.** v. 9, n. 2, p. 1-12, 2020.

DU, Y.; TU, L.; ZHU, P.; WANG, R.; YANG, P. et al., Clinical Features of Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study, **Am J Respir Crit Care Med.** 2020.

ERRANTE, P. R.; SANTOS, G. S. P.; ROCHA, V. S.; Coronavírus: do SARS-CoV e MERS-CoV ao SARS-CoV-2 (COVID-19). **Revista Uniluz Ensino e Pesquisa.** n. 47, v. 17, 2020.

FEITOZA, T. M. O.; CHAVESA, A. M.; MUNIZB, G. T. S.; CRUZB, M. C. C.; CUNHA, I. DE F. J. Comorbidades e covid-19: uma revisão integrativa. **Revista Interface.** v. 8. p. 711-723, 2020.

FELLET, J. Covid-19 não pode ser pensada só como doença respiratória. **BBC News Brasil,** 15 maio 2020. Disponível em: Acesso em: 16 set. 2022.

FERREIRA, C. E. dos S. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2. **Sociedade Brasileira de Patologia Clínica.** v. 105, 2020.

FORSTER, P.; FORSTER, L.; RENFREW, C.; FORSTER, M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. **Proc Natl Acad Sci.** v. 28, n. 117, p. 9241–3, 2020.

FU, Y.; CHENG, Y.; WU, Y. Understanding SARSCoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. **Virologica Sinica.** v. 35, n. 266, 2020.

FRANCISCO, R.; LACERDA, L.; RODRIGUES, A. S. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. **Clinics.** v. 76, 2022.

GAUTIER, J. F.; RAVUSSIN, Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. **Obesity**. 28 (5):848. 2020

GIACOMELLI, A.; PEZZATI, L.; CONTI, F.; BERNACCHIA, D.; SIANO, M.; ORENI L. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. **Clin Infect Dis**. 2020.

GODOI, A. P. N.; BERNARDES, G. C. S.; ALMEIDA, N. A.; MELO, S. N.; BELO, V. S.; NOGUEIRA, L. S.; PINHEIRO, M. B. Síndrome Respiratória aguda grave em gestantes e puérperas portadoras da COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde e Maternidade Infantil**. v. 21, n. 2, p. 471-480, 2021.

GORBALENYA, A. E. A.; BACKER, S. C.; BARIC, R. S.; et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. **Nature Microbiology**, v. 5, p. 536-544, 2020.

GOYAL, P.; CHOI, J. J.; PINHEIRO, L. C.; SCHENCK, E. J.; CHEN, R. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. **The New England Journal of Medicine**. 382;24, 2020.

GRAY, K. J, et al. Covid-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 2021.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med**. 2020.

HALLAL, P.; HARTWIG, F.; HORTA, B.; VICTORA, G.; SILVEIRA, M.; STRUCHINER, C. et al. Remarkable variability in SARS-CoV-2 antibodies across Brazilian regions: nationwide serological household survey in 27 states. **medRxiv**. 2020.

HOFFMAN, T.; NISSEN, K.; KRAMBRICH, J.; RÖNNBERG, B.; AKABERI, D.; ESMAEILZADEH, M.; et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. **Infect Ecol Epidemiol**.10(1). 2020.

HOU, H.; ZHANG, B.; HUANG, H.; LUO, Y.; WU, S.; TANG, G.; LIU, W.; MAO, L.; MAO, L.; WANG, F.; SUN, Z. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. **Clinical and Experimental Immunology**, 201(1), 76–84, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 a novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. 395: 497–506, 2020.

HUANG, J. F. et al. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. **Metabolism: clinical and experimental**. vol. 108, 154249, 2020b.

INSTITUTO BUTANTAN. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus. Disponível em: <http://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vaio-testar-e-produzir-vacina-inedita>

contra-coronavirus. Acesso em: 14 ago. 2022.

ISER, B. P. P.; SILVA, I.; RAYMUNDO, V. T.; POLETO, M. B.; SCHUELTER-TREVISOL, F.; BOBISKI, F. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, 29 (3), 2020.

JESUS, J. G.; SACHI, C.; CANDIDO, D. S. et al. Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v. 62, n. 30, p. 1-5, 2020.

JIN, Y.; WANG, M.; ZUO, Z.; FAN, C.; YE, F.; CAI, Z. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. **International Journal of Infectious Diseases**, 94(0), 49-52, 2020.

JIXIN, Z.; JUNGEN, T.; CONG, Y.; LINGLI, D. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?. **Lancet Rheumatol**; 2: e428–36, 2020.

JOGALEKAR, M. P.; VEERABATHINI, A.; GANGADARAN, P. Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions. **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 11, 2020.

KARIM, S. S. A; OLIVEIRA, T. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. **The New England Journal of Medicine**, 2013; 384;19.

KAYEMA, G.; LECARPENTIERL, EDOUARD.; DERUELLEF, PHILIPPE.; BRETELLE, FLORENCE. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**. v. 49, 2020.

KAWAHARA, L. T.; COSTA, I. B. S. D. S.; BARROS, C. C. S.; ALMEIDA, G. C. D.; BITTAR, C. S.; RIZK, S. I.; HOFF, P. M. Câncer e Doenças Cardiovasculares na Pandemia de COVID19. **Arq Bras Cardiol**. 2020; 115(3):547-5

LAI, C. C.; LIU, Y. H.; WANG, Y. C. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. **J Microbiol Immunol Infect**, 2020.

LAM, T. T. Y. et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, 2020.

LAURING, S. A; HODCROFT, E. B. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? **JAMA**, 325(6):529-531, 2021.

LEGIDO-QUIGLEY, H.; ASGARI, N.; TEO, Y. Y.; LEUNG, G. M.; OSHITANI, H.; FUKUDA, K. et al. Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic? **Lancet**. v.395(10227), p.848-50, 2020.

LI, L-Q.; HUANG, T.; WANG, Y-Q.; WANG, Z-P.; LIANG, Y.; HUANG, T-B. et al. Covid-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-

analysis. **J Med Virol**, 92(6): 577-83, 2020a.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P. et al. Original early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus – infected pneumonia. **N Engl J Med**. 2020b.

LIM, S.; BAE, J. H.; KWON, H-S.; NAUCK, M. A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. **Nature Reviews Endocrinology**.1-20. 2020.

LIPPI, GIUSEPPE.; SIMUNDICA, A. M.; PLEBANIA, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Clin Chem Lab Med**. 58(7): 1070–1076, 2020.

LIU, J.; LI, S.; LIU, J.; et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV- 2 infected patients. **E Bio Medicine**. 55:102763. 2020a.

LIU, Y.; SUN, W.; LI, J.; CHEN, L.; WANG, Y.; ZHANG, L.; et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. **medRxiv**. 2020b.

LOKKEN, E. M.; HUEBNER, E. M.; TAYLOR, G. G. et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. **Am J Obstet Gynecol**. v. 225, n. 77, p. 1-14, 2021.

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; YANG, B.; WU, H.; WANG, W. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**. 395(10224):565-574, 2020.

MAHALLAWI, W. H.; KHABOUR, O. F.; ZHANG, Q.; MAKHDOUM, H. M.; SULIMAN, B. A. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. **Cytokine**. 104:33 8–13. 2018.

MARCHAND, G.; PATIL, A. S.; MASOUD, A. T. et al Systematic Review and Meta-Analysis of COVID Maternal and Neonatal Clinical Features and Pregnancy Outcomes to June 3rd 2021. **AJOG Glob Reports** 100049. 2022.

MARTINS, P. S.; GONÇALVES, S. L.; GOULARTE, P. S. et al. História e Epidemiologia da COVID-19. **ULAKES J Med** 1 (EE) 11-22, 2020.

MICHELON, C. M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **RBAC**. 53(2):109-116, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria MS/GM nº 188, de 3 de fevereiro de 2020a. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2020 fev 4 2020; Seção Extra:1. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/portaria/prt188-20-ms.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/prt188-20-ms.htm)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Especial. Semana Epidemiológica 24 (12/6 a 18/6/2022). Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-118-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>. Acesso em 24 de set de 2022b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Especial: doença pelo coronavírus 2019. Bol Epidemiol. 2020c abr 7. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/2020-04-06---BE7---Boletim-Especial-do-COE---Atualizacao-da-Avaliacaode-Risco.pdf>. Acesso em 24 de set de 2022c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19: versão 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2020d.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). Mar/2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 24 de set de 2022e.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica Nº 651/2021-CGPNI/DEIDT/ SVS/MS [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/19/nota-tecnica-651-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf>. Acesso em 24 de set de 2022f.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica Nº 1/2021 DAPES/SAPS/MS. 2021. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wpcontent/uploads/2021/03/NT-vacinacao-gestantes-peurperas-e-lactantes.pdf>. Acesso em: Acesso em 26 de set de 2022g.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica Nº 2/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/sei-ms--0021464579--nota--tecnica-gestantes.pdf>. Acesso em: 18 de nov de 2022h.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Especial. Semana Epidemiológica 24 (20 a 26/12/2020). Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: [boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_43\\_final\\_coe](boletim_epidemiologico_covid_43_final_coe). Acesso em: 28 de nov de 2022i.

MOLAEI, S.; DADKHAH, M.; ASGHARIAZAR, V.; KARAMI, C.; SAFARZADEH, E. The immune response and immune evasion characteristics in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: Vaccine design strategies. **International immunopharmacology**. 2021.

MOORE, J. B.; JUNE, C. H. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. **Science**, 368, 473, 2020.

NAKAMURA-PEREIRA, M.; AMORIM, M. M. R.; PACAGNELLA, R. C.; TAKEMOTO, M. L. S.; PENSO, F. C. C.; LEAL, M. C.; REZENDE-FILHO, J. COVID-19 and Maternal Death in Brazil: An Invisible Tragedy. Ver. **Bras Ginecol Obs** 42:445-447, 2020.

NIQUINI, R. P.; LANA, R. M.; PACHECO, A. G.; CRUZ, O. G. et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. **Cad. Saúde Pública**, n. 36, n. 7, 2020.

NUNES, B.; et al. Envelhecimento, multimorbidade e risco para COVID-19. **ELSI-Brasil**. v. 2, n. 9, p. 2-22, 2020.

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. **JAMA**. 2020.

PADOAN, A.; PADOAN, A.; COSMA, C.; SCIACOVELLI, L.; FAGGIAN, D.; PLEBANI, M.; PLEBANI, M. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. 58(7), 1081–1088, 2020.

PAGANOTI, C. DE F.; COSTA, R. A.; PAPAGEORGHIU, A. T.; COSTA, F. DA S.; QUINTANA, S. M. COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. **Vaccines**. v. 10, n. 749, 2022.

PAVÃO, A. L.; JANOTTI, L.; MOURA, M. L.; GOUVÊA, C.; GRABOISET, V. Considerações sobre o diagnóstico laboratorial da Covid-19 no Brasil. Observatório Covid-19 Fiocruz, Nota técnica. 20p. 2020.

PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8. Fev. 2020.

PHUA, J.; WENG, L.; LING, L.; EGI, M.; LIM, C. M.; DIVATIA, J. V. et al. Intensive Care Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Challenges and Recommendations. **Lancet Respir Med**. 8(5):506-17, 2020.

PRASANNAN, L.; ROCHELSON, B.; SHAN, W.; NICHOLSON, K.; SOLMONOVICH, R.; KULKARNI, A.; LEWIS, D.; GREENBERG, M.; NIMAROFF, M.; BLITZ, M. J. Social determinants of health and coronavirus disease 2019 in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol MFM** v. 3, p. 1–11, 2021.

PRATHER, K. A.; WANG, C. C.; SCHOOLEY, R. T. Reducing transmission of SARS-CoV-2. **Science**, p. eabc6197, 2020.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune Responses in COVID-19 and Potential Vaccines: Lessons Learned from SARS and MERS Epidemic. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, 38, 1. 2020.

QUINTAMA, S. M.; FRANCISCO, R. P. V.; DUARTE, G. Vacinação COVID-19 – Perguntas e Respostas. **Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo**, 1-9, 2021.

RASMUSSEN, S. A.; KELLEY, C. F.; HORTON, J. P.; JAMIESON, D. J.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) VACCINES AND PREGNANCY: WHAT OBSTETRICIANS NEED TO KNOW. **Obstet gynecol.**137(3):408-414, 2021.

REHMAN, S.; SHAFIQUE, L.; IHSAN, A.; LIU, Q. Evolutionary trajectory for the emergence of novel coronavirus SARS-CoV-2. **Pathogens**, 9(3), 240. 2020.

ROSÓN, P.; PISULA, P.; BÁEZ, G.; LOZA, C.; TAITO, I.; CISNEROS, V.; FRANCO, J. V. A. Métodos diagnósticos para la infección por SARS-CoV-2. **Rev. Hosp. Ital. B. Aires**,117-125, 2020.

SAHIN, U.; MUIK, A.; DERHOVANESSIAN, E.; VOGLER, I.; KRANZ, L. M.; VORMEHR, M. et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv, jul./2020.

SANTOS, L. A. O.; CAMPELO, Y. D. M.; BELTRÃO, R. P. L.; MENDONÇA, G. S.; SILVA, V. A.; CAMPELO, A. M. B. Análise da taxa de eficácia dos testes sorológicos rápidos para COVID-19 registrados na ANVISA, uma revisão sistemática na literatura. **Research Society and Development**, v. 10, n.11, 2021.

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, vol. 142, n. 1, p. 4-6, abr. 2020.

SCHELER, C. A.; DISCACCIATI, M. G.; VALE, D. B.; LAJOS, G. J.; SURITA, F.; TEIXEIRA, J. C. Mortality in pregnancy and the postpartum period in women with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Brazil 2020. **Int J Gynecol Obstet** 475–482, 2021.

SCULLY, M.; SINGH, D.; LOWN, R.; POLES, A.; SOLOMON, T.; LEVI, M.; et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. **N Engl J Med**. 384(23):2202–11, 2021.

SHAMAN, J. et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). **Science**, 2020.

SHEREEN, M. A.; KHAN, S.; KAZMI, A.; BASHIR, N.; SIDDIQUE, R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **J Adv Res**, 24:91–8, 2020.

SILVA, F. L.; RUSSO, J.; NUSSI, M. Gravidez, parto e puerpério na pandemia: os múltiplos sentidos do risco. **Horizontes Antropológicos**. 27 (59), 2021.

SINGHAL, T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281–286, 2020.

SINOVAC; BUTANTAN. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals (PROFISCOV). ClinicalTrials.gov, jul./2020.

SILVA, L. E. P.; TARGINO, L. R. O.; PALHETA, R. P.; et al. Amazon at the epicenter

of the COVID-19 pandemic as systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 9270-9280, may./jun., 2022.

SIQUEIRA, T. S.; SILVA, J. R. S.; SOUZA, M. DO R.; LEITE, D. C. F.; EDWARDS, T.; MARTINS-FILHO, P. R.; GURGEL, R. Q. Spatial clusters, social determinants of health and risk of maternal mortality by COVID-19 in Brazil: a national population-based ecological study. **Lancet Reg Heal**. 2021.

SIQUEIRA, T. S.; SOUZA, E. K. G. DE.; MARTINS-FILHO, P. R.; SILVA, J. R. S.; GURGEL, R. Q.; CUEVAS LE, SANTOS V. S. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: a nationwide population based cohort study. **J Travel Med**. v. 29, n. 3, 2022.

SOUTH, A. M.; et al. COVID-19, ACE2, And the cardiovascular consequences. **Sou J Physiol Coração Circ Physiol**, 318(5): H1084 - H1090, 2020.

SOUTO, X. M. COVID-19: ASPECTOS GERAIS E IMPLICAÇÕES GLOBAIS. **Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara**, v. 2, n. 1, jan./abr. 2020.

SOUZA, A. S. R.; AMORIM, M. M. R. Mortalidade materna pela COVID-19 no Brasil. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.21, p257–261, 2021.

TAKEMOTO, M. L. S.; MENEZES, M. O.; ANDREUCCI C. B.; NAKAMURA, P. M.; AMORIM, M. M. R.; RATZ, L. KNOBEL, R. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. **Int. J Gynecol Obstet** 151:154-156, 2020a.

TAKEMOTO, M. L. S.; MENEZES, M. O.; ANDREUCCI, C. B.; ET, A. L. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. **Int. J Gynecol Obstet** 127:1618–1626, 2020b.

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, 2020.

VAN, D. L.; ACMAN, M.; RICHARD, D.; SHAW, L. P.; FORD, C. E.; ORMOND, L. et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARSCoV-2. **Infect Genet Evol**. 83:104351, 2020.

VASHIST, S. K. In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. **Diagnostics**. 10(4):202, 2020.

VÁZQUEZ-GARCÍA, D.; DE-LA-RICA-ESCUÍN, M.; GERMÁN-BES, C.; CABALLERO-NAVARRO, A. Características epidemiológicas de los pacientes fallecidos en los servicios de urgencias hospitalarios del sistema aragonés de salud y su relación con el índice de comorbilidad. **Emergências**. v. 32, n.1, p. 162-168, 2020.

VAIRA, L. A.; SALZANO, G.; DEIANA, G.; DE, RIU, G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. **Laryngoscope**. 2020.

VENTER, M.; RICHTER, K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. **J Clin Pathol**. 73:370-377, 2020.

VOUSDEN, N.; BUNCH, K.; MORRIS, E.; SIMPSON, N.; GALE, C.; O'BRIEN, P.; QUIGLEY, M.; BROCKLEHURST, P.; KURINCZUK1, J. J.; KNIGHT, M. Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalised with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: national cohort study using the UK Obstetric Surveil - lance System (UKOSS). **PLOS ONE**, 16 (5), 2021.

WAN, S.; YI, Q.; FAN, S. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). **medRxiv**, 2020.

WANG, C.; HORBY, P. W.; HAYDEN F. G. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**. v. 395, n. 10223, p. 470-473, 2020a.

WANG, D.; HU, B.; HU, C; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**; 323: 1061–69, 2020b.

WANG, T.; DU, Z.; ZHU, F.; CAO, Z.; NA, Y.; GAO, Y. et al. Comorbidities and Multi-Organ Injuries in the Treatment of COVID-19. **Lancet**. 395(10228):e52, 2020c.

WANG, W.; XU, Y.; GAO, R.; LU, R.; HAN, K.; WU, G. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**. 323(18):1843-1844, 2020d.

WANG, Z.; YANG, B.; LI, Q.; WEN, L.; ZHANG, R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. 2020e

WENJING, G. G.; LIMING, L. L. Advances on pre symptomatic or asymptomatic carrier transmission of covid-19. **Chinese Journal of Epidemiology**, 41, 2020.

WHO. World Health Organization: Origin of the SARS-CoV-2 virus. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>. 2021a.

WHO. World Health Organization: COVID-19 Weekly Epidemiological Update 48 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-updateon-covid-19---13-july-2021>. p. 1–16. 2021b.

WONG, C. K.; LAM, C. W.; WU, A. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. **Clin Exp Immunol**. 136: 95–103, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

WU, A. et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host & Microbe**, 27, n. 3, p. 325-328, 2020<sup>a</sup>.

WU, C. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential

drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 2020b.

WU, J. T.; Leung, K.; Bushman, M. et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. **Nature Med.** 2020c.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. 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.** 2020d.

XIE, X.; ZHONG, Z., ZHAO, W.; ZHENG, C.; WANG, F.; LIU, J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. **Radiology.** 296(2), 2020.

XU, Z.; SHI, L.; WANG, Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med.** 8: 420–22. 2020.

YADAV, P. D.; POTDAR, V. A.; CHOUDHARY, M. L.; NYAYANIT, D. A.; AGRAWAL, M.; JADHAV, S. M. et al. Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2 viruses from India. **Indian J Med Res.** 151:200-209, 2020.

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; XIA, L.; ZHOU, Q. Structure of dimeric full-length human ECA-2in complex with B0AT1. **BioRxiv**, 2020.

YANG, J.; ZHENG, Y.; GOU, X.; PU, K.; CHEN, Z.; GUO, Q. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis.** 94:91-5, 2020a.

YANG, T.; CHEN, Y-Y.; LIU, J-R.; ZHAO, H.; VAZIRI, N. D.; GUO, Y. et al. Natural products against renin-angiotensin system for antifibrosis therapy. **Eur J Med Chem.** 2019b

YANG, X.; YU, Y.; XU, J.; SHU, H.; LIU, H.; WU, Y.; ZHANG, L.; YU, Z.; FANG, M.; YU, T. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, 8(5), 475–481, 2020c.

YEE, J.; UNGER, L.; ZADRAVECZ, F.; CARIELLO, P.; SEIBERT, A.; JOHNSON, M. A.; FULLER, M. J. Novel coronavirus 2019 (COVID-19): Emergence and implications for emergency care. **Jacep Open**, v. 1, n. 7, 2020.

ZAIGHAM, M.; ANDERSSON, O. Maternal and Perinatal Outcomes with Covid-19: a systematic review of 108 pregnancies. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, s. 1, 2020.

ZAIM, S. et al. COVID-19 and Multiorgan Response. **Current problems in cardiology**, vol. 45, n. 8, 100618, 2020.

ZHANG, C.; SHI, L.; WANG, F. S. Liver injury in Covid-19: management and challenges. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 5, p. 428-430, 2020a.

ZHANG, J-J.; DONG, X.; CAO, Y-Y.; YUAN, Y-D.; YANG, Y-B.; YAN, Y-Q. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**. 2020b.

ZHOU, M.; ZHANG, X.; QU, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. **Frontiers of Medicine**, 2020a.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**. n. 395, v.10229, p. 1054–62, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI X, Y. B.; SONG, J. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**. v. 382, n. 8, p.727- 33, 2019.