

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JÉSSICA ANNE PEREIRA CORRÊA FRANÇA

**GRAVIDEZ COMO FATOR DE RISCO PARA ÓBITO POR COVID-19 NO ESTADO DO  
AMAZONAS**

MANAUS - AM

2023

JÉSSICA ANNE PEREIRA CORRÊA FRANÇA

**GRAVIDEZ COMO FATOR DE RISCO PARA ÓBITO POR COVID-19 NO ESTADO DO  
AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na linha de pesquisa: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

**ORIENTADORA: PROF.º DR. DANIEL BARROS DE CASTRO**

**COORIENTADORA: PROF.ª DR.ª LIA MIZOBE ONO**

**MANAUS - AM**

**2023**

### Ficha Catalográfica

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

F814g França, Jéssica Anne Pereira Corrêa  
Gravidez como fator de risco para óbito por COVID-19 no estado do Amazonas / Jéssica Anne Pereira Corrêa França . 2023  
50 f.: il.; 31 cm.

Orientador: Daniel Barros de Castro  
Coorientadora: Lia Mizobe Ono  
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Covid-19. 2. Gravidez. 3. Óbito. 4. Comorbidades. 5. Srag. I. Castro, Daniel Barros de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

JÉSSICA ANNE PEREIRA CORRÊA FRANÇA

**GRAVIDEZ COMO FATOR DE RISCO PARA ÓBITO POR COVID-19 NO  
ESTADO DO AMAZONAS**

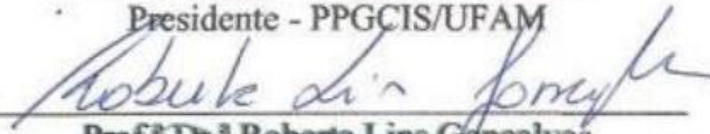
Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na linha de pesquisa: Pesquisa clínica e saúde pública.

Aprovado em 31 de maio de 2023.

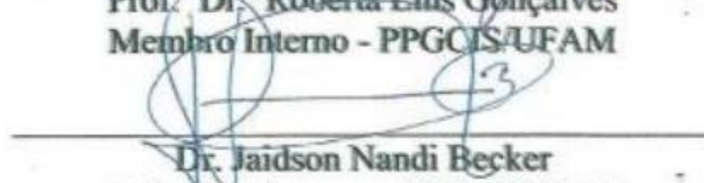
**Banca examinadora**



Prof. Dr. Daniel Barros De Castro  
Presidente - PPGCIS/UFAM



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Roberta Lins Gonçalves  
Membro Interno - PPGCIS/UFAM



Dr. Jaidson Nandi Becker  
Membro Externo - PPGSC/UFAC

*Dedico este trabalho a minha família, por todo apoio durante o período do Mestrado, por acreditarem em mim, dando apoio, carinho e força sempre.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus por toda força nesta trajetória nesses anos de pandemia, onde foi possível, com saúde, realizar um projeto do qual sempre me orgulharei e ter guiado meus caminhos e me permitir chegar até aqui feliz e realizada, nutrindo meu coração de força e coragem. À Nossa Senhora por toda proteção e amor nos momentos de aflição.

Aos meus pais, **Roseli** e **Júlio Cezar**. Vocês são meu alicerce, minha força e inspiração. Agradeço a Deus por ter vocês sempre comigo, por estarmos juntos mesmo nas dificuldades. Pai e mãe obrigada por nos incentivarem com a educação, obrigada pelo apoio quando decidi iniciar minha vida na ciência, vocês sempre foram meu suporte e nunca me desampararam. Amo vocês.

Ao meu esposo, **Rógerio**, que sempre me incentivou a conquistar meus sonhos, que mesmo com as dificuldades e com as incertezas devido a mudança do projeto não me deixou desistir. Obrigada por sua dedicação infinita a mim e as minhas necessidades, nada disso seria possível sem o seu apoio. Você me fez forte quando precisei, coloriu meus dias quando estavam difíceis e me motivou sempre a ser melhor do que era antes. Obrigada por acreditar tanto em mim e por diariamente se mostrar ao meu lado para absolutamente tudo. Obrigada por ser o melhor parceiro de aventuras que eu poderia ter. Sei que juntos ainda vamos colecionar muitos outros momentos memoráveis.

A minha irmã, **Julianne**, pela parceria, cumplicidade e suporte nas mais diversas situações da vida.

A minha querida sobrinha, **Ana Julia**, por transmitir um amor puro e incomparável.

Ao meu orientador, Dr. **Daniel Barros de Casto**, que desde o início me apoiou durante todo o período do mestrado, sempre foi muito receptivo, lembro da primeira reunião que tivemos na FVS, logo após aquela reunião em março, teve início a pandemia e mesmo durante toda as incertezas, no momento que a FVS era mais exigida, não nos deixávamos sem apoio, com reuniões online, sempre foi presente, compreensivo e contribuiu muito para meu desenvolvimento pessoal e científico. Acreditou em minha desenvoltura e me incentivou a aprender sobre revisão sistemática, bioestatística. Agradeço por entender minhas necessidades, durante esse período tive problema de saúde do meu pai, nesse último ano de 2022 iniciei um novo emprego, precisei conciliar o trabalho com o mestrado, esse apoio e compreensão me permitiram chegar até aqui, e serei eternamente grata por essa oportunidade

À professora Dra. **Lia**, sempre tão acolhedora e querida em seus ensinamentos, desde a época da graduação grande exemplo de pessoa e profissional.

À professora Dra. **Roberta Lins**, pelo esmero enquanto era coordenadora do mestrado, no início da pandemia que estávamos com todas aquelas incertezas, foi fundamental para a concessão da minha bolsa, muito obrigada por todo apoio, ensinamentos.

À todos os meus colegas de mestrado que me ofereceram suporte e amizade durante essa jornada: **Camila, Bleno, Adriana, Sabrina, Lucas**, em especial a **Talisia Vianez** que durante o problema de saúde do meu pai, mesmo de férias, foi fundamental para indicação de profissionais para a recuperação dele, gratidão e tantos outros que cruzaram meu caminho.

Aos meus amigos **Pri, Lara, Tay, Hanna, Mau, Mica, Pp, Marquinhos, Thaís** por celebrarem todas as minhas vitórias nesses mais de 15 anos de amizade.

À Banca de qualificação **Dr. Jaidson Becker e Dr. David Lopes**, obrigada pelas considerações e sugestões feitas.

Aos membros titulares e suplentes da banca avaliadora, agradeço previamente pela contribuição e disponibilidade.

Ao **Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde**, na pessoa do Prof<sup>o</sup> Dr. **Robson Amorim**, por todo auxílio durante este curso.

A agência de fomento do Governo do Estado do Amazonas (**Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM**), por todo suporte em diversos momentos. Agradeço pela bolsa de estudos para a realização deste trabalho.

Serei eternamente grata a todos por contribuírem de alguma forma para que este sonho se tornasse realidade... Muito obrigada!

*Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”.*

*(Josué 1:9)*



## RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada por uma nova cepa de coronavírus humano, denominado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Afetou mais de 765 milhões de pessoas e levou à morte mais de 6,9 milhões no mundo. Os padrões clínicos variaram de casos assintomáticos a pacientes gravemente enfermos, com ou sem pneumonia. Indivíduos idosos, imunossuprimidos e aqueles com condições médicas pré-existentes são particularmente vulneráveis às complicações da infecção. Não está claro como a infecção por SARS-CoV-2 na gravidez está relacionada aos desfechos maternos. Este estudo tem como objetivo analisar o papel da gestação como fator de risco para óbito por COVID-19 no estado do Amazonas, em 2020 a 2022. Foi realizado um estudo de coorte prospectiva utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica do SIVEP-Gripe no estado do Amazonas. Foi utilizado o modelo de regressão logística para analisar a associação do óbito por COVID-19 e as características demográficas e clínicas de mulheres internadas pela doença. Foram analisados 10.049 casos de mulheres internadas por COVID-19, sendo que 2.003 (20%) evoluíram para óbito pela doença. As pacientes com doença cardiovascular, diabetes, obesidade, hipertensas, em tratamento oncológico, puérperas e hospitalizadas na capital mostraram maior risco de evoluir para o óbito, enquanto que a gravidez e a vacina foi fator de proteção. A associação entre a ocorrência de óbito por COVID-19 e a idade, mostrou significância, quanto maior a idade, 50 a 59 anos. O sistema cardiovascular pode ser o principal alvo do SARS-CoV-2, e as doenças cardiovasculares foram as comorbidades mais comuns em todas as fases da infecção por COVID-19. A vacinação para a COVID-19 tiveram efeito de proteção para o óbito. Esses resultados forneceram conhecimento sobre os pacientes com maior risco de agravamento e óbito, consequentemente podemos melhorar o atendimento, reduzir os óbitos e subsidiar a elaboração de políticas de saúde pública.

**Palavras chave:** COVID-19; gravidez; óbito; comorbidades; SRAG.

## ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by a new strain of human coronavirus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It affected more than 765 million people and led to the death of more than 6.9 million people worldwide. Clinical patterns range from asymptomatic cases to critically ill patients with or without pneumonia. Elderly, immunosuppressed individuals and those with pre-existing medical conditions are particularly susceptible to the complications of infection. On the one hand, it is unclear how SARS-CoV-2 infection in pregnancy is related to maternal outcomes. This study aims to analyze the role of pregnancy as a risk factor for death from COVID-19 in the state of Amazonas, from 2020 to 2022. A prospective cohort study was carried out using secondary data from the epidemiological surveillance of SIVEP-Flu in the state of Amazon. The logistic regression model was used to analyze the association of death from COVID-19 and the demographic and clinical characteristics of women hospitalized for the disease. 10,049 cases of women hospitalized for COVID-19 were analyzed, with 2,003 (20%) dying from the disease. Patients with cardiovascular disease, diabetes, obesity, hypertension, undergoing cancer treatment, puerperal women and those hospitalized in the capital had a higher risk of progressing to death, while pregnancy and the vaccine was a protective factor. The association between the occurrence of death from COVID-19 and age showed significance, the greater the age, 50 to 59 years. The cardiovascular system may be the main target of SARS-CoV-2, and cardiovascular diseases were the most common comorbidities in all stages of COVID-19 infection. Vaccination for COVID-19 had a protective effect on death. These results provide knowledge about patients at greater risk of worsening and death; consequently we can improve care, reduce deaths, and support the elaboration of public health policies.

**Keywords:** COVID-19; pregnancy, death, comorbidities, SARS.

## LISTA DE TABELA

Tabela 1- Características sociodemográficas, comorbidades, residência, imunização em mulheres hospitalizadas com COVID e fatores relacionados ao óbito, no estado do Amazonas, em 2020 e 2022.....	32
Tabela 2- Características sociodemográficas, comorbidades, residência, imunização em mulheres grávidas hospitalizadas com COVID e fatores relacionados ao óbito, no estado do Amazonas, em 2020 e 2022.....	34
Tabela 3-Relação entre as características demográficas, comorbidades, vacinação, residir na capital e interior e o óbito por COVID em grávidas hospitalizadas, no estado do Amazonas, em 2020 e 2022.....	35
Tabela 4 - Relação entre as características demográficas, comorbidades, vacinação, residir na capital e interior e o óbito por COVID em grávidas hospitalizadas, no estado do Amazonas, em 2020 e 2022.....	36

## LISTA DE ABREVIACÃO

COVID-19	Coronavirus Disease 2019
FAPEAM	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPGCIS	Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
PTB	Parto prematuro
RCIU	Restrição de Crescimento Intrauterino
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SG	Síndrome Gripal
SIVEP- Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SUS	Sistema Único de Saúde
UFAM	Universidade Federal do Amazonas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	Hipótese de estudo	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	Objetivos Gerais	<b>18</b>
<b>3.2</b>	Objetivos Específicos	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>ARTIGO</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>30</b>
<b>8</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>31</b>
<b>9</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>32</b>
<b>10</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>40</b>
<b>12</b>	<b>LIMITAÇÕES</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>41</b>
<b>13</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>44</b>
	<b>APÊNDICE A- Termo de anuência para submissão ao CEP</b>	<b>47</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>48</b>

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação conta no item **1.INTRODUÇÃO**, uma problematização geral acerca do tema da dissertação, seguida do item **2.JUSTIFICATIVA** e **3. OBJETIVOS**, logo após, no tópico **4. REVISÃO DA LITERATURA** há descrita uma breve revisão bibliográfica sobre os principais temas trabalhados nesta dissertação.

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo. Será submetido ao periódico *Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil (RESS)*. As seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências encontram-se no respectivo artigo científico, e a formatação do artigo está de acordo com as normas da revista.

As **REFERÊNCIAS** se reportam somente às citações que aparecem nos itens **1.INTRODUÇÃO** e **4.REVISÃO DA LITERATURA**.

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, uma doença infecciosa causada por uma cepa de coronavírus humano, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), tornou-se o foco de atenção em todo o mundo, desde seu primeiro relato no final de dezembro de 2019 em Wuhan, China (LUO et al., 2022).

Espalhou agressivamente e impactou dramaticamente a saúde e a vida diária das pessoas, no mundo afetou mais de 765 milhões de pessoas e levou à morte mais de 6,9 milhões. Somente no Brasil, mais de 690.000 pessoas morreram até 08 de dezembro de 2022 (OMS,2023;ZHU et al., 2020). Em 2020, o Brasil registrou taxa de mortalidade materna de 7,8% (SCHELER et al., 2021), com avanço da doença no país. De fevereiro de 2020 a setembro de 2021, o Brasil registrou 12,3% de taxa de mortalidade na população materna, sendo que entre as regiões brasileiras, o Norte registrou 15%, a maior taxa de mortalidade materna do Brasil (SIQUEIRA et al., 2022). Além da elevada morbidade e mortalidade causada pela doença, o vírus e os esforços para mitigar sua transmissão causaram prejuízos econômicos e sociais sem precedentes (JAMIESON; RASMUSSEN, 2022).

Os padrões clínicos observamos casos assintomáticos, pacientes não graves e gravemente enfermos, com ou sem pneumonia (DONG et al., 2020). Novas cepas mutantes continuam a surgir, representando um grande desafio para a saúde pública em todo o mundo. Enquanto isso, indivíduos idosos, imunossuprimidos e aqueles com condições médicas pré-existentes são particularmente vulneráveis à infecção. Por um lado, foi proposto que mulheres grávidas também podem estar em maior risco (ELSADDIG; KHALIL, 2021; WENLING et al., 2020). Estudos relataram que o curso clínico, as características dos sintomas e a gravidade da COVID-19 são semelhantes em mulheres grávidas e não grávidas, com 86% de casos leves, 9% de casos graves e 5% de casos críticos entre todas as mulheres grávidas que foram diagnosticadas (BRESLIN et al., 2020). Esses achados, no entanto, parecem contradizer o fato de que as mulheres grávidas frequentemente desenvolvem doenças graves após contrair uma variedade de patógenos respiratórios (como influenza, H1N1)(JAMIESON; THEILER; RASMUSSEN, 2006a).

No Brasil, aproximadamente dois meses após o primeiro caso oficial de COVID-19 ter sido relatado, 1.700 mortes entre a população em geral e cinco mortes maternas já haviam sido documentadas, levantando preocupações de que talvez a pandemia em países de baixa e média renda pudesse representar riscos adicionais para mulheres grávidas. Hipotetizou-se que taxas de natalidade mais elevadas, pior estado de saúde da população e má qualidade dos

cuidados obstétricos, contribuiriam para o aumento do número absoluto de óbitos e da taxa de letalidade (AMORIM; SOLIGO TAKEMOTO; FONSECA, 2020).

Uma situação emblemática da pandemia no Brasil ocorreu na cidade de Manaus, capital do estado do Amazonas, localizada na Região Norte. O vírus evoluiu para a variante P.1 em meados de novembro de 2020. Com maior transmissibilidade, a variante espalhou-se rapidamente por todo o território nacional e a probabilidade de morrer por COVID-19 aumentou. Em janeiro de 2021, Manaus viveu uma grave crise de saúde, com escassez de ventiladores (mecânicos) e de leitos hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), em meio à dramática falta de gás oxigênio para tratar pessoas internadas com COVID-19 (FREITAS et al., 2021).

Enquanto a literatura sobre a COVID-19 se expandiu rapidamente nos últimos anos, ainda não temos na literatura os desfechos maternos no Estado do Amazonas no período 2020 a 2022, por esse motivo este estudo tem como objetivo analisar o papel da gestação como fator de risco para óbito por COVID-19 no estado do Amazonas, em 2020 a 2022.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Embora os dados quanto ao sexo sugiram que a SARS-CoV-2 resulte em maiores agravos à saúde e maior mortalidade nos homens (PRADHAN; OLSSON, 2020) existem preocupações de que a doença possa afetar desproporcionalmente as mulheres, quando analisado o contexto social e econômico em que elas se inserem. Além disso, é importante avaliar a suscetibilidade da COVID-19 em mulheres grávidas e a frequência de sinais e sintomas graves da doença (KOTLAR et al., 2021) Isto porque, ocorrem alterações fisiológicas significativas no organismo das gestantes durante a gravidez, principalmente no sistema imunológico. Essas mudanças, que visam apoiar e proteger a vida em desenvolvimento, aumentam a probabilidade das grávidas desenvolverem as formas graves da doença, elevando o risco de evoluírem para óbito (LIU; HUANG; XIANG, 2020; MURALIDAR et al., 2020).

De acordo com a literatura publicada até o momento, a maioria dos casos de COVID-19 em gestantes são assintomáticos ou com sinais e sintomas leves, sem aparentemente apresentar manifestações graves da doença, quando comparado às não gestantes (KOTLAR et al., 2021). Entretanto, é importante relatar que de acordo com as variações regionais, as gestantes com ou sem comorbidades e com COVID-19 podem apresentar riscos aumentados de complicações (revisto por (SALEM; KATRANJI; BAKDASH, 2021).



Os efeitos adversos associados ao vírus variam e são, em parte, influenciados pela idade e pelas comorbidades do indivíduo (ZHOU et al., 2020). Anualmente, ocorrem mais de 140 milhões de nascimentos em todo o mundo, e mulheres grávidas, com imunocomprometimento putativo, estão potencialmente sob risco aumentado de resultados adversos com o novo coronavírus (DI MASCIO et al., 2020). Embora haja uma infinidade de relatos de casos de infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez, seu pequeno tamanho de amostra impede a compreensão diferenciada das complicações potenciais e do esquema de tratamento.

Outro fator que tem mostrado relação com a evolução de casos graves da COVID-19 é o tipo de variante do vírus SARS-CoV-2. Dados da vigilância genômica mostram que a partir de dezembro de 2020 a variante P1 tornou-se prevalente entre os casos confirmados de COVID-19 no Amazonas (NAVECA et al., 2021a). Estudos apontam que esta variante apresenta maior transmissibilidade (NAVECA et al., 2021b), uma vez que indivíduos infectados com esse vírus têm carga viral até 10 vezes maior do que os infectados com a variante selvagem, e apresentam maior virulência (FARIA et al., 2021). FREITAS et al. (2021) mostram que o surgimento da variante P1 no Amazonas está temporalmente associado com o aumento de casos graves e óbitos por COVID-19 em mulheres e jovens sem comorbidades.

No início da pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou as mulheres grávidas como um grupo vulnerável com base em relatórios preliminares de aumento do risco de natimorto, parto prematuro e restrição do crescimento fetal (FGR) e extrapolação da experiência com surtos de vírus respiratórios anteriores, incluindo síndrome respiratória aguda grave (SARS), síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e influenza (MULLINS et al., 2021). As mulheres grávidas foram consideradas em risco aumentado de morbidade e mortalidade por infecção por SARS-CoV-2, particularmente quando sintomáticas (MULLINS et al., 2021). Gestantes podem ser suscetíveis a desenvolver sintomas mais graves após infecção por vírus respiratórios, devido a alterações fisiológicas dos sistemas imunológico e cardiopulmonar durante a gravidez (JAMIESON; THEILER; RASMUSSEN, 2006b). É bastante possível que a COVID-19 torne-se uma doença com a qual tenhamos que lidar cronicamente, com picos de ocorrência sazonais. Em um país o Brasil em que a mortalidade materna encontra-se bem acima do aceitável e no qual o cuidado materno-infantil é um aspecto frágil das políticas de saúde, entender os fatores associados ao óbito pelo SARS-CoV-2 é imprescindível para um melhor atendimento e aconselhamento das pacientes obstétricas e suas famílias no presente e

no futuro (ALIMOHAMADI et.al, 2021).

Assim encontrar respostas que justifiquem o risco de agravamento nessa população é crucial para o planejamento obstétrico e para o manejo eficaz das gestantes com COVID-19, e diante das evidências conflitantes de que dispomos até o momento, procuramos determinar os fatores associados ao óbito da COVID-19 nas gestantes no Estado do Amazonas. Dessa maneira os resultados do estudo nos permitirão a tomada de decisões assertivas, possibilitando o desenvolvimento de novas estratégias de promoção de saúde, para o enfrentamento da COVID-19, podendo auxiliar na formulação de novas hipóteses, direcionando a tomada de decisão e contribuindo para preencher esta lacuna da literatura.

## **2.1 Hipótese de estudo**

A hipótese nula (H0) deste estudo é de que não existe relação entre mortalidade em grávidas com COVID hospitalizadas

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivos Gerais**

- Analisar a gravidez como fator associado ao óbito por COVID-19 em mulheres hospitalizadas no estado do Amazonas no ano de 2020 a 2022.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar o perfil sócio-demográfico e clínico de mulheres com COVID-19 hospitalizadas no Amazonas.
- Identificar os fatores associados ao óbito por COVID-19 em mulheres.
- Analisar a relação entre gestação e óbito por COVID-19.

## **4 REVISÃO DA LITERATURA**

### **4.1 COV-2**

Os coronavírus foram descritos pela primeira vez em 1966 por Tyrell e Bynoe, que cultivaram os vírus de pacientes com resfriados comuns. Com base em sua morfologia como

víriões esféricos com uma concha central e projeções de superfície semelhantes a uma coroa solar, eles foram denominados coronavírus (latim: corona = coroa) (VELAVAN; MEYER, 2020).

A subfamília pode ser dividida em quatro gêneros: Alpha-, Beta-, Gama- e Deltacoronavirus. Os CoVs não são novos para o ser humano e a maioria deles produz doenças respiratórias leves em humanos e são conhecidos por infectar animais domesticados há décadas. Mas, desde o início do século 21, eles surgiram como uma grande ameaça à população humana e merecem pesquisas. Havia seis CoVs conhecidos, dos quais a síndrome respiratória aguda grave CoV (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio CoV (MERS-CoV). Em 2002, o SARS-CoV surgiu na China e infectou 8.422 pessoas, levando à morte de 916 indivíduos. Mais tarde, o MERS-CoV apareceu nos países árabes e infectou cerca de 1800 humanos. Recentemente, em 2019, o sétimo CoV causou epidemia em grande escala afetando quase todos os países do mundo. Sendo um parente próximo do SARS-CoV, o novo coronavírus foi nomeado como SARS-CoV-2. Em comparação com o SARS-CoV e o MERS-CoV, o SARS-CoV-2 está se espalhando mais rapidamente e o número de mortes é maior (KADAM et al., 2021b).

Esses vírus são, provavelmente originários de morcegos que depois mudaram para um hospedeiro mamífero (*Paguma larvata*), no caso do SARS-CoV, e, para o camelo (*Camelus dromedarius*), no MERS-CoV, antes de cruzarem a barreira das espécies e infectarem humanos (CHAN et al., 2020). O SARS-CoV-2 aparentemente conseguiu fazer sua transição de animais para humanos no mercado de frutos do mar de Huanan em Wuhan, China. No entanto, os esforços para identificar potenciais hospedeiros intermediários parecem ter sido negligenciados em Wuhan (VELAVAN; MEYER, 2020). O agente etiológico foi identificado como um  $\beta$ -CoV, isolado, sequenciado e nomeado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (GUO et al., 2020). Análises genéticas demonstraram que o SARS-CoV-2 compartilha 96% do seu genoma com o CoV de morcego, 91,02% com o genoma do CoV de pangolin e 79% com o SARS-CoV, sugerindo a transmissão interespecie até a infecção humana e a existência de reservatórios animais do novo vírus (ZHANG; WU; ZHANG, 2020).

Em 11 de fevereiro de 2020, a OMS anunciou que a doença causada por este novo CoV era a "COVID-19", sigla para "doença Coronavírus 2019". Um mês após o comunicado, no dia 11 de março, os números de contaminados pelo vírus havia aumentado de forma exponencial fora da China e a quantidade de países envolvidos triplicou, registrando-se mais de 118.000 casos em 114 países e mais de 4.000 mortes. O grave cenário fez com que a OMS

declarasse a COVID-19 uma pandemia (CASCELLA et al., 2023).

## 4.2 COVID-19

A COVID-19, inicialmente identificada como uma pneumonia de etiologia desconhecida, foi documentada pela primeira vez em Wuhan, na China, durante um surto viral provocado por um novo coronavírus (LI et al., 2020; WHO, 2021) denominado SARS-CoV-2 (WHO, 2020).

Em 27 de dezembro de 2019, três adultos (uma mulher e dois homens) foram internados em um hospital em Wuhan, China, com pneumonia grave, um paciente morreu e os outros dois pacientes foram submetidos a uma lavagem broncoalveolar em 30 de dezembro de 2019. A partir dessas amostras, em fevereiro de 2020, Zhu e cols (2019) descreveram um novo coronavírus, denominado coronavírus de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que infectou humanos com uma doença respiratória chamada doença coronavírus 2019 (COVID-19). Em 1º de maio de 2020, havia mais de 3,33 milhões de casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2 em todo o mundo e mais de 237.000 pessoas morreram (HOPKINS, 2020). Devido a elevada taxa de transmissão do vírus, a doença se espalhou rapidamente e em março de 2020 foi classificada como pandemia pela OMS (OPAS, 2020). Ainda hoje, o principal fator que contribui para rápida dispersão da doença é a existência de infectados pelo SARS-CoV-2 que estão ou são assintomáticos.

As manifestações clínicas dos indivíduos sintomáticos aparecem após um período de incubação do vírus, que pode variar de cinco a 14 dias. Após este período, as diferenças entre os sinais e sintomas da doença nos infectados determinará a necessidade ou não de cuidados hospitalares intensivos (LIU; HUANG; XIANG, 2020)

A infecção por COVID-19 é geralmente dividida em sintomática e assintomática, com casos sintomáticos ainda categorizados como críticos, graves e não graves. Os casos críticos é caracterizado por síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse, choque séptico ou outras condições que requerem terapias de manutenção da vida (ventilação mecânica ou terapia vasopressora). Os casos fortes Saturação de oxigênio < 90%, sinais de desconforto respiratório grave (uso de músculos acessórios, incapacidade de falar frases completas) e o não grave qualquer paciente que não satisfaça os critérios para doença crítica ou grave. E os sinais e sintomas, são febre, alterações no paladar e/ou olfato, mialgias e sintomas do trato respiratório, como tosse, pneumonia viral, insuficiência respiratória hipoxêmica e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) podem resultar de COVID-19, sendo a

insuficiência respiratória hipoxêmica o motivo mais comum de internação em UTI (LONG et al., 2022).

Embora os dados desagregados quanto ao sexo sugiram que a SARS-CoV-2 resulte em maiores agravos à saúde e maior mortalidade nos homens (PRADHAN; OLSSON, 2020) existem preocupações de que a doença possa afetar desproporcionalmente as mulheres, quando analisado o contexto social e econômico em que elas se inserem. Além disso, é importante avaliar a suscetibilidade da COVID-19 em mulheres grávidas e a frequência de sinais e sintomas graves da doença (KOTLAR et al., 2021) Isto porque, ocorrem alterações fisiológicas significativas no organismo das gestantes durante a gravidez, principalmente no sistema imunológico. Essas mudanças, que visam apoiar e proteger a vida em desenvolvimento, aumentam a probabilidade das grávidas desenvolverem as formas graves da doença, elevando o risco de evoluírem para óbito (LIU; HUANG; XIANG, 2020; MURALIDAR et al., 2020).

De acordo com a literatura publicada até o momento, a maioria dos casos de COVID-19 em gestantes são assintomáticos ou com sinais e sintomas leves, sem aparentemente apresentar manifestações graves da doença, quando comparado às não gestantes (KOTLAR et al., 2021). Entretanto, é importante relatar que de acordo com as variações regionais, as gestantes com ou sem comorbidades e com COVID-19 podem apresentar riscos aumentados de complicações (revisado por (SALEM; KATRANJI; BAKDASH, 2021).

No Irã foi observado que nove gestantes entre o segundo e terceiros trimestres de gravidez, sem comorbidades, com sinais e sintomas leves da doença, evoluíram para um quadro de pneumonia COVID-19. Ao final, a doença provocou sete mortes e duas recuperações, uma dependente de ventilação mecânica, e a outra de internação prolongada (HANTOUSHZADEH et al., 2020).

Os efeitos adversos associados ao novo vírus variam e são, em parte, influenciados pela idade e pelas comorbidades do indivíduo (ZHOU et al., 2020). Anualmente, ocorrem mais de 140 milhões de nascimentos em todo o mundo, e mulheres grávidas, com imunocomprometimento putativo, estão potencialmente sob risco aumentado de resultados adversos com o novo coronavírus (DI MASCIO et al., 2020). Embora haja uma infinidade de relatos de casos de infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez, seu pequeno tamanho de amostra impede a compreensão diferenciada das complicações potenciais e do esquema de tratamento.

Outro fator que tem mostrado relação com a evolução de casos graves da COVID-19 é o tipo de variante do vírus SARS-CoV-2. Dados da vigilância genômica mostram que a

partir de dezembro de 2020 a variante P1 tornou-se prevalente entre os casos confirmados de COVID-19 no Amazonas (NAVECA et al., 2021a). Estudos apontam que esta variante apresenta maior transmissibilidade (NAVECA et al., 2021b), uma vez que indivíduos infectados com esse vírus têm carga viral até 10 vezes maior do que os infectados com a variante selvagem, e apresentam maior virulência (FARIA et al., 2021). FREITAS e colaboradores (2021) mostram que o surgimento da variante P1 no Amazonas está temporalmente associado com o aumento de casos graves e óbitos por COVID-19 em mulheres e jovens sem comorbidades.

### **4.3 COVID-19 NA GESTAÇÃO**

No início da pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou as mulheres grávidas como um grupo vulnerável com base em relatórios preliminares de aumento do risco de natimorto, parto prematuro e restrição do crescimento fetal (FGR) e extrapolação da experiência com surtos de vírus respiratórios anteriores, incluindo síndrome respiratória aguda grave (SARS), síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e influenza (MULLINS et al., 2021).

As mulheres grávidas foram consideradas em risco aumentado de morbidade e mortalidade por infecção por SARS-CoV-2, particularmente quando sintomáticas (MULLINS et al., 2021).

Gestantes podem ser suscetíveis a desenvolver sintomas mais graves após infecção por vírus respiratórios, devido a alterações fisiológicas dos sistemas imunológico e cardiopulmonar durante a gravidez (JAMIESON; THEILER; RASMUSSEN, 2006b).

As infecções virais durante a gravidez podem resultar em resultados clínicos prejudiciais. Patógenos virais na interface materno-fetal podem afetar a função placentária e podem causar complicações na gravidez, como aborto espontâneo, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) ou parto prematuro (PTB). A placenta funciona como uma barreira fisiológica e imunológica para prevenir a transferência do vírus da mãe para o feto. No entanto, uma resposta imunológica à infecção pode impactar negativamente a circulação fetal ou predispor a mãe a uma resposta anormal. A infecção viral da decídua e/ou placenta pode resultar na produção de fatores imunológicos solúveis que podem atingir o feto e afetar seu desenvolvimento. Os vírus raramente atravessam a barreira placentária; no entanto, quando um patógeno atinge o feto, pode causar defeitos congênitos graves, como microcefalia ou até mesmo a morte (NAIDU et al., 2022).

#### 4.4 VIGILÂNCIA DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) iniciou, em 2000, a implantação de um Sistema de Vigilância Epidemiológica da Influenza em âmbito nacional, incluindo a vigilância de Síndrome Gripal (SG) em Unidades Sentinelas. O principal objetivo dessa vigilância era a identificação dos vírus respiratórios em circulação no país, além de permitir o monitoramento da demanda de atendimentos por SG, obtidos pelo Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) (MINISTERIO DA SAUDE, 2013).

As informações do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-Gripe) é o SIS para o registro da notificação universal (e imediata) dos casos de SRAG, responsável por registrar os dados da vigilância sentinela dos casos de síndrome gripal, além de todos os internados casos e mortes por SARS. O SIVEP-Gripe foi desenvolvido para apoiar as ações de vigilância da gripe, principalmente para a identificação dos principais vírus respiratórios circulantes no território nacional (RIBAS et al., 2022).

O Brasil está há muitos anos alinhado com as diretrizes da OMS para vigilância de SRAG (SILVA et al., 2022); assim, o país estava preparado para captar casos de notificação durante a pandemia de COVID-19 sem ter que criar um sistema de vigilância desde o início. Ainda assim, há a necessidade de melhorar este sistema de vigilância para aumentar o nível de confiança e tempestividade dos dados gerados.

A ficha de notificação do SIVEP-Gripe inclui dados relativos à caracterização sociodemográfica, clínica e de investigação diagnóstica dos casos, cujo preenchimento no sistema pode ser interno, essencial ou obrigatório (RIBAS et al., 2022).

Durante o ano de 2020, foram feitas quatro atualizações, nas quais foram modificadas as regras de preenchimento, incluindo ou excluindo campos (RIBAS et al., 2022).

Por fim, 83 variáveis foram incluídas e agrupadas em três blocos, são elas, variáveis sociodemográficas e etiológicas: raça/cor da pele autodeclarada, escolaridade, CEP do local de residência, área geográfica do endereço residencial, caso decorrente de surto de síndrome gripal, caso de SRAG com infecção hospitalar e caso com contato direto com aves, porcos, outros; Condição clínica e evolução: sinais e sintomas (febre, tosse, dor de garganta, dispneia, desconforto respiratório, saturação < 95%, diarreia, vômito, dor abdominal, fadiga, perda do olfato, perda do paladar, outros sinais e sintomas) ; fatores de risco: o indivíduo apresenta fator de risco, ser puérpera, doença cardiovascular crônica, doença hematológica crônica, síndrome de Down, doença hepática crônica, asma, diabetes mellitus, distúrbios neurológicos,

doença pulmonar crônica, imunodeficiência ou imunodepressão, doença renal crônica, obesidade, valor do índice de massa corporal (IMC) (obesos), outros fatores de risco e descrições de outras morbidades; histórico vacinal: se vacinou contra influenza na última campanha, data da última dose da vacina contra influenza, mãe se vacinou contra influenza (menores de 6 meses), mãe amamenta o filho (menores de 6 meses); outras informações clínicas: medicamentos antivirais utilizados para o tratamento da doença, medicamentos antivirais utilizados (oseltamivir, zanamivir, outros), descrição dos outros medicamentos antivirais utilizados, data de início do tratamento antiviral, necessidade de internação, data da internação, Unidade da Federação onde ocorreu a internação, município onde ocorreu a internação; critérios diagnósticos: exames de imagem (radiografia de tórax, especificação de outras radiografias de tórax, data da radiografia de tórax), resultado da tomografia (data do procedimento de tomografia); coleta da amostra (foi realizada a coleta da amostra para exame diagnóstico, data da coleta da amostra para exame diagnóstico, tipo de amostra clínica coletada para exame diagnóstico), especificação de outra amostra coletada; teste rápido do antígeno (tipo de teste rápido do antígeno, data do resultado do teste rápido do antígeno, resultado do teste rápido do antígeno, resultado do teste rápido do antígeno positivo para influenza); RT-PCR [resultado da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR)/outro método aplicando biologia molecular, data do resultado do teste RT-PCR/outro método aplicando biologia molecular, resultado positivo do teste RT-PCR para influenza, RT positivo- resultado de PCR para influenza A ou B]; teste sorológico (tipo de amostra sorológica que foi coletada, descrição do tipo de amostra clínica diferente das citadas, data de coleta do material para diagnóstico sorológico, tipo de teste sorológico realizado, descrição do tipo de teste sorológico que foi realizado, resultado da sorologia para SARS-CoV-2 IgG, IgM e IgA); desfecho (classificação final do caso, indicar o critério de confirmação) (RIBAS et al., 2022).

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **Considerações éticas do estudo**

Projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa do Instituto Nacional da Amazonia (CEP-INPA), registrado sob o CAAE nº 47995921.0.0000.0006, parecer nº 4.832.168 e seguiu todas as recomendações previstas na resolução MS/CNS 466/2012. Os bancos de dados foram cedidos pela Fundação de Vigilância em Saúde, guardados em



computador pessoal e seu acesso protegido por senha. Foram garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados e os resultados desse estudo não permitiu a identificação individual dos casos notificados.

A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deste projeto justifica-se porque foram utilizados os dados dos registros do sistema de informação SIVEP-Gripe. Anexo Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados (ANEXO A).

### **Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte prospectiva, com base nos dados secundários dos sistemas de informação da vigilância epidemiológica no Estado do Amazonas: SIVEP-Gripe.

### **Local da Pesquisa**

O local de estudo foi o estado do Amazonas, localizado na região Norte do país e apresenta área total de 1.559.161 km<sup>2</sup>, sendo formado por 62 municípios e 9 regiões de saúde. De acordo com o IBGE, o estado possui 4.207.714 habitantes, dos quais 2.219.580 residem na capital Manaus (IBGE, 2020). Destes totais, o quantitativo de mulheres com 14 anos ou mais somam, aproximadamente, 51% da população no estado e 52% na capital (CIEAM, 2020).

### **População de estudo**

A população do estudo foi constituída por 25.510 mulheres em idade fértil (12 a 59anos) do Estado no Amazonas confirmadas para COVID-19 nos registros dos sistemas de informação SIVEP-Gripe, no período de 13 de março de 2020 a 31 de dezembro de 2022, residentes no estado do Amazonas.

### **Crítérios de Inclusão e Exclusão**

Foram incluídos registros de hospitalizações por COVID-19 de pacientes com as seguintes características:

- (a) idade de 12 a 59 anos;
- (b) um diagnóstico laboratorial de COVID-19, de acordo com o Ministério da Saúde;

- (c) sexo feminino;
- (d) e mulheres em idade fértil grávidas e não grávidas

Os critérios de exclusão registros duplicados, com campos essenciais em branco ou com inconsistência.

### **Fonte de dados**

Os dados relativos aos casos de COVID-19 foram extraídos do SIVEP-Gripe disponibilizados pela Fundação de Vigilância em Saúde (FVS)

### **Características analisadas**

Para caracterizar o perfil dos casos de COVID-19 foram analisadas as seguintes variáveis: mulheres grávidas e não grávidas, idade, escolaridade,raça/cor, a presença de comorbidades,vacinação e município de residência e o desfecho foi óbito

### **Análise estatística**

Foi realizada uma análise descritiva, utilizando tabelas de frequência absolutas e relativas. Utilizamos um modelo de regressão logística univariado para identificação dos fatores de risco relacionados ao óbito. Para o primeiro passo, começou-se por realizar um procedimento univariado variável a variável. As variáveis que tiveram uma associação de <20% foram selecionadas para o modelo múltiplo. Para os modelos multivariados iniciais, foram selecionadas variáveis preditoras cujas associações com a variável dependente foram significativas a 20% na regressão logística univariadas, foi realizado um procedimento reverso, excluindo as variáveis uma a uma em ordem de significância, mantendo no modelo final as variáveis significativas a 5%. Para realizar a análise foi utilizado o aplicativo R versão 3.6.3.

## **ARTIGO**

**Gravidez como fator de proteção para óbito por COVID-19 no estado do Amazonas**  
**Pregnancy as a protective factor for death by covid-19 in the state of Amazonas**

Jéssica Anne Pereira Corrêa França<sup>1</sup> - [orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-9423-2712](https://orcid.org/0000-0002-9423-2712)

Bleno Leonam Gonçalves da Costa<sup>1,2</sup> - [orcid.org/https://orcid.org/0000-0003-2408-1696](https://orcid.org/0000-0003-2408-1696)

Lia Mizobe Ono<sup>3</sup> - [orcid.org/ https://orcid.org/0000-0002-7979-8638](https://orcid.org/0000-0002-7979-8638)

Daniel Barros de Castro<sup>1,2</sup> - [orcid.org/ https://orcid.org/0000-0001-5969-544X](https://orcid.org/0000-0001-5969-544X)

1. Universidade Federal do Amazonas, Programa de pós-graduação em ciências da saúde, Manaus, Amazonas, Brasil
2. Fundação de vigilância em saúde – Dra. Rosemary Costa Pinto, Manaus, Amazonas, Brasil
3. Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas e Instituto Sensumed de Ensino e Pesquisa – Ruy França, Manaus, Amazonas, Brasil

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada por uma nova cepa de coronavírus humano, denominado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Afetou mais de 765 milhões de pessoas e levou à morte mais de 6,9 milhões no mundo. Os padrões clínicos variaram de casos assintomáticos a pacientes gravemente enfermos, com ou sem pneumonia. Indivíduos idosos, imunossuprimidos e aqueles com condições médicas pré-existentes são particularmente vulneráveis às complicações da infecção. Não está claro como a infecção por SARS-CoV-2 na gravidez está relacionada aos desfechos maternos. Este estudo tem como objetivo analisar o papel da gestação como fator de risco para óbito por COVID-19 no estado do Amazonas, em 2020 a 2022. Foi realizado um estudo de coorte prospectiva utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica do SIVEP-Gripe no estado do Amazonas. Foi utilizado o modelo de regressão logística para analisar a associação do óbito por COVID-19 e as características demográficas e clínicas de mulheres internadas pela doença. Foram analisados 10.049 casos de mulheres internadas por COVID-19, sendo que 2.003 (20%) evoluíram para óbito pela doença. As pacientes com doença cardiovascular, diabetes, obesidade, hipertensas, em tratamento oncológico, puérperas e hospitalizadas na capital mostraram maior risco de evoluir para o óbito, enquanto que a gravidez e a vacina foi fator de proteção. A associação entre a ocorrência de óbito por COVID-19 e a idade, mostrou significância, quanto maior a idade, 50 a 59 anos. O sistema cardiovascular pode ser o principal alvo do SARS-CoV-2, e as doenças cardiovasculares foram as comorbidades mais comuns em todas as fases da infecção por COVID-19. A vacinação para a COVID-19 tiveram efeito de proteção para o óbito. Esses resultados forneceram conhecimento sobre os os pacientes com maior risco de agravamento e óbito, consequentemente podemos melhorar o atendimento, reduzir os óbitos e subsidiar a elaboração de políticas de saúde pública .

**Palavras chave:** COVID-19, Gravidez, Óbito, comorbidades, SRAG.

## ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by a new strain of human coronavirus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It affected more than 765 million people and led to the death of more than 6.9 million people worldwide. Clinical patterns range from asymptomatic cases to critically ill patients with or without pneumonia. Elderly, immunosuppressed individuals and those with pre-existing medical conditions are particularly susceptible to the complications of infection. On the one hand, it is unclear how SARS-CoV-2 infection in pregnancy is related to maternal outcomes. This study aims to analyze the role of pregnancy as a risk factor for death from COVID-19 in the state of Amazonas, from 2020 to 2022. A prospective cohort study was carried out using secondary data from the epidemiological surveillance of SIVEP-Flu in the state of Amazon. The logistic regression model was used to analyze the association of death from COVID-19 and the demographic and clinical characteristics of women hospitalized for the disease. 10,049 cases of women hospitalized for COVID-19 were analyzed, with 2,003 (20%) dying from the disease. Patients with cardiovascular disease, diabetes, obesity, hypertension, undergoing cancer treatment, puerperal women and those hospitalized in the capital had a higher risk of progressing to death, while pregnancy and the vaccine was a protective factor. The association between the occurrence of death from COVID-19 and age showed significance, the greater the age, 50 to 59 years. The cardiovascular system may be the main target of SARS-CoV-2, and cardiovascular diseases were the most common comorbidities in all stages of COVID-19 infection. Vaccination for COVID-19 had a protective effect on death. These results provide knowledge about patients at greater risk of worsening and death; consequently we can improve care, reduce deaths and support the elaboration of public health policies.

**Keywords:** COVID-19, Pregnancy, Death, comorbidities, SARS

## RESUMÉN

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por una nueva cepa de coronavirus humano llamada síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Afectó a más de 765 millones de personas y provocó la muerte de más de 6,9 millones de personas en todo el mundo. Los patrones clínicos variaron desde casos asintomáticos hasta pacientes críticos con o sin neumonía. Los ancianos, las personas inmunodeprimidas y las personas con condiciones médicas preexistentes son particularmente vulnerables a las complicaciones de la infección. Por un lado, no está claro cómo la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo se relaciona con los resultados maternos. Este estudio tiene como objetivo analizar el papel del embarazo como factor de riesgo de muerte por COVID-19 en el estado de Amazonas, de 2020 a 2022. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo utilizando datos secundarios de la vigilancia epidemiológica de SIVEP-Flu en el estado de Amazonas. Se utilizó el modelo de regresión logística para analizar la asociación de la muerte por COVID-19 y las características demográficas y clínicas de las mujeres hospitalizadas por la enfermedad. Se analizaron un total de 10.049 casos de mujeres hospitalizadas por COVID-19, falleciendo 2.003 (20%) a causa de la enfermedad. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, hipertensión, en tratamiento oncológico, púerperas y hospitalizados en la capital mostraron mayor riesgo de evolucionar a muerte, mientras que el embarazo y la vacuna fueron un factor protector. Estos resultados proporcionaron conocimiento sobre los pacientes con mayor riesgo de empeoramiento y muerte, por lo que podemos mejorar la atención, reducir las muertes y apoyar la elaboración de políticas públicas de salud .

**Palabras clave:** COVID-19, Embarazo, Muerte, . comorbilidades, SARS

## Contribuições do estudo

29

<b>Principais resultados</b>	Nossos achados apontam que os casos fatais da COVID-19 em grávidas no estado do Amazonas, em 2020 a 2022, tiveram relação com doenças pré-existentes e com pacientes não vacinados. A idade foi um fator que mostrou um risco aumentado para óbito, em mulheres com 50 a 59 anos. Pacientes com doença cardiovascular, diabetes, obesidade, hipertensos e oncológico, mostraram maior risco de evoluírem para óbito por COVID-19. A vacinação mostrou-se como um fator de proteção para os pacientes.
<b>Implicações para os serviços</b>	Os resultados aqui apresentados mostraram que comorbidade, pacientes não vacinados estão relacionados com o óbito para pacientes grávidas internadas com COVID-19. Portanto, pacientes internados por COVID-19, com essas características, devem ter atenção especial no manejo clínico.
<b>Perspectivas</b>	Esses resultados podem fornecer conhecimento básico para o desenvolvimento de protocolos ou sistemas estratégicos no futuro para identificar pacientes de risco e evitar desfechos fatais dos casos de COVID-19 em grávidas.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19, uma doença infecciosa causada por uma cepa de coronavírus humano, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), tornou-se o foco de atenção em todo o mundo<sup>1</sup>. Desde seu primeiro relatório no final de dezembro de 2019 em Wuhan, China .

Espalhou agressivamente e impactou dramaticamente a saúde e a vida diária das pessoas<sup>2</sup>, afetou mais de 765 milhões de pessoas e levou à morte mais de 6,9 milhões no mundo. Somente no Brasil, mais de 690.000 pessoas morreram até 08 de dezembro de 2022<sup>3</sup>. Em 2020, o Brasil registrou taxa de mortalidade materna de 7,8%<sup>3</sup>, com avanço da doença no país. De fevereiro de 2020 a setembro de 2021, o Brasil registrou 12,3% de taxa de mortalidade na população obstétrica, sendo que entre as regiões brasileiras, o Norte registrou 15%, a maior taxa de mortalidade materna do Brasil<sup>4</sup>. Além da elevada morbidade e mortalidade causada pela doença, o vírus e os esforços para mitigar sua transmissão causaram prejuízos econômicos e sociais sem precedentes<sup>5</sup>.

Os padrões clínicos variaram de casos assintomáticos a pacientes gravemente enfermos, com ou sem pneumonia<sup>6</sup>. Novas cepas mutantes continuam a surgir, representando um grande desafio para a saúde pública em todo o mundo. Enquanto isso, é evidente que indivíduos idosos, imunossuprimidos e aqueles com condições médicas pré-existentes são particularmente vulneráveis à infecção. Por um lado, também foi proposto que mulheres grávidas também podem estar em maior risco<sup>7,8</sup>. Estudos relataram que o curso clínico, as características dos sintomas e a gravidade da COVID-19 são semelhantes em mulheres grávidas e não grávidas, com 86% de casos leves, 9% de casos graves e 5% de casos críticos entre todas as mulheres grávidas que foram diagnosticadas<sup>9</sup>. Esses achados, no entanto, parecem contradizer o fato de que as mulheres grávidas frequentemente desenvolvem doenças graves após contrair uma variedade de patógenos respiratórios (como influenza, H1N1)<sup>10</sup>.

No Brasil, aproximadamente dois meses após o primeiro caso oficial de COVID-19 ter sido relatado, 1.700 mortes entre a população em geral e cinco mortes maternas já haviam sido documentadas, levantando preocupações de que talvez a pandemia em países de baixa e média renda pudesse representar riscos adicionais para mulheres grávidas. Hipotetizou-se que taxas de natalidade mais elevadas, pior estado de saúde da população e má qualidade dos cuidados obstétricos, agora competindo com constrangimentos decorrentes da gestão da pandemia, contribuiriam para o aumento do número absoluto de óbitos e também da taxa de letalidade<sup>11</sup>.

Uma situação emblemática da pandemia no Brasil ocorreu na cidade de Manaus, capital do estado do Amazonas, localizada na Região Norte. Um grupo de pesquisadores descobriu que o vírus evoluiu para a variante P.1 em meados de novembro de 2020. Com maior transmissibilidade, a variante espalhou-se rapidamente por todo o território nacional e a probabilidade de morrer por COVID-19 aumentou logo após o surgimento do surto da variante. Em janeiro de 2021, Manaus viveu uma grave crise de saúde, com escassez de ventiladores (mecânicos) e de leitos hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), em meio à dramática falta de gás oxigênio para tratar pessoas internadas com COVID-19<sup>12</sup>.

Enquanto a literatura sobre a COVID-19 se expandiu rapidamente nos últimos anos, ainda não temos na literatura os desfechos maternos no Estado do Amazonas no período 2020 a 2022, conhecido como “período emblemática da pandemia no Brasil”, por esse motivo este estudo tem como objetivo analisar o papel da gestação como fator de risco para óbito por COVID-19 no estado do Amazonas, em 2020 a 2022.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte prospectiva, com base nos dados secundários dos sistemas de informação da vigilância epidemiológica no Estado do Amazonas: SIVEP-Gripe.

O estado do Amazonas está localizado na região Norte do Brasil. Em 2021, a população estimada no estado foi de 4 269 995 habitantes, dos quais 50,2% eram mulheres e 52% residiam na capital Manaus<sup>13</sup>.

Foram incluídos registros de mulheres residentes no estado do Amazonas, em idade fértil, de 12 a 59 anos, notificadas no período de 13 de março de 2020 a 31 de dezembro de 2022. Registros duplicados, com campos essenciais em branco ou com inconsistência foram identificados e excluídos. Os fatores explicativos analisados foram às características sociodemográfica: faixa etária, escolaridade, raça, local de residência, gestantes, puérperas, as comorbidades: doenças cardiovasculares, hipertensão, oncológico, cardiopata, doença hematológica, asma, diabetes e obesidade; os aspectos de imunização: vacinadas ou não. O desfecho avaliado foi o óbito por COVID-19.

Foi realizada uma análise descritiva, utilizando tabelas de frequência absolutas e relativas. Utilizamos um modelo de regressão logística univariado para identificação dos fatores de risco relacionados ao óbito. Para o primeiro passo, começou-se por realizar um procedimento univariado variável a variável. As variáveis que tiveram uma associação de

<20% foram selecionadas para o modelo múltiplo. Para os modelos multivariados iniciais, foram selecionadas variáveis preditoras cujas associações com a variável dependente foram significativas a 20% na regressão logística univariadas, foi realizado um procedimento reverso, excluindo as variáveis uma a uma em ordem de significância, mantendo no modelo final as variáveis significativas a 5%. Para realizar a análise foi utilizado o aplicativo R versão 3.6.3.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional da Amazonia (CEP-INPA), registrado sob o CAAE nº 47995921.0.0000.0006, parecer nº 4.832.168.

## RESULTADOS

No estado do Amazonas, de 13 de março de 2020 a 31 de dezembro de 2022, foram notificados 10.049 casos de COVID-19 em mulheres de 12 a 59 anos. Destas, 8.046 (80%) evoluíram para a cura e 2.003 (20%) evoluíram para óbito. Nos pacientes com idade entre 50 a 59 anos a proporção de óbitos foi superior a 47%, enquanto, na faixa etária de 12 a 19 anos, os óbitos corresponderam a 1,6% dos hospitalizados. As mulheres grávidas 728 (7.2%) que tiveram COVID-19 confirmada, 676 (8,4%) tiveram a cura, enquanto 52(2.6%) foram a óbito. Das pacientes não vacinadas para COVID-19, 29% que evoluíram para o óbito não haviam tomado a vacina (Tabela 1).

Tabela 1- Características sociodemográficas, comorbidades, residência, imunização e desfecho em mulheres hospitalizadas com COVID-19, no estado do Amazonas, nos anos de 2020 a 2022.

	Cura(N=8046)	Óbito(N=2003)	Overall(N=10049)
(continua)			
<b>Faixa etária</b>			
12 a 19 anos	473 (5.9%)	33 (1.6%)	506 (5.0%)
20 a 39 anos	3259(40.5%)	411 (20.5%)	3670 (36.5%)
40 a 49 anos	2172 (27%)	617 (30.9%)	2789 (27.8%)
50 a 59 anos	2142(26.6%)	942 (47%)	3084 (30.7%)
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeto/fundamental	1105(13.7%)	385 (19.2%)	1490 (14.8%)
Médio/superior	2543(31.6%)	776 (38.7%)	3319 (33%)
Ausente	4398(54.7%)	842 (42.1%)	5240 (52.2%)
<b>Raça</b>			
Não Branca	7153(88,9%)	1787(89,2%)	8940(89%)
Branca	502(6,2)	159(8%)	661(6,5%)
Ausente	391 (4,9%)	57(2,8%)	448(4,5%)
<b>Puérpera</b>			
Não	7809(97.1%)	1954(97.6%)	9763 (97.2%)
Sim	237 (2.9%)	49 (2.4%)	286 (2.8%)
<b>Gestante</b>			
Não	6356(79%)	1648(82.3%)	8004(79.6%)
Sim	676(8.4%)	52(2.6%)	728 (7.2%)
Ausente	1014(12.6%)	303 (15.1%)	1317 (13.1%)



	<b>Cura(N=8046)</b>	<b>Óbito(N=2003)</b>	(conclusão) <b>Overall(N=10049)</b>
<b>Hipertensão</b>			
Não	7988(99.3%)	1957(97.7%)	9945 (99%)
Sim	58 (0.7%)	46 (2.3%)	104 (1%)
<b>Oncológico</b>			
Não	8010(99.6%)	1960(97.7%)	9970 (99.2%)
Sim	36 (0.4%)	43 (2.1%)	79 (0.8%)
<b>Cardiovascular</b>			
Não	6783(84.3%)	1437(71.7%)	8220 (81.8%)
Sim	1263(15.7%)	566 (28.3%)	1829 (18.2%)
<b>Hematológico</b>			
Não	7989(99.3%)	1972(98.5%)	9961 (99.1%)
Sim	57 (0.7%)	31 (1.5%)	88 (0.9%)
<b>Asma</b>			
Não	7777(96.7%)	1940(96.9%)	9717 (96.7%)
Sim	269 (3.3%)	63 (3.1%)	332 (3.3%)
<b>Diabetes</b>			
Não	7193(89.4%)	1552(77.5%)	8745 (87%)
Sim	853 (10.6%)	451 (22.5%)	1304 (13%)
<b>Obesidade</b>			
Não	7617(94.7%)	1748(87.3%)	9365 (93.2%)
Sim	429 (5.3%)	255 (12.7%)	684 (6.8%)
<b>Vacina COVID-19</b>			
Não tomou	1659(20.6%)	580 (29%)	2239 (22.3%)
Tomou	789 (9.8%)	66 (3.3%)	855 (8.5%)
Ausente	5598(69.6%)	1357(67.7%)	6955 (69.2%)
<b>Residência</b>			
Capital	4414(54.8%)	1459(72.8%)	5873 (58.5%)
Interior	3609(44.9%)	535(26.8%)	4144 (41.2%)
Ausente	23 (0.3%)	9 (0.4%)	32 (0.3%)

Fonte: A autora, 2023.

Das mulheres que estavam grávidas e evoluíram ao óbito, 86,5% estavam na faixa etária dos 20 a 39 anos, eram pardas 86,5% e obesas, 15,4%. Não houve óbito em grávidas que tomaram a vacina para COVID-19 (Tabela 2).

Tabela 2- Características sociodemográficas, comorbidades, residência, imunização e desfecho em mulheres grávidas hospitalizadas com COVID-19, no estado do Amazonas, nos anos 2020 a 2022.

	<b>Cura(676)</b>	<b>Óbito(52)</b>	(continua) <b>Overall(728)</b>
<b>Faixa etária</b>			
12 a 19 anos	125 (18.5%)	4 (7.7%)	129 (17.7%)
20 a 39 anos	528 (78.1%)	45 (86.5%)	573 (78.7%)
40 a 49 anos	22 (3.3%)	3 (5.8%)	25 (3.4%)
50 a 59 anos	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeto/fundamental	159 (23.5%)	12 (23.1%)	171 (23.5%)
Médio/superior	269 (39.8%)	23 (44.2%)	292 (40.1%)
Ausente	248 (36.7%)	17 (32.7%)	265 (36.4%)
<b>Raça</b>			
Não Branca	635 (93.9%)	47 (90.4%)	682 (93.7%)
Branca	24 (3.6%)	5 (9.6%)	29 (4.0%)
Ausente	17(2.5%)	0 (0%)	17 (2.3%)

	(conclusão)		
	<b>Cura(676)</b>	<b>Óbito(52)</b>	<b>Overall(728)</b>
<b>Raça</b>			
Branca	24(3.6%)	5(9.6%)	29 (4,0%)
Amarela	6 (0,9%)	0 (0%)	6 (0.8%)
Indígena	47(7.0%)	1(1.9%)	48 (6.6%)
Parda	874(84.9%)	45(86.5%)	619 (85.0%)
Preta	8 (1.2%)	1 (1.9%)	9 (1.2%)
<b>Hipertensão</b>			
Não	672(99.4%)	52 (100%)	724 (99.5%)
Sim	4 (0.6%)	0 (0%)	4 (0.5%)
<b>Oncológico</b>			
Não	676 (100%)	51(98.1%)	727 (99.9%)
Sim	0 (0%)	1 (1.9%)	1 (0.1%)
<b>Cardiovascular</b>			
Não	654(96.7%)	48(92.3%)	702 (96.4%)
Sim	22 (3.3%)	4 (7.7%)	26 (3.6%)
<b>Hematológico</b>			
Não	675(99.9%)	49(94.2%)	724 (99.5%)
Sim	1 (0.1%)	3 (5.8%)	4 (0.5%)
<b>Asma</b>			
Não	659(97.5%)	48(92.3%)	707 (97.1%)
Sim	17 (2.5%)	4 (7.7%)	21 (2.9%)
<b>Diabetes</b>			
Não	658(97.3%)	48(92.3%)	706 (97.0%)
Sim	18 (2.7%)	4 (7.7%)	22 (3.0%)
<b>Obesidade</b>			
Não	670(99.1%)	44(84.6%)	714 (98.1%)
Sim	6 (0.9%)	8 (15.4%)	14 (1.9%)
<b>Vacina COVID-19</b>			
Não tomou	132(19.5%)	22(42.3%)	154 (21.2%)
Tomou	95 (14.1%)	0 (0%)	95 (13.0%)
Ausente	449(66.4%)	30(57.7%)	479 (65.8%)
<b>Residência</b>			
Capital	288(42.6%)	31(59.6%)	319 (43.8%)
Interior	388(57.4%)	21(40.4%)	409 (56.2%)

Fonte: A autora, 2023.

Foi observada associação entre a ocorrência de óbito por COVID-19 e a idade. Pacientes com idade de 40 a 49 anos (RR= 4,07, IC 95%: 2,83 – 5,86) e de 50 a 59 anos (RR= 6.30, IC 95%: 4.39 – 9.05) tiveram maior risco de evoluir a óbito. Mulheres que possuem escolaridade nível médio/superior têm menor risco de óbito (RR= 0.88, IC 95%: 0.76 – 1.01) na análise univariada. A raça branca possui maior risco de ir a óbito (RR= 1.27, IC 95%: 1.05 – 1.52) quando comparada às outras raças. O risco de óbito em grávidas (RR = 0.29, IC 95%: 0.22 – 0.39) e puérperas (RR = 0.82, IC 95%: 0.59 – 1.11) é menor, sendo fator de proteção na análise univariada. Foi observado associação do óbito por COVID-19 e as comorbidades: doença cardiovascular (RR = 1.30, IC 95%: 1.10 – 1.54), oncológicos (RR = 4.88, IC 95%: 3.13 – 7.65), com hipertensão arterial (RR = 3.23, IC 95%: 2.18 – 4.77) e com obesidade (RR = 1.74, IC 95%: 1.44 – 2.11). As que receberam vacina para a COVID-19 tiveram efeito de proteção contra o óbito (RR = 0.23, IC 95%: 0.18 – 0.31) e as pacientes residentes na capital

tiveram maior risco de evoluir a óbito (RR = 2.23, IC 95%: 2.00 – 2.48) (Tabela 3).

Tabela 3 – Resultados referentes ao modelo univariado da relação entre as características demográficas, comorbidades, vacinação, residir na capital e interior e o óbito por COVID-19 em mulheres hospitalizadas, no estado do Amazonas, nos anos 2020 a 2022.

<b>Características</b>	<b>RR</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	<b>p-value</b>
<b>Faixa etária</b>				
12 a 19 anos	1	1	1	
20 a 39 anos	1.81	1.25	2.61	0.001
40 a 49 anos	4.07	2.83	5.86	0.001
50 a 59 anos	6.30	4.39	9.05	0.001
<b>Escolaridade</b>				
Analfabeto/fundamental	1	1	1	
Médio/superior	0.88	0.76	1.01	0.0656
<b>Raça</b>				
Não branco	1	1	1	
Branco agrupada	1.27	1.05	1.52	0.0123
<b>Puérpera</b>				
Não	1	1	1	
Sim	0.826	0.599	1.118	0.23
<b>Grávida</b>				
Não	1	1	1	
Sim	0.297	0.22	0.391	0.001
<b>Doença cardiovascular</b>				
Não	1	1	1	
Sim	1.303	1.102	1.542	0.00201
<b>Hipertensão</b>				
Não	1	1	1	
Sim	3.237	2.183	4.774	0.001
<b>Oncologia</b>				
Não	1	1	1	
Sim	4.881	3.13	7.657	0.001
<b>Cardiopatia</b>				
Não	1	1	1	
Sim	1.294	1.095	1.533	0.00263
<b>Doença hematológica</b>				
Não	1	1	1	
Sim	1.403	0.887	2.18	0.138
<b>Asma</b>				
Não	1	1	1	
Sim	0.571	0.424	0.76	0.000168
<b>Diabetes</b>				
Não	1	1	1	
Sim	1.638	1.387	1.936	0.001
<b>Obesidade</b>				
Não	1	1	1	
Sim	1.749	1.444	2.116	0.001
<b>Vacina COVID</b>				
Não Tomou	1	1	1	
Tomou	0.239	0.181	0.311	0.001
<b>Capital</b>				
Não	1	1	1	
Sim	2.23	2.002	2.487	0.001

Fonte: A autora, 2023.

O modelo multivariável final mostra que a idade da paciente 40 a 49 anos (RR=2.47,

IC 95%: 1.29 – 5.38), 50 a 59 anos (RR= 3.67, IC 95%: 1.92 – 7.76, ter câncer (RR= 5.87, IC 95%: 2.47 – 14.53), puerpera (RR= 3.37, IC 95%: 1.95– 6.31), doença hematológica (RR= 3.25, IC 95%: 1.24 – 8.21), diabetes (RR= 1.53, IC 95%: 1.15 – 1.81), obesidade (RR= 1.95, IC 95%: 1.39 – 2.61) e residir na capital (RR= 1.69, IC 95%: 1.39 – 2.61) estão relacionada e aumentam o risco de evolução ao óbito enquanto a vacina para COVID (RR= 0.27, IC 95%: 0.20 – 0.36), e gravidez (RR= 0.53, IC 95%: 0.27 – 1.24) mostrou proteção (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados referentes ao modelo multivariado da relação entre características demográficas, comorbidades, vacinação e o óbito por COVID-19 em mulheres hospitalizadas, no estado do Amazonas, nos anos de 2020 a 2022.

<b>Características</b>	<b>RR</b>	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	<b>p-value</b>
<b>Faixa etária</b>				
12 a 19 anos				
20 a 39 anos	1.194	0.631	2.473	0.608289
40 a 49 anos	2.475	1.293	5.388	0.009934
50 a 59 anos	3.673	1.920	7.762	0.000214
<b>Puérpera</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	3.372	1.955	6.311	0.001
<b>Gestante</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	0.536	0.279	1.245	0.044100
<b>Oncologia</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	5.876	2.470	14.536	0.001
<b>Doença hematológica</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	3.258	1.247	8.216	0.013440
<b>Diabetes</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	1.535	1.158	1.814	0.002617
<b>Obesidade</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	1.953	1.394	2.619	0.001
<b>Vacina COVID</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	0.277	0.205	0.363	0.001
<b>Capital</b>				
Não	-	-	-	-
Sim	1.693	1.365	2.093	0.001

Fonte: A autora, 2023.

## DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados 10.049 casos de mulheres internadas por COVID-19, sendo que 2.003 (20%) evoluíram para óbito pela doença. Encontramos 728 casos confirmados de COVID-19 entre mulheres grávidas. Dessas, 52 mulheres (2,6%) evoluíram para o óbito. Segundo Matar et.al a taxa de complicações maternas parece ser comparável à de adultos não grávidas <sup>15</sup>. Sabe-se que as adaptações imunológicas da gravidez que ajudam as

mães a rejeitar o feto, uma entidade estranha contendo antígenos paternos, também podem ajudar na montagem de uma resposta imune menos robusta ao vírus, conseqüentemente levando a efeitos menos destrutivos no corpo<sup>16</sup>. Outra é que as alterações adaptativas dos órgãos relacionadas à gravidez podem resultar em proteção contra o vírus e seus efeitos<sup>16</sup>.

A associação entre a ocorrência de óbito por COVID-19 e a idade, mostrou significância, quanto maior a idade, 50 a 59 anos (RR= 6.30, IC 95%: 4.39 – 9.05), maior risco de ir a óbito corroborando com Zhang et.al (2022) que a idade também é considerada um fator que afeta a progressão da doença e o risco de mortalidade entre os infectados<sup>17</sup>. Em estudos anteriores, a proporção de infecções que eventualmente progridem para doença grave e crítica, ou morte, aumenta rapidamente com a idade, especialmente entre os  $\geq 50$  anos de idade<sup>17</sup>.

Nos nossos resultados a raça branca possui maior risco de ir a óbito (RR= 1.27, IC 95%: 1.05 – 1.52) quando comparada às outras raças, discordando de estudos anteriores realizados por Mackey et.al (2020), nos EUA, as populações afro-americanas/negras e hispânicas apresentaram taxas mais altas de infecção por SARS-CoV-2 e mortalidade relacionada ao COVID-19 em comparação com populações brancas não hispânicas. A pesquisa Nascido no Brasil: Pesquisa Nacional sobre Parto e Parto, realizada em 2011/2012 com 23.894 mulheres, revelou que as mulheres pretas e pardas apresentaram os piores indicadores de pré-natal e parto em relação às brancas. As puérperas negras apresentaram maior risco de pré-natal inadequado, falta de vínculo com a maternidade e ausência de acompanhante. Desigualdades raciais foram identificadas no processo de atenção à gravidez e ao parto, mostrando um gradiente de pior para melhor assistência entre mulheres pretas, pardas e brancas<sup>19</sup>. Na pandemia da COVID-19 foi observado um aumento das barreiras de acesso à assistência pré-natal e pós-parto, especialmente para mulheres pobres e negras, levantando preocupações sobre a grave mortalidade materna durante a pandemia<sup>20</sup>. E como os nossos dados são referentes a população hospitalizada, uma das justificativas seria que a população branca teve mais acesso, mostrando uma maior proporção de óbitos dessa população nas unidades hospitalares.

Nosso estudo corrobora a importante e, atualmente, bem consolidada, afirmação de publicações anteriores, de que a existência de patologias de base se associa diretamente à ocorrência de complicações clínicas nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2<sup>21</sup>

Em relação às comorbidades observamos que entre as mulheres houve associação do óbito por COVID-19 e pacientes com doença cardiovascular, pacientes oncológicos, hipertensão arterial e com obesidade. Corroborando com Singh et.al (2021), que pacientes

com comorbidades subjacentes são mais vulneráveis à COVID-19. Relata-se que uma proporção significativa de pacientes com COVID-19 sofre de outras condições fisiopatológicas. Na coorte inicial de 1.590 pacientes com COVID-19 da China, Guan et al.(2020) relataram que 399 (25,1%) pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade, enquanto 130 (8,2%) pacientes apresentavam duas ou mais comorbidades. Hipertensão (16,9%), diabetes (8,2%), doenças cardiovasculares (3,7%) e doença renal crônica (1,3%) foram as comorbidades mais comuns em todos os pacientes com COVID-19. Chen et al.(2020) também relataram que 51% dos pacientes com COVID-19 tinham comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares (40,4%), diabetes (12%), doenças do sistema digestivo (11%) e tumores malignos ( 0,01%)<sup>25</sup>.

O sistema cardiovascular pode ser o principal alvo do SARS-CoV-2, e as doenças cardiovasculares foram as comorbidades mais comuns em todas as fases da infecção por COVID-19<sup>24,25</sup>. Como a infecção por SARS-CoV-2 é capaz de induzir inflamação endotelial em vários órgãos devido à infecção viral e à própria resposta imune do hospedeiro<sup>26</sup>, pacientes com doença cardiovascular podem ser mais suscetíveis a um pior prognóstico da COVID-19.

Nossos achados apontam que pacientes com câncer possuem maior risco de evoluir para óbito por COVID-19. O aumento da expressão de receptores celulares pode explicar a maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com câncer. Singh et al (2021). observou recentemente expressão elevada de ACE2( proteína transmembrana expressa na superfície de diversas células do corpo) em muitas condições patológicas, como leucemia, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer cervical, doença hepática gordurosa não alcoólica, psoríase e hipertensão arterial pulmonar. Além disso, verificou-se que o nível de TMPRSS2 (enzima protease serina transmembranar 2) estava regulado positivamente na leucemia, câncer de pulmão e diabetes tipo II <sup>21</sup>.

Galang et al. (2021), através do (SET-NET: Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network) evidenciou que a obesidade, a diabetes foram as que, isoladamente, associaram-se à gravidade da COVID-19<sup>23</sup>.

Esses achados foram confirmados em outra coorte prospectiva, de Metz et al. (2021), e concluiu maior IMC médio, além da presença, DM em pacientes com formas mais severas da doença<sup>21</sup>.

Em 10 estudos analisados, as gestantes que apresentaram a COVID-19 na forma grave apresentavam algum destes fatores sobrepeso ou obesidade, diabetes mellitus (DM)<sup>24</sup>.

Corroborando com McClymont et al (2022) a DM pré-existent, assim como maior IMC e idade mais avançada, são vastamente descritas como mais prevalentes em pacientes

hospitalizadas e morte maternas<sup>24</sup>.

Brandt et al. (2021) que avaliou em seus estudos os fatores de risco para desfechos maternos desfavoráveis, quando foi avaliada a severidade da doença, aquelas com sintomas graves ou críticos apresentaram anemia quando comparadas às suas incidências em pacientes com quadro leve.

Smith et.al (2022) gestantes anêmicas com COVID-19 também apresentaram risco aumentado de internação em unidade de terapia intensiva e morte.

Corroborando com Berhan (2020) desestabilização imunológica e hormonal durante o período pós-parto como transição da gravidez para o estado não gestacional, a gravidade e a mortalidade por COVID-19 podem ser superiores ao período da gravidez.

Serra et.al (2021) As puérperas tiveram pior prognóstico do que as gestantes em relação à admissão na UTI, suporte ventilatório invasivo e óbito.

Em relação a vacinação as pacientes que receberam vacina para a COVID-19 tiveram efeito de proteção para o óbito, evidenciando que as vacinas são seguras e eficazes durante a gravidez<sup>27,28</sup>. Hameed et al. (2023) em seu estudo mostrou uma diminuição no número de infecções por SARS CoV 2 em mulheres grávidas vacinadas (OR: 0,56, 95% CI: 0,47, 0,67,  $P = < 0,00001$ ), juntamente com uma diminuição na hospitalização por COVID-19 (OR: 0,50, IC 95%: 0,31, 0,82;  $P = 0,006$ ) nas infectadas, quando comparadas às gestantes não vacinadas. Ao investigar a resposta imunológica da vacina, um aumento significativo nos títulos de anticorpos IgG, IgM e IgA foi medido em mulheres grávidas vacinadas, com uma resposta sustentada de IgG observada duas semanas após a imunização. Além disso, a vacinação induziu uma resposta imunológica mais robusta em comparação com a observada após a infecção pelo vírus<sup>29</sup>.

A adesão das grávidas à campanha da COVID é inferior em relação à de outras vacinas indicadas na gestação, portanto, o empenho contínuo dos profissionais em informar adequadamente e estimular a prática é imprescindível, visto que, a vacinação segue como principal maneira de evitar complicações clínicas e, conseqüentemente, obstétricas<sup>33, 34,35</sup>.

O risco de pacientes grávidas irem a óbito é considerado fator de proteção, uma das justificativas seria que as grávidas tiveram melhor assistência quando apresentavam casos graves do que o restante da população por serem atendidas em maternidades e não nos hospitais.

Berhan (2020) As alterações imunológicas predominantemente inclinadas para o estado antiinflamatório, que é aumentado pela ação imunomoduladora dos hormônios placentários, contrastam com a reação inflamatória da COVID-19, levando à tempestade de

citocinas, ao contrário de muitas outras infecções virais, a ativação imune bilateral da COVID-19 pode preferencialmente tornar as mulheres grávidas de baixo risco.

Carvalho-Sauer (2021) e McDonnell et al (2020) Outras pesquisas, identificaram o aumento do número de mortes entre mulheres grávidas e esse aumento comprovadamente se deu em decorrência da associação direta ou indiretamente com a COVID-19. Mulheres grávidas quando comparadas a outros membros da família que também tiveram COVID-19 apresentaram formas mais graves<sup>36</sup>.

Chelsea et al, 2021 Outro ponto importante foi o fato de que, mesmo gestantes compondo grupos oficiais de riscos acrescidos a agravos à saúde, inicialmente a gravidez não foi vista como um agravante para a COVID-19<sup>36</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**

A gestação no nosso estudo mostrou-se fator de proteção. O presente estudo, que avaliou os fatores de risco para o óbito da COVID-19 e a correlação desta com os resultados gestacionais adversos, permite concluir que: pacientes com comorbidades e aquelas não vacinadas têm maior risco de evoluir para o óbito por COVID-19.

Além disso, os resultados e sua completude dos dados podem reafirmar a importância da vigilância em saúde no estado do Amazonas, podendo identificar fatores de risco e capazes de apontar causas de óbito, ainda que em unidades sentinelas.

Identificar essas características nos pacientes internados por COVID-19 permite definir protocolos de manejo clínico e, com isso, evitar desfechos fatais dos casos de COVID-19.

## **LIMITAÇÕES**

Este estudo apresenta algumas limitações, principalmente relacionadas à análise de dados secundários. Subnotificação de casos de COVID-19 é uma realidade no Brasil e, há necessidade de melhoria no preenchimento adequado dos formulários de notificação. Há também a necessidade de melhorias no registro dos óbitos pelo SIVEP-Gripe. Isto é provável que tenham ocorrido classificações incorretas dos casos de COVID-19 e a falta de confirmação laboratorial, informação que pode ter influenciado na formação da amostra do estudo. Optamos por incluir apenas casos que foram confirmados por exames laboratoriais para fidelizar melhor a amostragem.



## REFERÊNCIAS

1. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022 Apr 15;269(4):1731–40.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020 Feb 20;382(8):727–33.
3. Scheler CA, Discacciati MG, Vale DB, Lajos GJ, Surita F, Teixeira JC. Mortality in pregnancy and the postpartum period in women with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Brazil, 2020. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2021 Dec 16;155(3):475–82.
4. Siqueira TS, de Souza EKG, Martins-Filho PR, Silva JRS, Gurgel RQ, Cuevas LE, et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: a nationwide population-based cohort study. *J Travel Med.* 2022 May 31;29(3).
5. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):177–86.
6. Dong X, Cao Y, Lu X, Zhang J, Du H, Yan Y, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020 Jul 6;75(7):1699–709.
7. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62.
8. Elsaddig M, Khalil A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jun;73:125–36.
9. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100118.
10. Jamieson D, Theiler R, Rasmussen S. Emerging Infections and Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1638–43.
11. Amorim MMR, Soligo Takemoto ML, Fonseca EB da. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries? *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):298–9.
12. Freitas ARR, Beckedorff OA, Cavalcanti LP de G, Siqueira AM, Castro DB de, Costa CF da, et al. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: A population based ecological study. *The Lancet Regional Health - Americas.* 2021 Sep;1:100021.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Análise da disponibilidade domiciliar e mulheres no Brasil [acesso em 27 mar 2022]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>

14. Manual de orienta da COVID-19. [acesso em 27 mar 2022]. Disponível em:[https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual\\_23-10atualizado.pdf](https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Manual_23-10atualizado.pdf)
15. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr;55(4):435-437. doi: 10.1002/uog.22006. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32134165; PMCID: PMC7169856.
16. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov;12(11):1638-43. doi: 10.3201/eid1211.060152. PMID: 17283611; PMCID: PMC3372330.
17. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023 Feb;64(1):90-107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044620; PMCID: PMC8767775.
18. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, Spencer H, Rusek M, Anderson J, Veazie S, Smith M, Kansagara D. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):362-373. doi: 10.7326/M20-6306. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33253040; PMCID: PMC7772883.
19. Gill L., Jones C.W. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antibodies in neonatal cord blood after vaccination in pregnancy. *Obs Gynecol.* 2021;137:894–896. doi: 10.1097/AOG.0000000000004367.
20. Halasa N.B., Olson S.M., Staat M.A., Newhams M.M., Price A.M., Pannaraj P.S., et al. Maternal vaccination and risk of hospitalization for Covid-19 among infants. *N Engl J Med.* 2022;387:109–119. doi: 10.1056/NEJMoa2204399.
21. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, Manuck TA, Longo M, Sowles A, Clark K, Simhan HN, Rouse DJ, Mendez-Figueroa H, Gyamfi-Bannerman C, Bailit JL, Costantine MM, Sehdev HM, Tita ATN, Macones GA; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications. *JAMA.* 2022 Feb 22;327(8):748-759. doi: 10.1001/jama.2022.1190. PMID: 35129581; PMCID: PMC8822445.
22. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med.* 2021 Mar;130:104219. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104219. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33486379; PMCID: PMC7836641.
23. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, Perez M, Barfield WD, Meaney-Delman D, Jamieson DJ, Shapiro-Mendoza CK, Ellington SR. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):262-272. doi: 10.1097/AOG.0000000000004011. PMID: 32544146; PMCID: PMC7942856.
24. McClymont E, Albert AY, Alton GD, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA.* 2022;327(20):1983–1991. doi:10.1001/jama.2022.5906

25. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020. PMID: 32217650; PMCID: PMC7098485.
26. 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.* 2020;395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
27. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:1446–1459. doi: 10.1007/s00392-020-01656-3.
28. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48:773–777. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5. - DOI - PMC - PubMed
29. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. - DOI - PMC - PubMed
30. Prasad S., Kalafat E., Blakeway H., Townsend R., O'Brien P., Morris E., et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun.* 2022;13:2414. doi: 10.1038/s41467-022-30052-w.
31. Badell M.L., Dude C.M., Rasmussen S.A., Jamieson D.J. COVID-19 vaccination in pregnancy. *BMJ.* 2022;378 doi: 10.1136/bmj-2021-069741.
32. Hameed I, Khan MO, Nusrat K, Mahmood S, Nashit M, Malik S, Siddiqui OM, Samad SA, Marsia S, Usman MS, Siddiqi TJ. Is it safe and effective to administer COVID-19 vaccines during pregnancy? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2023 May;51(5):582-593. doi: 10.1016/j.ajic.2022.08.014. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36007670; PMCID: PMC9394101.
33. Razzaghi H, Meghani M, Pingali C, Crane B, Naleway A, Weintraub E, Kenigsberg TA, Lamias MJ, Irving SA, Kauffman TL, Vesco KK, Daley MF, DeSilva M, Donahue J, Getahun D, Glenn S, Hambidge SJ, Jackson L, Lipkind HS, Nelson J, Zerbo O, Oduyebo T, Singleton JA, Patel SA. COVID-19 vaccination coverage among pregnant women during pregnancy - eight integrated health care organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jun 18;70(24):895-9.
34. Robinson E, Jones A, Lesser I, Daly M. International estimates of intended uptake and refusal of COVID-19 vaccines: A rapid systematic review and meta-analysis of large nationally representative samples. *Vaccine.* 2021 Apr 8;39(15):2024-34.
35. Shamshirsaz AA, Hessami K, Morain S, Afshar Y, Nass AA, Arian SE, Asl NM,

Aagaard K. Intention to receive COVID-19 vaccine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2022 Apr;39(5):492-500.

36. MCDONNELL S, MCNAMEE E, LINDOW SW, O'CONNELL MP. The impact of the Covid-19 pandemic on maternity services: A review of maternal and neonatal outcomes before, during and after the pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Dec;255:172-176. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.023. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33142263; PMCID: PMC7550066.

## REFERÊNCIAS

AMORIM, M. M. R.; SOLIGO TAKEMOTO, M. L.; FONSECA, E. B. DA. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 2, p. 298–299, ago. 2020.

BRESLIN, N. et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 2, n. 2, p. 100118, maio 2020.

CASCELLA, M. et al. **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)**. [s.l: s.n.].

CHAN, J. F.-W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221–236, 1 jan. 2020.

DI MASCIO, D. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 2, n. 2, p. 100107, maio 2020.

DONG, X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1699–1709, 6 jul. 2020.

ELSADDIG, M.; KHALIL, A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 73, p. 125–136, jun. 2021.

FARIA, N. R. et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 815–821, 21 maio 2021.

FREITAS, A. R. R. et al. The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: A population based ecological study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 1, p. 100021, set. 2021.

HANTOUSHZADEH, S. et al. Maternal death due to COVID-19. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 1, p. 109.e1-109.e16, jul. 2020.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA . Censo Brasileiro de 2020. Manaus: IBGE, 2020.

JAMIESON, D. J.; RASMUSSEN, S. A. An update on COVID-19 and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 226, n. 2, p. 177–186, fev. 2022.

JAMIESON, D.; THEILER, R.; RASMUSSEN, S. Emerging Infections and Pregnancy. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 11, p. 1638–1643, 2006a.

JAMIESON, D.; THEILER, R.; RASMUSSEN, S. Emerging Infections and Pregnancy. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 11, p. 1638–1643, 2006b.

KADAM, S. B. et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. **Journal of Basic Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 180–202, 18 mar. 2021a.

KADAM, S. B. et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. **Journal of Basic Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 180–202, 18 mar. 2021b.

KOTLAR, B. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. **Reproductive Health**, v. 18, n. 1, p. 10, 18 jan. 2021.

LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 26 mar. 2020.

LIU, J.; HUANG, J.; XIANG, D. Large SARS-CoV-2 Outbreak Caused by Asymptomatic Traveler, China. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 9, p. 2260–2263, set. 2020.

LONG, B. et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 54, p. 46–57, abr. 2022.

LUO, W. et al. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 4, p. 1731–1740, 15 abr. 2022.

MULLINS, E. et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 57, n. 4, p. 573–581, abr. 2021.

MURALIDAR, S. et al. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**, v. 179, p. 85–100, dez. 2020.

NAIDU, S. A. G. et al. COVID-19 during Pregnancy and Postpartum: **Journal of Dietary Supplements**, v. 19, n. 1, p. 115–142, 2 jan. 2022.

NICOLETE, V. C. et al. Epidemiology of COVID-19 after Emergence of SARS-CoV-2 Gamma Variant, Brazilian Amazon, 2020–2021. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 709–712, mar. 2022.

PRADHAN, A.; OLSSON, P.-E. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? **Biology of Sex Differences**, v. 11, n. 1, p. 53, 18 dez. 2020.

RIBAS, F. V. et al. Completude das notificações de síndrome respiratória aguda grave no âmbito nacional e em uma regional de saúde de Minas Gerais, durante a pandemia de COVID-19, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 2, 2022.

SALEM, D.; KATRANJI, F.; BAKDASH, T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 152, n. 3, p. 291–298, 27 mar. 2021.

SCHELER, C. A. et al. Mortality in pregnancy and the postpartum period in women with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Brazil, 2020. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. 3, p. 475–482, 16 dez. 2021.

SILVA, A. D. DA et al. Severe acute respiratory infection surveillance in Brazil: the role of public, private and philanthropic healthcare units. **Health Policy and Planning**, v. 37, n. 9, p. 1075–1085, 12 out. 2022.

SIQUEIRA, T. S. et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: a nationwide population-based cohort study. **Journal of Travel Medicine**, v. 29, n. 3, 31 maio 2022.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 3, p. 278–280, 16 mar. 2020.

WENLING, Y. et al. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, 2020.

ZHANG, T.; WU, Q.; ZHANG, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. **Current Biology**, v. 30, n. 7, p. 1346–1351.e2, abr. 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

## APÊNDICE A- TERMO DE ANUÊNCIA PARA SUBMISSÃO AO CEP



Poder Executivo  
Ministério da Educação  
Universidade Federal do Amazonas  
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*  
Mestrado em Ciências da Saúde



UFAM



Homologado pelo CNE ( Port. MEC 1331, de 08/11/2012, DOU 08/11/2012, *cao 1, p. 8* )

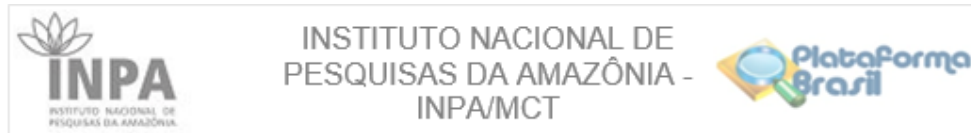
### TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado “RELAÇÃO ENTRE CASOS GRAVES E ÓBITOS POR COVID-19 COM A GESTAÇÃO E OS DESFECHOS DESFAVORÁVEIS NO NASCIMENTO NO ESTADO DO AMAZONAS”, sob a coordenação e a responsabilidade do pesquisador Prof. Daniel Barros de Castro, sendo tese de mestrado da aluna JESSICA ANNE PEREIRA CORREA, CPF: 004.682.852-45, matrícula nº. 2200333, do programa ciências da saúde, e assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, no período de 07/07/2021 a 01/04/2023, foi aprovado no Sistema CEP/INPA com projeto guarda-chuva “Covid-19 em gestantes: fatores de risco para mãe e filho”, com o CAAE:47995921.0.0000.0006.

Manaus, 19 de agosto de 2022 .

## ANEXOS

### ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Covid-19 em gestantes: fatores de risco para mãe e filho

**Pesquisador:** Daniel Barros

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 47995921.0.0000.0006

**Instituição Proponente:** Fundação de Vigilância em Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

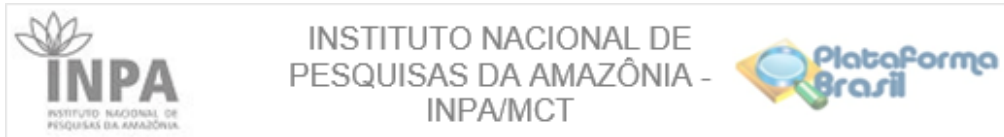
**Número do Parecer:** 4.832.168

##### Apresentação do Projeto:

O projeto "Covid-19 em grávidas: fatores de risco para mãe e filho. Relação entre casos graves e óbitos por covid-19 com a gestação e os desfechos desfavoráveis no nascimento no estado do Amazonas" tem como proponente a Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas, sob a coordenação do pesquisador Daniel Barros de Castro. O projeto apresenta referencial teórico sobre o vírus SARS-CoV-2 e a Covid-19, que "geralmente desenvolve sintomatologia leve ou moderada como febre, tosse e dor de cabeça. No entanto, algumas pessoas desenvolvem um quadro respiratório grave, podendo evoluir para óbito." Para o estudo, o pesquisador justifica que "as alterações fisiológicas no organismo das gestantes podem representar uma maior suscetibilidade à ocorrência de formas graves da doença", além de não se conhecer as consequências da Covid-19 em nascidos de mães infectadas. O desenho do estudo está delineado como observacional do tipo coorte retrospectiva, fundamentado em dados secundários dos sistemas de informação da vigilância epidemiológica no Estado do Amazonas: SIVEP-Gripe, E-SUS Notifica e SINASC. Para tanto, o pesquisador propõe a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e apresenta o Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados (TCUD). Nenhum indivíduo será abordado para coleta primária de dados ou amostras clínicas. Serão analisados aproximadamente 150 mil registros de casos de COVID-19 e cerca de 200 mil registros de nascimentos no Amazonas.

Endereço: Av. André Araújo, nº 2936 - sala CEP - Prédio Diretoria  
 Bairro: Aleixo CEP: 69.080-971  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3643-3287 Fax: (92)3643-3287 E-mail: cep.inpa@inpa.gov.br





## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Covid-19 em gestantes: fatores de risco para mãe e filho

**Pesquisador:** Daniel Barros

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 47995921.0.0000.0006

**Instituição Proponente:** Fundação de Vigilância em Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.832.168

#### Apresentação do Projeto:

O projeto "Covid-19 em grávidas: fatores de risco para mãe e filho. Relação entre casos graves e óbitos por covid-19 com a gestação e os desfechos desfavoráveis no nascimento no estado do Amazonas" tem como proponente a Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas, sob a coordenação do pesquisador Daniel Barros de Castro. O projeto apresenta referencial teórico sobre o vírus SARS-CoV-2 e a Covid-19, que "geralmente desenvolve sintomatologia leve ou moderada como febre, tosse e dor de cabeça. No entanto, algumas pessoas desenvolvem um quadro respiratório grave, podendo evoluir para óbito." Para o estudo, o pesquisador justifica que "as alterações fisiológicas no organismo das gestantes podem representar uma maior suscetibilidade à ocorrência de formas graves da doença", além de não se conhecer as consequências da Covid-19 em nascidos de mães infectadas. O desenho do estudo está delineado como observacional do tipo coorte retrospectiva, fundamentado em dados secundários dos sistemas de informação da vigilância epidemiológica no Estado do Amazonas: SIVEP-Gripe, E-SUS Notifica e SINASC. Para tanto, o pesquisador propõe a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e apresenta o Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados (TCUD). Nenhum indivíduo será abordado para coleta primária de dados ou amostras clínicas. Serão analisados aproximadamente 150 mil registros de casos de COVID-19 e cerca de 200 mil registros de nascimentos no Amazonas.

Endereço: Av. André Araújo, nº 2936 - sala CEP - Prédio Diretoria  
 Bairro: Aleixo CEP: 69.080-971  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3643-3287 Fax: (92)3643-3287 E-mail: cep.inpa@inpa.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
PESQUISAS DA AMAZÔNIA -  
INPA/MCT



Continuação do Parecer: 4.832.168

institucional, termo de garantia de retorno de benefícios aos participantes da pesquisa e TCUD. Entretanto, nem todos os documentos apresentados foram elaborados com o logotipo e cabeçalho da instituição proponente.

**Recomendações:**

Recomenda-se que o título do projeto seja uniformizado em todos os documentos. Pois, em alguns documentos consta como "Covid-19 em grávidas: fatores de risco para mãe e filho", em outros está como "Relação entre casos graves e óbitos por covid-19 com a gestação e os desfechos desfavoráveis no nascimento, no estado do Amazonas". Já o projeto detalhado tem como título "Covid-19 em grávidas: fatores de risco para mãe e filho. Relação entre casos graves e óbitos por covid-19 com a gestação e os desfechos desfavoráveis no nascimento, no estado do Amazonas". Recomenda-se também a inserção do logotipo e cabeçalho da instituição nos documentos pertinentes.

As recomendações de unificação do título e de inserção dos logotipos devem ser seguidas na execução do projeto para que seu relatório final seja aprovado e assim possa encerrar o ciclo de avaliação de seu projeto e pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O referido protocolo de pesquisa encontra-se em consonância com a Resolução no. 466, de 12 de dezembro de 2012. De acordo com o cronograma de execução, a obtenção e preparação da base de dados realizar-se-á no período de 01/08/2021 a 30/10/2021. Sendo assim, delibera-se pela aprovação deste projeto de pesquisa.

As recomendações de unificação do título e de inserção dos logotipos devem ser seguidas na execução do projeto para que seu relatório final seja aprovado e assim possa encerrar o ciclo de avaliação de seu projeto e pesquisa.

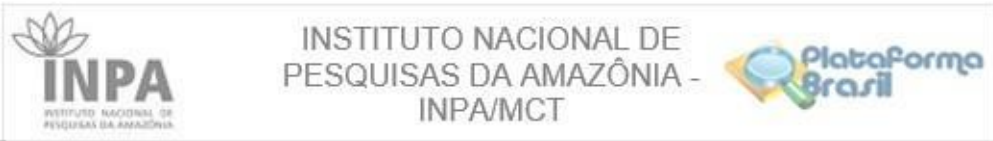
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Acatamos na íntegra o parecer do relator. Incentivamos a interação com a plataforma Brasil para dirimir dúvidas. A aprovação terá validade durante a vigência do projeto, conforme cronograma apresentado. Ao final da execução do projeto, o pesquisador DEVERÁ encaminhar, via Plataforma Brasil, o Relatório final da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. André Araújo, nº 2936 - sala CEP - Prédio Diretoria  
 Bairro: Aleixo CEP: 69.080-971  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3643-3287 Fax: (92)3643-3287 E-mail: cep.inpa@inpa.gov.br



Continuação do Parecer: 4.832.168

Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1755585.pdf	17/05/2021 07:23:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_COVID_gestantes.pdf	17/05/2021 07:23:26	Daniel Barros	Aceito
Outros	Doc10_Tcud.pdf	17/05/2021 07:22:12	Daniel Barros	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Doc03_ModeloDeDeclaracaoDeCompromissoPesquisador.pdf	16/05/2021 16:19:26	Daniel Barros	Aceito
Outros	Doc04_ModeloDeGarantiaRetornoBeneficiosParticipante_assinado.pdf	16/05/2021 16:18:51	Daniel Barros	Aceito
Orçamento	Doc05_OrcamentoFinanceiroDoProjeto.pdf	16/05/2021 16:17:31	Daniel Barros	Aceito
Declaração de concordância	Doc02_TermoDeAnuencia_Proj_Covid_Graavidas.pdf	16/05/2021 16:16:16	Daniel Barros	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Projeto_Gestantes_Covid.pdf	16/05/2021 16:15:13	Daniel Barros	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Doc08_ModeloDeDeclaracaoDeInfraestrutura.pdf	16/05/2021 16:12:49	Daniel Barros	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/05/2021 10:30:24	Daniel Barros	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_detalhado_COVID_gestantes.pdf	15/05/2021 10:29:15	Daniel Barros	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

MANAUS, 07 de Julho de 2021

Assinado por:  
**Suely de Souza Costa**  
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. André Araújo, nº 2936 - sala CEP - Prédio Diretoria  
 Bairro: Aleixo CEP: 69.080-971  
 UF: AM Município: MANAUS  
 Telefone: (92)3643-3287 Fax: (92)3643-3287 E-mail: cep.inpa@inpa.gov.br