

**FABIANO ELISEI SERRA**

**COVID-19 em gestantes, puérperas e mulheres em idade fértil não  
gestantes e não puérperas no Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

**São Paulo**

**2022**

**FABIANO ELISEI SERRA**

**COVID-19 em gestantes, puérperas e mulheres em idade fértil não  
gestantes e não puérperas no Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Ágatha Sacramento  
Rodrigues

**São Paulo**

**2022**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>iv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3 PROJETO DE PESQUISA.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Resumo .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3 Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4 Métodos .....</b>	<b>15</b>
<b>3.4.1 Métodos utilizados para atender aos objetivos desta dissertação .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4.1.1 Método do artigo 1: COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.1.1.1 Análise dos dados.....</b>	<b>20</b>
<b>3.4.1.2 Método do artigo 2: COVID-19: impact of original, Gamma, Delta, and Omicron variants of SARS-CoV-2 in vaccinated and unvaccinated pregnant and postpartum women.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4.1.2.1 Análise dos dados.....</b>	<b>22</b>
<b>3.5 Orçamento.....</b>	<b>22</b>
<b>4 PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 ARTIGO 1: COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 ARTIGO 2: COVID-19: impact of original, Gamma, Delta, and Omicron variants of SARS-CoV-2 in vaccinated and unvaccinated pregnant and postpartum women.....</b>	<b>40</b>
<b>5 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>66</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

**FIGURA 1** – Linha do tempo – COVID-19 na população obstétrica

## 1 INTRODUÇÃO

A Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*) é uma doença multissistêmica causada pelo SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), que pode se manifestar como síndrome respiratória aguda grave. Foi relatada pela primeira vez em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019.<sup>1</sup> A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer pelo contato direto (através de gotículas respiratórias ou aerossóis – tosse, espirro, fala) ou indireto (fômites contaminados com gotículas que são levadas às mucosas).<sup>2</sup> Pela rápida disseminação mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia em março de 2020.<sup>3</sup> A alta incidência desta doença teve um tremendo impacto socioeconômico em todo o mundo. Considerando os dados mundiais, até 29 de setembro de 2022, mais de 613 milhões de casos foram confirmados e mais de 6,5 milhões de mortes foram causadas pela infecção.<sup>4</sup>

O espectro clínico da doença varia de assintomático a grave e crítico. Quando presentes, os sintomas comumente encontrados são: febre, tosse, dor de garganta, perda de olfato (anosmia), diarreia, coriza, perda do paladar (ageusia), dor muscular (mialgia), dor nas articulações (artralgia), dor de cabeça (cefaleia), dor abdominal e vômitos.<sup>5-8</sup>

A evolução da doença para um quadro mais grave pode comprometer os pulmões e levar à dispneia. Pode desencadear, também, uma resposta hiperinflamatória, com necessidade de cuidados de unidade de terapia intensiva e com elevada taxa de mortalidade.<sup>9</sup>

No início da pandemia, idosos e portadores de doenças crônicas tinham maior gravidade e mais mortes devido à infecção pelo SARS-CoV-2 e, por isso, foram os primeiros a serem considerados grupos de risco.<sup>5</sup> Apesar do conhecimento sobre as modificações sistêmicas da gestação e ao histórico de gravidade com as infecções pelo H1N1, este grupo de mulheres não foi considerado de risco para pior desfecho no início da pandemia de Covid-19.

As publicações iniciais que descreveram casos de COVID-19 em mulheres grávidas na China, Europa e América do Norte não relataram aumento da gravidade e mortes em comparação com a população geral.<sup>10-16</sup> Com isso, somente as gestantes com comorbidades (obesidade, diabetes, hipertensão, cardiopatia e asma) foram consideradas grupos de risco. Estudos subsequentes, no entanto, mostraram que a população obstétrica,

principalmente no segundo e terceiro trimestres de gestação, apresentava maior risco não apenas de morte, mas também de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e ventilação invasiva em comparação com mulheres não grávidas.<sup>17-22</sup>

As primeiras mortes maternas foram relatadas no Reino Unido, no Irã, nos Estados Unidos, no México e na França.<sup>6,7,23-26</sup> No Brasil, até 10 de abril de 2020, foram reportados, utilizando dados oficiais e aqueles oriundos da mídia, cinco casos de óbitos maternos.<sup>27</sup> Posteriormente, o Ministério da Saúde divulgou, no final de maio de 2020, a ocorrência de 36 óbitos maternos por COVID-19 e mais 252 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ocorridos até a semana epidemiológica 21 (17 a 23 de maio de 2020).<sup>28</sup> Até 18 de junho de 2020, o Brasil contava com 124 mortes de mulheres no ciclo gravídico-puerperal devido à COVID-19 (representando uma taxa de mortalidade de 12,7% entre as gestantes internadas por SRAG), um número que superava o número total de mortes maternas relacionadas à COVID-19 relatadas no restante do mundo. O alto número de óbitos maternos por Covid-19 no Brasil foi atribuído a fatores como alta taxa de natalidade, má nutrição e saúde, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e assistência obstétrica insuficiente.<sup>29,30</sup> A heterogeneidade socioeconômica no Brasil se reflete na qualidade dos serviços de saúde e na disponibilidade de leitos hospitalares e de UTI, tendo grande impacto nos indicadores de saúde de gestantes e puérperas.<sup>31,32</sup>

O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos publicou dados referente ao período de 2020, envolvendo 1.300.938 mulheres com Covid-19, das quais 23.434 eram grávidas sintomáticas. No estudo, as gestantes, em comparação com as não gestantes, tiveram maior risco de admissão em UTI, ventilação invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e óbito. Dentre todos os sintomas referidos no estudo do CDC, tosse, cefaleia, mialgia e febre foram os sinais e sintomas mais comuns e foram relatados com maior frequência pelas não grávidas.<sup>21</sup>

No México, uma coorte envolvendo 5.183 gestantes e 175.905 não gestantes com COVID-19 comparou os grupos quanto a taxa de óbito, pneumonia, intubação e admissão em UTI. Os dados foram analisados com e sem ajuste por *propensity score matching* (comorbidades, idade, idioma e nível de seguro saúde). Após pareamento, as gestantes apresentaram maior chance de óbito (OR 1.84), pneumonia (OR 1.86) e admissão em UTI (OR 1.86) que mulheres não grávidas, mas chance similar de intubação (OR 0.93).<sup>22</sup>

Em uma revisão sistemática publicada em fevereiro de 2021, as gestantes apresentavam piora mais rápida para quadros moderados e graves, com morte materna em 0,6% a 2% do total de mulheres com Covid-19.<sup>33</sup>

Foi também relatado que gestantes infectadas com o vírus SARS-CoV-2 têm maior chance para pré-eclâmpsia, infecções graves, admissão na Unidade de Terapia Intensiva, mortalidade materna, parto prematuro, maior índice de morbidade neonatal grave e maior índice de morbidade perinatal grave e mortalidade perinatal. Mulheres assintomáticas mantiveram maior risco para pré-eclâmpsia.<sup>34</sup>

Em nenhum dos estudos publicados até janeiro de 2021, a análise da população obstétrica foi dividida em gestantes e puérperas para averiguar os sinais e sintomas e as chances de desfechos em cada subgrupo. Além disso, a maioria dos estudos foi realizado com população não hospitalizada e incluía exames de diagnóstico menos confiáveis que o RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), tais como sorologias ou testes de antígenos.

Tendo em vista o alto número de óbitos na população obstétrica, principalmente no Brasil, e as lacunas encontradas na literatura naquele momento (ausência de publicações que separavam gestantes e puérperas), fomos motivados a construir o primeiro artigo, que se propôs a comparar gestantes, puérperas e não gestantes nem puérperas de acordo com os dados relacionados à infecção por SARS-CoV-2 utilizando-se dos dados epidemiológicos do Sistema de Informações sobre Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Esta base nacional, criada pelo Ministério da Saúde do Brasil, contém dados de vigilância de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), cuja notificação é compulsória para os casos de Síndrome Gripal (SG – quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, mesmo que referida, calafrios, dor de garganta, cefaleia, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos) acompanhados de pelo menos um dos seguintes: dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto. No SIVEP-Gripe são notificados todos os casos hospitalizados (em hospitais públicos ou privados) bem como todos os óbitos por SRAG, independentemente de hospitalização.

Os registros no SIVEP-Gripe incluem os seguintes dados: demográficos (sexo, idade, raça/cor, status obstétrico, escolaridade, local de residência); clínicos (sinais e sintomas, fatores de risco/comorbidades); epidemiológicos (vacinação prévia para

gripe, origem comunitária ou nosocomial) e de diagnóstico laboratorial/etiológico. Também há informações quanto a internação hospitalar, admissão em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), uso de suporte ventilatório (invasivo e não invasivo) e evolução do caso (cura ou óbito). A partir de 23 de março de 2021, a ficha de notificação passou a incluir também dados sobre a vacinação contra a Covid-19 (Anexos 1 e 2).

Durante a pandemia, alguns fatores modificaram a evolução da doença, sendo os dois principais as mutações sofridas pelo vírus e o avanço da vacinação.<sup>35</sup>

As várias mutações sofridas pelo SARS-CoV-2 fizeram com que surgissem novas variantes. Quando essas variantes apresentam maior transmissibilidade, piora na epidemiologia da COVID-19, maior virulência, alteração na apresentação clínica da doença ou diminuem a eficácia das medidas de saúde pública e sociais ou diagnósticos, vacinas e terapêuticas disponíveis são definidas pela OMS como Variantes de Preocupação (do inglês, Variants Of Concern ou VOCs).<sup>35</sup> As primeiras variantes de preocupação relatadas no mundo foram a Alfa, isolada no Reino Unido, e a Beta, encontrada na África do Sul.<sup>36</sup>

Essas duas variantes não tiveram relevância no cenário brasileiro. A primeira VOC com relevância nacional foi a Gama, considerada uma variante brasileira por ter sido aqui encontrada, em dezembro de 2020, pela primeira vez. A dominância da Gama, ou seja, quando mais de 50% dos casos eram devidos a essa variante, ocorreu de fevereiro de 2021 a 31 de julho de 2021. Outras duas VOCs foram encontradas até o fechamento dos dados (16 de julho de 2022): Delta e Ômicron. A dominância da variante Delta foi de 1 de agosto de 2021 a 31 de dezembro de 2021 e a da variante Ômicron de 1 de janeiro de 2022 até o fechamento dos dados.<sup>37</sup>

O desenvolvimento de vacinas contra Covid-19 trouxe uma nova perspectiva para a pandemia. Os primeiros imunizantes ficaram prontos em meados de 2020 e começavam a ser testados.<sup>38</sup> Em dezembro de 2020, o imunizante da Pfizer e BioNTech teve uma autorização temporária para uso emergencial no Reino Unido para vacinação em massa e a população começou a ser imunizada.<sup>39</sup>

No Brasil, em 17 de janeiro de 2021, a Anvisa autorizou para uso emergencial as vacinas COVID-19 do laboratório Sinovac Life Sciences Co. LTD – vacina adsorvida covid-19 (inativada) (Sinovac/Butantan); e do laboratório Serum Institute of India Pvt. Ltd [Oxford] – vacina covid-19 (recombinante) (ChAdOx1nCoV-19) (AstraZeneca/Fiocruz). A Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 se iniciou



em 18 de janeiro de 2021 e os primeiros grupos de risco contemplados foram os trabalhadores da saúde, pessoas de 80 anos ou mais, pessoas de 75 a 79 anos e indígenas com idade acima de 18 anos.<sup>40</sup> Posteriormente, o Ministério da Saúde distribuiu também vacinas da Pfizer/Wyeth e da Janssen.<sup>41</sup>

Em abril de 2021, o Observatório Obstétrico Brasileiro (OOBr) já havia construído o painel de monitoramento “Covid-19 – gestantes e puérperas” e apontado que até 5 de maio de 2021 haviam ocorrido 1.031 mortes maternas (680 gestantes e 351 puérperas) devido à COVID-19.<sup>42</sup>

Até 1 de maio de 2021, gestantes e puérperas mantinham maiores riscos de admissão na UTI, intubação e óbito, em comparação com não gestantes e homens.<sup>43</sup>

As gestantes e puérperas com comorbidades (diabetes, hipertensão arterial crônica, obesidade, doença cardiovascular, asma brônquica, imunossuprimidas, transplantadas, doenças renais e doenças autoimunes) iniciaram suas vacinações em maio de 2021.<sup>44</sup>

Após o início da vacinação do grupo de gestantes e puérperas, o PNI recebeu a notificação de um caso de evento adverso grave em uma gestante após a administração da vacina COVID-19 AstraZeneca/Fiocruz. O evento ocorreu em uma gestante no estado do Rio de Janeiro, confirmado para a Síndrome de Trombose com Trombocitopenia, que apresentou possível associação causal com as vacinas de vetor viral não replicante. Em 06 de julho de 2021, ficou determinado que a vacinação das gestantes e puérperas (até 45 dias após o parto), a partir de 18 anos, deveria ser realizada com as vacinas que não contivessem vetor viral (Sinovac/Butantan e Pfizer/Wyeth).<sup>41</sup>

Estudos feitos com a população geral mostraram que as diferentes VOCs e o estado vacinal influenciavam a apresentação e os desfechos clínicos.<sup>45,46</sup>

Comparando as diversas variantes, uma revisão concluiu que as variantes Alfa, Beta e Gama foram associadas a maiores riscos de hospitalização e admissão na UTI em comparação com a variante original, e que a variante Beta apresentou o maior risco de internação na UTI.<sup>47</sup>

Já uma metanálise mostrou que havia maior risco de hospitalização, internação em UTI e mortalidade para pacientes infectados com as variantes Beta e Delta, em comparação com aqueles infectados com as variantes Alfa e Gama. Esse estudo também concluiu que todas as VOCs do SARS-CoV-2 estão associadas a um risco maior de resultados graves em comparação com a variante original do SARS-CoV-2.<sup>48</sup>

Na população geral, muitos estudos indicaram que a vacinação contra a Covid-19 protege contra doenças graves causadas por variantes de SARS-CoV-2, incluindo a variante Ômicron.<sup>49-51</sup>

Um estudo que incluiu a população da Califórnia e de Nova Iorque, de maio a novembro de 2021, concluiu que, durante todo o período, as pessoas com imunidade decorrente da doença ou de vacinas tiveram taxas muito mais baixas de hospitalização em comparação com aquelas não vacinadas.<sup>49</sup> Outro artigo que incluiu 10 estados dos Estados Unidos e que analisou dados de agosto de 2021 a janeiro de 2022, concluiu que a eficácia da vacina de mRNA foi significativamente maior entre os pacientes que receberam uma segunda dose de vacina de mRNA COVID-19 <180 dias em comparação com aqueles vacinados  $\geq$ 180 dias antes. Durante os períodos de predominância das variantes Delta e Ômicron, a aplicação de uma terceira dose de vacina foi altamente eficaz na prevenção de admissão à emergência e urgência pela COVID-19 (diminuição de 94% para Delta e 82% para Ômicron), prevenindo hospitalizações associadas ao COVID-19 (94% e 90%, respectivamente).<sup>50</sup>

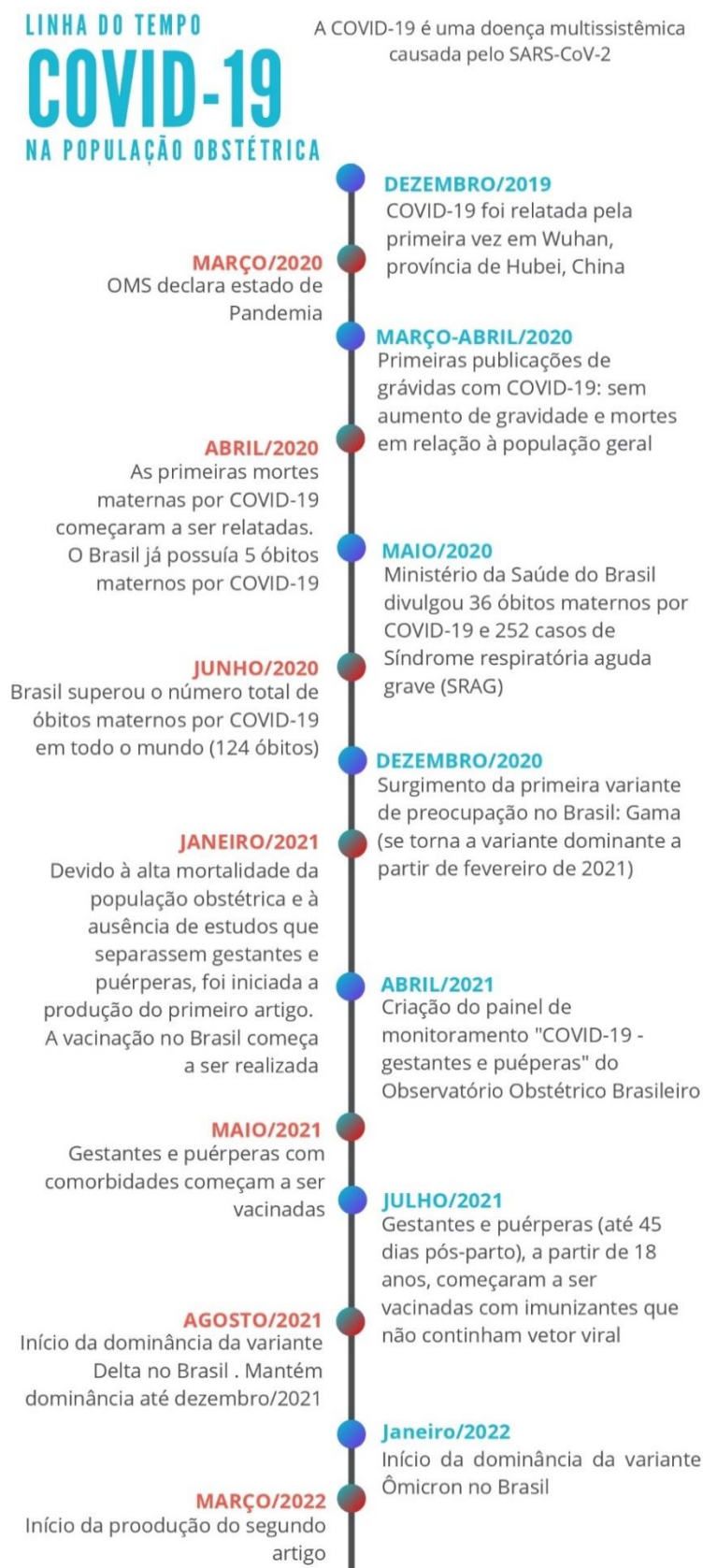
Em outro estudo com a população de Los Angeles, nos Estados Unidos, de 7 de novembro de 2021 a 8 de janeiro de 2022, as taxas de incidência e hospitalização foram mais altas entre as pessoas não vacinadas. Durante a última semana de predominância Delta, as taxas de incidência e hospitalização entre pessoas não vacinadas foram 12,3 e 83,0 vezes maiores, respectivamente, em comparação com pessoas totalmente vacinadas com reforço; quando os não vacinados foram comparados com as pessoas totalmente vacinadas sem doses de reforço, a incidência e a hospitalização entre as pessoas não vacinadas foram 3,8 e 12,9 vezes maiores, respectivamente. A partir de 8 de janeiro de 2022, durante a predominância da variante Ômicron, essas razões de taxas foram menores para ambas as comparações, com infecção e taxas de hospitalização entre as pessoas não vacinadas 3,6 vezes e 23,0 vezes maiores, respectivamente, em comparação com aqueles totalmente vacinados com um reforço, e 2,0 e 5,3 vezes, respectivamente, em comparação com aqueles totalmente vacinados sem reforço.<sup>51</sup>

Estudos observacionais e dados de vigilância sobre vacinação durante a gravidez têm sido tranquilizadores. A maioria das pacientes dos estudos recebeu as vacinas Pfizer/BioNTech ou Moderna e não foram relatados resultados adversos ou efeitos colaterais da vacinação durante a gravidez.<sup>52-55</sup>

No Brasil, as gestantes recebem, principalmente, as vacinas Sinovac/Butantan e Pfizer/Wyeth.<sup>56</sup> Em pacientes no ciclo gravídico-puerperal que foram hospitalizadas por Covid-19 grave, aquelas que receberam duas doses da vacina Covid-19 tiveram uma redução de 46% nas chances de admissão na UTI, uma redução de 81% nas chances de necessitar de suporte ventilatório invasivo e uma redução de 80% nas chances de morte, em comparação com aqueles que não receberam nenhuma vacina contra a Covid-19.<sup>57</sup>

Como a vacinação é uma das estratégias mais eficazes para reduzir a transmissão e gravidade de doenças infecciosas, tornou-se importante avaliar não só a eficácia das vacinas na população obstétrica, mas também a proteção vacinal contra as novas variantes.<sup>57,58</sup>

Em razão da manutenção do alto número de óbitos na população obstétrica brasileira e da ausência de comparações entre gestantes e puérperas nas diferentes variantes de preocupação, além da ausência de avaliação da eficácia vacinal nesses grupos, nos propusemos, no segundo artigo, a comparar gestantes e puérperas, vacinadas e não vacinadas, entre as diferentes variantes de preocupação, de acordo com dados relacionados à infecção por SARS-CoV-2 utilizando os dados do SIVEP-Gripe do Ministério da Saúde do Brasil.



Fonte: Serra FE, 2022.

**Figura 1-** Linha do tempo - COVID-19 na população obstétrica

## **2 OBJETIVOS**

Os objetivos do presente estudo foram comparar as características demográficas, clínicas e de progressão da doença de mulheres em idade reprodutiva hospitalizadas com COVID-19 (grávidas, puérperas ou nem grávidas nem puérperas) por meio de análise de dados epidemiológicos brasileiros no período de 17 de fevereiro de 2020 a 02 de janeiro de 2021.

Além disso, houve também a comparação das características demográficas, clínicas e de progressão da doença de gestantes e puérperas, vacinadas e não vacinadas, de acordo com as diferentes variantes de preocupação predominantes por meio de análise de dados epidemiológicos brasileiros no período de 17 de fevereiro de 2020 a 16 de julho de 2022.

### **3 PROJETO DE PESQUISA**

#### **OBSERVATÓRIO OBSTÉTRICO BRASILEIRO**

**Pesquisador Responsável:**

Agatha Sacramento Rodrigues<sup>1</sup>

**Outros pesquisadores:**

Luciana Graziela de Godoi<sup>1</sup>

Nátaly Adriana Jiménez Monroy<sup>1</sup>

Cristiane de Freitas Paganoti<sup>2</sup>

Rafaela Alkmin da Costa<sup>2</sup>

Maria de Lourdes Brizot<sup>2</sup>

Mario Henrique Burlacchini de Carvalho<sup>2</sup>

Rossana Pulcineli Vieira Francisco<sup>2</sup>

Fabiano Elisei Serra<sup>2</sup>

Karen Cristine Abrão<sup>3</sup>

Felipe Hashimoto Fengler<sup>3</sup>

Henrique Ewbank de Miranda Vieira<sup>3</sup>

Johannes Von Lochter<sup>3</sup>

Adriano Polpo de Campos<sup>4</sup>

<sup>1</sup> **Departamento de Estatística – Universidade Federal do Espírito Santo**

<sup>2</sup> **Disciplina de Obstetrícia – Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP**

<sup>3</sup> **Faculdade de Engenharia de Sorocaba - FACENS**

<sup>4</sup> **The University of Western Australia – EWA (Austrália)**

**São Paulo**

**2020**

### 3.1 Resumo

A importância de permitir o acesso a dados públicos de maneira estruturada e com responsabilidade faz com que a sociedade tenha acesso à informação, que gestores públicos possam tomar decisões baseadas em evidências e que as discussões sobre políticas públicas sejam embasadas em dados confiáveis. Na área da Obstetrícia, em especial, há algumas discussões sobre políticas públicas para gestantes, fetos e recém-nascidos que, muitas vezes, não são pautadas em dados científicos e/ou análise de dados públicos. Com essa motivação, propomos um observatório obstétrico por meio de uma plataforma interativa de monitoramento e análise de dados públicos da área de Obstetrícia do Brasil. Nesse observatório serão disponibilizadas as análises exploratórias, com visualização online, dinâmica e com filtragens escolhidas pelo usuário, além dos resultados de análises e modelos preditivos para os desfechos de interesse. Dentre as análises propostas, destacamos a seção do Observatório “Pandemias e Obstetrícia”, em que objetivamos avaliar os impactos das pandemias (H1N1 em 2009 e COVID-19 em 2020) na saúde materna, fetal e neonatal, assim como identificar as diferenças entre elas e suas consequências para que seja possível desenhar políticas públicas para crises futuras. Outro destaque é feito para a seção “Indicadores”, destinada à criação de indicadores obstétricos obtidos com bases de dados públicos, assim como às análises de associação entre indicadores socioeconômicos e indicadores obstétricos já existentes e os que serão criados. Como exemplo, ferramentas serão criadas para identificar os principais fatores associados a elevadas porcentagens de partos prematuros e de cesáreas nos diferentes grupos de Robson, em nível municipal. Estes são temas relevantes, uma vez que cesáreas sem indicação obstétrica podem ter impacto negativo para a saúde, além da associação de prematuridade e complicações tanto perinatais como no desenvolvimento infantil. A abordagem ambiental também será contemplada neste observatório ao conectar bancos de dados que nos informem sobre as condições climáticas, poluição, e agricultáveis que possam influenciar os resultados obstétricos e fetais frente a exposições maternas durante o período pré-gestacional e gestacional nas diferentes regiões do país; aspecto que é pouco explorado em nosso país. Para realizar as análises de interesse, pretendemos usar os seguintes bancos de dados: SINASC (Sistema Nacional sobre Nascidos Vivos), SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade), CNES (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde), SIHSUS (Sistema de Informações Hospitalares

do SUS), BASIS (Breastfeeding Information System), SIVEP Gripe, BDMEP-INMET (Banco de Dados Meteorológicos do Instituto Nacional de Meteorologia), bases de dados sobre a qualidade do ar fornecidas pelas agências estaduais de meio ambiente e os dados do IBGE (Censo, PNAD e PNADC). Essas bases serão tratadas e carregadas utilizando o fluxo ETL (extract, transform, load) e as análises serão realizadas ao utilizar os programas abertos R e Python. O site do Observatório será feito em WordPress ([br.wordpress.org](http://br.wordpress.org)), embutindo visualizações feitas em Shiny (<https://shiny.rstudio.com>) e em Kibana ([www.elastic.co/pt/kibana](http://www.elastic.co/pt/kibana)). Um desafio será integralizar as informações dos diferentes bancos de dados. Para isso, serão aplicados algoritmos de similaridade entre os dados identificados, seja por alguma variável chave (por exemplo, número de identificação social) ou por meio de um modelo probabilístico. Outro desafio consiste em lidar com a incompletude dos dados, uma vez que o tratamento não adequado aos dados faltantes pode levar a conclusões errôneas e/ou viesadas. Para este ponto, serão consideradas e pesquisadas técnicas estatísticas para dados incompletos. Nas análises de associação e de predição de desfechos obstétricos, serão considerados modelos e algoritmos supervisionados e não supervisionados de *machine learning* para dados transversais e para dados longitudinais, a depender da característica dos dados da análise de interesse. A ideia é que métodos já consagrados da área sejam aplicados para resolver o problema em questão. Em situações que o problema traz algum desafio do ponto de vista estatístico e/ou computacional, e que não há soluções na literatura, novas metodologias serão propostas. Por esse motivo, o projeto conta com uma equipe multidisciplinar envolvendo pesquisadores das áreas da Estatística, Computação e Obstetrícia. Ao citar a equipe, vale ressaltar que há um membro que coordenou a área técnica de saúde da mulher do estado de São Paulo, especialistas em saúde materna, fetal e em prematuridade; cientistas de dados com elevado conhecimento técnico em diferentes segmentos da área e com experiências em aplicações na área obstétrica e também em análise de dados públicos do Brasil. Os resultados desse projeto serão disseminados por meio de publicações científicas e por textos em português e em inglês em um blog que será disponibilizado na plataforma. Além disso, artigos e resumos dos resultados obtidos serão apresentados e discutidos em congressos. As documentações de como os dados foram tratados e analisados serão disponibilizadas no Observatório e os códigos computacionais serão acessíveis em uma conta do Observatório no GitHub ([www.github.com](http://www.github.com)). Como resultado principal, pretendemos que o Observatório Obstétrico Brasileiro seja a referência de



informações da saúde materna, fetal e neonatal do Brasil, com o intuito de prover informações para o auxílio de gestores e médicos na tomada de decisões. Também pretendemos aquecer e disseminar o conhecimento na área de ciência de dados no Brasil, ao disponibilizar conteúdo da área aplicada à saúde e também ao propor novos métodos em cenários que não há soluções na literatura. A equipe desse projeto já trabalha em análises iniciais de visualização de dados obstétricos e uma demonstração pode ser vista no endereço <https://obstetriciafmusp.shinyapps.io/observatorio-obs>.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aprendizado de máquina, Ciência de dados na saúde, Dados obstétricos, Dados públicos, Indicadores, Monitoramento, Pandemias, Visualização dos dados.

### **3.2 Introdução**

A importância de permitir acesso a dados públicos de maneira estruturada e com responsabilidade faz com que a sociedade tenha acesso à informação, que gestores públicos possam tomar decisões baseadas em evidências e que as discussões sobre políticas públicas sejam embasadas em dados confiáveis. Na área da Obstetrícia, em especial, há algumas discussões sobre políticas públicas para gestantes, fetos e recém-nascidos que, muitas vezes, não são pautadas em dados científicos e/ou análise de dados públicos. Com essa motivação, propomos um observatório obstétrico por meio de uma plataforma interativa de monitoramento, análise de dados públicos e disseminação de informações da área de Obstetrícia do Brasil. Nesse observatório serão disponibilizadas as análises exploratórias dos dados, com visualização online, dinâmica e com filtros escolhidas pelo usuário, além dos resultados de análises e modelos preditivos para os desfechos de interesse, descritos no que segue.

No ano de 2020, o mundo enfrenta todas as consequências da pandemia causada pela COVID-19 (Doença do Coronavírus no ano de 2019). Na saúde materna e infantil, em especial, existem vários questionamentos sobre o impacto da pandemia. Dentre eles, destacamos: 1) a porcentagem de partos prematuros aumentou na pandemia? 2) Houve aumento nas taxas de cesárea nos diferentes grupos de Robson? 3) Quais as consequências da pandemia e da forma como ela foi enfrentada no Brasil nas taxas de mortalidade e morbidade materna, fetal e neonatal? 4) Houve diminuição no número de

consultas pré-natal? Se sim, quais foram os impactos nos desfechos obstétricos? 5) Houve mudança nos indicadores de aleitamento materno na pandemia? Caso sim, qual foi a repercussão na avaliação do peso e morbimortalidade das crianças no primeiro ano de vida? 6) Há diferença nos resultados maternos e neonatais de acordo com o desenvolvimento econômico e social de cada estado ou município do país? Há diferença de resultados de acordo com a raça da gestante?

Para diferenciar os impactos gerados desta pandemia de outras, procuraremos responder às questões acima também para a pandemia causada pelo H1N1. Considerada a primeira pandemia do século 21, teve os primeiros casos relatados no ano de 2009. Especificamente, nessa análise, objetivamos avaliar os impactos das pandemias (2009 e 2020) na saúde materna, fetal e neonatal, assim como identificar as diferenças entre elas e suas consequências para que seja possível desenhar políticas públicas para crises futuras. Essa análise terá uma seção específica no Observatório, identificado como “Pandemias e Obstetrícia”.

Outra seção do Observatório será “Indicadores”, destinada à criação de indicadores obstétricos obtidos com bases de dados públicos, assim como às análises de associação entre indicadores socioeconômicos e indicadores obstétricos já existentes e os que serão criados. A ideia é realizar análises para monitorar a implementação de políticas públicas e, com os dados, dar suporte aos líderes da saúde na construção de planejamento estratégico e políticas obstétricas e neonatais baseadas em evidências.

Dentre as análises de interesse, destacamos a criação de ferramentas obtidas por técnicas de aprendizado de máquina (machine learning) para identificar os principais fatores associados a elevadas porcentagens de partos prematuros, de cesáreas nos diferentes grupos de Robson, em nível municipal. Estes são temas relevantes, uma vez que cesáreas sem indicação obstétrica podem ter impacto negativo para a saúde, além da associação de prematuridade e complicações tanto perinatais como no desenvolvimento infantil. A abordagem ambiental também será contemplada neste observatório ao conectar bancos de dados que nos informem sobre as condições climáticas, poluição, e agricultáveis que possam influenciar os resultados obstétricos e fetais frente a exposições maternas durante o período pré-gestacional e gestacional nas diferentes regiões do país. Aspecto que é pouco explorado em nosso país.

Com o intuito de fortalecer e disseminar o conhecimento na área de ciência de dados aplicada à saúde no Brasil, esse projeto também objetiva criar o livro “Ciência

de dados aplicada à saúde da gestante, fetal e neonatal” com códigos em linguagens R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) e Python ([www.python.org](http://www.python.org)). O livro será disponibilizado gratuitamente no Observatório.

### **3.3 Objetivos**

Em face do acima exposto os objetivos deste Observatório são:

1) apresentar uma plataforma online e dinâmica para o monitoramento, análise de dados públicos, disseminação e compartilhamento de informações relevantes da área de obstetrícia do Brasil;

2) utilizar e desenvolver métodos de ciência de dados para analisar de maneira responsável a grande quantidade de dados públicos disponíveis em diferentes bancos de dados sobre a saúde materna, fetal e neonatal do Brasil, tomando os devidos cuidados metodológicos para lidar com a presença de dados faltantes e vieses para não perpetuar discriminação social por meio de algoritmos preconceituosos, discutindo a qualidade dos dados dos bancos de dados;

3) aquecer e disseminar o conhecimento na área de ciência de dados no Brasil, ao desenvolver e disponibilizar conteúdo da área aplicada à saúde e também ao propor novos métodos em cenários que não há soluções na literatura.

Por esse motivo, o projeto conta com uma equipe multidisciplinar envolvendo pesquisadores das áreas da Estatística, Computação e Obstetrícia.

4) Divulgar por meio de publicações científicas os resultados obtidos com as análises dos dados oriundos dos diferentes bancos de dados utilizados pelo OOB.

### **3.4 Métodos**

A equipe desse projeto já trabalha em análises iniciais de visualização de dados obstétricos no endereço <https://obstetriciafmpusp.shinyapps.io/observatorio-obs>. Até este momento, trabalhamos com o banco de dados SINASC (Sistema Nacional sobre Nascidos Vivos) e o próximo passo consiste no estudo para o entendimento e trabalho

com as demais bases de dados consideradas que serão descritas na Seção 3. Para a visualização das análises em nível de abrangência (municipal, estadual, regional e nacional), período de interesse e dados demográficos (faixa etária, cor, escolaridade, etc.) serão considerados gráficos interativos e de georreferenciamento, entre outras ferramentas.

Estarão no observatório as análises de diferentes bancos de dados, obtidas após tratamento e carregamento, utilizando o fluxo ETL (extract, transform, load). As análises serão realizadas ao considerar métodos consagrados e propostos na área de ciência de dados, utilizando os programas abertos R e Python. O site do Observatório será feito em WordPress ([br.wordpress.org](http://br.wordpress.org)), embutindo visualizações feitas em Shiny (<https://shiny.rstudio.com>) e em Kibana ([www.elastic.co/pt/kibana](http://www.elastic.co/pt/kibana)).

Um desafio será integralizar as informações dos diferentes bancos de dados. Para isso, serão aplicados algoritmos de similaridade entre os dados identificados, seja por alguma variável chave ou por meio de um modelo probabilístico. Outro desafio consiste em lidar com a incompletude dos dados, uma vez que o tratamento não adequado aos dados faltantes pode levar a conclusões errôneas e/ou viesadas. Para este ponto, serão consideradas e pesquisadas técnicas estatísticas para dados incompletos. Para as análises de associação e de predição de desfechos obstétricos, serão considerados modelos e algoritmos supervisionados e não supervisionados de machine learning para dados transversais e para dados longitudinais, a depender da característica dos dados da análise de interesse. A ideia é que métodos já consagrados da área sejam aplicados para resolver o problema em questão. Em situações que o problema traz algum desafio do ponto de vista estatístico e/ou computacional, e que não há soluções na literatura, novas metodologias serão propostas.

Os algoritmos não-supervisionados que têm ponto de contato com o projeto proposto são de agrupamento para encontrar semelhança entre grupos de indivíduos e de associação para associar suas características por meio das informações socioeconômicas. Entre os algoritmos de agrupamento, serão explorados aqueles baseados em distância, como k-médias, e hierárquicos, para prover dendrogramas que são explicáveis. Para regras de associação, o algoritmo a priori deve ser a opção explorada, por ter custo computacional aceitável para o grande volume a ser trabalhado, bem como compatibilidade com as principais métricas. Para problemas supervisionados, serão considerados os métodos de support vector machine, k-nearest neighbors, redes neurais,

boosting, algoritmos baseados em árvores, splines, modelos aditivos generalizados e modelos lineares generalizados, entre outros.

Os métodos candidatos para uma determinada análise serão ajustados na amostra treinamento e será escolhido aquele com melhor desempenho na amostra teste, dada a métrica de avaliação considerada, levando em conta a possibilidade de sobreajuste e analisando a relação viés-variância. Para análises com dados longitudinais (por exemplo, análises em que as unidades amostrais são os municípios com avaliações ao longo dos anos), serão considerados métodos adequados para lidar com a dependência de observações da mesma unidade amostral, tais como os modelos de regressão lineares e não lineares para dados longitudinais.

O modelo escolhido pode ser um modelo não explicável, ou seja, um modelo cujas decisões não podem ser explicadas. No entanto, relatamos a importância em entender o motivo e os fatores que levam a certas previsões ou comportamentos, além de ser mais fácil para os humanos confiarem em um sistema que explique suas decisões. Nesse cenário, métodos de interpretabilidade se fazem necessários. Em destaque está o SHAP (SHapley Additive exPlanations), que explica a previsão de uma observação individualmente ao calcular a contribuição de cada covariável, sendo possível identificar aquelas que mais impactam na previsão em questão.

Se as decisões de um método de machine learning podem ser explicadas, a questão de justiça (fairness) pode ser verificada para identificar decisões discriminatórias em grupos sub-representados, e assim não perpetuar decisões baseadas em um viés sociodemográfico aprendido (por exemplo, racial). Fairness será um tópico de bastante atenção em nosso projeto.

Já utilizamos o banco de dados SINASC com análises iniciais disponíveis na demonstração em <https://obstetriciafmusp.shinyapps.io/observatorio-obs>, em que acessamos os dados ao contar com a parceria da PCDaS (Plataforma de Ciência de Dados aplicada à Saúde). Nessa base, temos acesso aos dados sobre idade gestacional do parto, número de consultas pré-natal, grupos de Robson, tipo de parto, entre outras. Para os dados sobre mortalidade materna e neonatal, vamos utilizar o banco de dados SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade); para os registros de estabelecimentos de saúde, consideramos a base de dados CNES (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde); utilizaremos a base SIHSUS (Sistema de Informações Hospitalares do SUS) para os registros de internações hospitalares; e para informações sobre o aleitamento materno,

a base BASIS (Breastfeeding Information System). Pretendemos acessar todas elas também por meio da PCDaS. O banco de dados sobre informações da COVID que consideramos é o SIVEP Gripe, cuja resposta ao pedido de acesso estamos aguardando. Para informações socioeconômicas de estados e municípios, os dados do IBGE (Censo, PNAD e PNADC) serão considerados, o Banco de Dados Meteorológicos do Instituto Nacional de Meteorologia (BDMEP – INMET) será utilizado para os dados climáticos e os dados de qualidade do ar pelas agências estaduais de meio ambiente (CETESB e INEA-RJ, por exemplo).

### **3.4.1 Métodos utilizados para atender aos objetivos desta dissertação**

Para ambos os artigos, foi realizada análise retrospectiva dos dados dos registros do SIVEP-Gripe, base nacional criada pelo Ministério da Saúde do Brasil que contém dados de vigilância de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). A notificação de SRAG é compulsória para os casos de Síndrome Gripal (SG – quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, mesmo que referida, calafrios, dor de garganta, cefaleia, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos) acompanhados de pelo menos um dos seguintes: dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto. No SIVEP-Gripe são notificados todos os casos hospitalizados (em hospitais públicos ou privados) bem como todos os óbitos por SRAG, independentemente de hospitalização.

Os registros no SIVEP-Gripe incluem os seguintes dados: demográficos (sexo, idade, raça/cor, status obstétrico, escolaridade, local de residência); clínicos (sinais e sintomas, fatores de risco/comorbidades); epidemiológicos (vacinação prévia para gripe, origem comunitária ou nosocomial) e de diagnóstico laboratorial/etiológico. Também há informações quanto a internação hospitalar, admissão em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), uso de suporte ventilatório (invasivo e não invasivo) e evolução do caso (cura ou óbito). A partir de 23 de março de 2021, passou a incluir também dados sobre a vacinação contra a Covid-19 (Anexo 1 e 2).

Os registros do SIVEP-Gripe são dados anônimos disponíveis publicamente. Por esse motivo, de acordo com os requisitos éticos brasileiros, não houve necessidade

de aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa para os estudos.<sup>59</sup>

### **3.4.1.1 Método do artigo 1: COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women**

Os dados selecionados compreendiam as semanas epidemiológicas de 1 a 53 (29 de dezembro de 2019 - 02 de janeiro de 2021), com a última atualização em 11 de janeiro de 2021; no entanto, os primeiros registros brasileiros começaram na semana epidemiológica 8 (primeiro dia de sintomas do primeiro caso confirmado foi em 17 de fevereiro de 2020).

Foram encontrados 1.136.681 registros no SIVEP-Gripe, dos quais 1.061.254 haviam sido admitidos ao hospital devido ao quadro de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Destes, 588.711 eram admissões hospitalares por COVID-19, das quais 454.830 foram confirmadas por RT-PCR. Foram selecionadas, então, as mulheres (n=199.931), cuja faixa etária era de 10 a 49 anos (n=50.845). Ao final, foram selecionadas somente as mulheres que tinham informação sobre o status obstétrico. Com isso, foram identificadas 40.640 mulheres hospitalizadas com COVID-19 (RT-PCR+) e idade entre 10 e 49 anos. Os casos foram classificados em dois grupos: gestantes (n=3.372) e não gestantes (n=37.268). Subsequentemente, as não gestantes foram divididas em puérperas (n=794) e não gestantes não puérperas (n=36.474). Foram consideradas apenas as respostas válidas de cada variável analisada. O número de observações válidas de cada variável é sempre identificado nas tabelas de análise.

Os casos foram analisados quanto a: idade, faixa etária, cor de pele/etnia, escolaridade, sintomas, fatores de risco e comorbidades, número de comorbidades, sinais e sintomas, SRAG (Síndrome Respiratória Aguda grave – temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , tosse e início em 10 dias), SRAG sem febre, infecção adquirida no hospital, admissão em UTI, suporte respiratório (invasivo, não invasivo) e desfecho (cura ou óbito). Foram avaliadas as seguintes comorbidades: doença cardiovascular crônica, doença renal crônica, doença neurológica crônica, doença hematológica crônica, doença hepática crônica, asma, outra doença respiratória crônica, obesidade, diabetes e imunodeficiência/imunossupressão. Os sinais e sintomas analisados foram: febre, tosse, dor de garganta, dispneia, desconforto respiratório, saturação de  $\text{O}_2 < 95\%$ , diarreia, vômitos, dor abdominal, fadiga, anosmia [perda do olfato] e ageusia [perda do paladar].

Os óbitos foram analisados individualmente de acordo com comorbidades, suporte respiratório invasivo e não invasivo e internação em UTI.

#### **3.4.1.1.1 Análise dos dados**

As variáveis quantitativas foram reportadas como média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas (n) e porcentagens (%). O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos do estudo em relação às variáveis quantitativas e foram consideradas as comparações pareadas usando o teste de soma de postos de Wilcoxon com correção de continuidade. O teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar a associação entre os grupos e as variáveis qualitativas. Odds Ratio (OR) foi considerado como medida de associação para comparar as chances relativas de ocorrência do desfecho de interesse. Foi considerado o ajuste alfa para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni. Como o nível de significância adotado é de 5% ( $\alpha=0,05$ ) e como as comparações realizadas foram de três grupos, o alfa ajustado foi de  $0,05/3=0,016$ .

O Propensity Score Matching (PSM) foi utilizado para estimar e avaliar os pesos das observações para fazer os três grupos balanceados em relação às variáveis de confusão através do Método de Ponderação da Probabilidade Inversa do Tratamento (IPTW). A regressão multinomial PS é o método usado para criar os pesos do propensity score e o Efeito Médio do Tratamento é estimado para os efeitos do tratamento com base no IPTW. Após estimar os pesos, a regressão logística ponderada foi considerada para variáveis binárias e o modelo logarítmico-linear multinomial ponderado foi ajustado para variáveis de múltiplas categorias (como suporte ventilatório). A primeira análise, utilizada para comparar os sintomas entre os grupos, incluiu como variáveis de controle idade, etnia, doença cardiovascular crônica, asma, diabetes, imunossupressão e obesidade. A segunda, comparando os desfechos, incluiu as mesmas variáveis mais escolaridade, Unidade Federativa do Brasil e sintomas respiratórios. Os grupos foram balanceados em relação às variáveis de controle após considerar o peso do PSM.

As análises foram realizadas com o software estatístico R (R Foundation for Statistical Computing Platform, versão 4.0.3) e o PSM foi realizado com o pacote R Weightltt.



### **3.4.1.2 Método do artigo 2: COVID-19: impact of original, Gamma, Delta, and Omicron variants of SARS-CoV-2 in vaccinated and unvaccinated pregnant and postpartum women**

Neste estudo, o banco de dados foi pesquisado de 17 de fevereiro de 2020 a 16 de julho de 2022 (semanas epidemiológicas 8-53 em 2020; 1-52 em 2021; e 1-28 em 2022), pois os primeiros registros brasileiros começaram na semana epidemiológica 8 (o início dos sintomas para o primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil ocorreu em 17 de fevereiro de 2020).

Foram encontrados 3.296.533 registros no SIVEP-Gripe, dos quais 3.118.036 haviam sido admitidos ao hospital devido ao quadro de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Destes, 1.989.953 eram admissões hospitalares por COVID-19, das quais 1.223.248 foram confirmadas por RT-PCR. Foram selecionadas, então, as mulheres (n=543.558), cuja faixa etária era de 10 a 49 anos (n=149.243). Na sequência, somente as mulheres que tinham informação sobre o status obstétrico foram selecionadas. Com isso, um total de 12.364 de mulheres hospitalizadas com COVID-19 (RT-PCR+) e idade entre 10 e 49 anos foi identificado que, por sua vez, foram divididas em dois grupos: gestantes (n=10.003) e puérperas (n=2.361). Cada grupo foi subdividido de acordo com as VOCs predominantes (50% ou mais dos casos por aquela variante) no Brasil no momento do diagnóstico: original, Gama, Delta e Ômicron. A variante Gama foi considerada dominante de 1º de fevereiro de 2021 a 31 de julho de 2021, a variante Delta de 1º de agosto de 2021 a 31 de dezembro de 2021 e a variante Ômicron de 1º de janeiro de 2022 a 16 de julho de 2022.

A vacinação de pacientes grávidas e puérperas começou em maio de 2021 no Brasil, durante o domínio da variante Gama. Portanto, as pacientes dos subgrupos Gama, Delta e Ômicron também foram divididas de acordo com o estado vacinal. Pacientes com uma dose ou mais de vacinação contra COVID-19 foram consideradas “vacinadas”, enquanto todas as outras foram classificadas como “não vacinadas”. Foram consideradas apenas as respostas válidas da variável analisada. As tabelas de análises mostram o número de observações válidas para cada variável. As variáveis utilizadas na análise foram idade, cor da pele/etnia, escolaridade, comorbidades, sinais e sintomas, admissão na UTI, necessidade de suporte respiratório invasivo e desfecho (óbito). As comorbidades relatadas incluíram doença cardiovascular crônica, asma, obesidade e diabetes. Os sinais

e sintomas relatados incluíram febre, tosse, dor de garganta, dispneia, desconforto respiratório,  $SpO_2 < 95\%$  em ar ambiente, diarreia, vômito, dor abdominal, fadiga, anosmia e ageusia.

#### **3.4.1.2.1 Análise dos dados**

As variáveis categóricas são apresentadas como números (n) e percentuais (%) que foram comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. O odds ratio (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC) foram calculados para comparar as chances relativas de ocorrência da variável de interesse entre os grupos. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software R (versão 4.0.3; R Foundation for Statistical Computing Platform).

### **3.5 Orçamento**

Este projeto de pesquisa foi contemplado com uma verba de R\$ 399.800,00 na CHAMADA MCTI/CNPQ/MS/SCTIE/DECIT/FUNDAÇÃO BILL GATES GRAND CHALLENGES EXPLORATIONS-BRASIL: CIÊNCIA DE DADOS PARA MELHORAR A SAÚDE MATERNO INFANTIL, SAÚDE DA MULHER E SAÚDE DA CRIANÇA NO BRASIL – Processo nº 445881/2020-8. Também é financiado pelo CNPq (Número: 445881/2020-8) e FAPES (Número: 44437.699.40413.22122020).

## 4 PUBLICAÇÕES

### 4.1 ARTIGO 1: COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women

Serra FE, Francisco RPV, de Rossi P, de Lourdes Brizot M, Rodrigues AS. COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259911>

## PLOS ONE

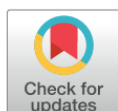
### RESEARCH ARTICLE

## COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women

Fabiano Elisei Serra<sup>1</sup>, Rossana Pulcineli Vieira Francisco<sup>1\*</sup>, Patricia de Rossi<sup>2,3</sup>, Maria de Lourdes Brizot<sup>1</sup>, Agatha Sacramento Rodrigues<sup>1,4\*</sup>

**1** Disciplina de Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** Curso de Medicina, Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, São Paulo, Brazil, **3** Gerência de Medicina Perinatal e Ginecologia, Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo, São Paulo, Brazil, **4** Departamento de Estatística, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

\* [agatha.rodrigues@ufes.br](mailto:agatha.rodrigues@ufes.br) (ASR); [rossana.francisco@hc.fm.usp.br](mailto:rossana.francisco@hc.fm.usp.br) (RPVF)



## ABSTRACT

### Objective

To compare hospitalized reproductive age women with COVID-19 who were pregnant, puerperal, or neither one nor the other in terms of demographic and clinical characteristics and disease progression using Brazilian epidemiological data.

### Methods

A retrospective analysis of the records of the Information System of the Epidemiological Surveillance of Influenza of the Health Ministry of Brazil was performed. It included the data of female patients aged 10 to 49 years hospitalized because of severe COVID-19 disease (RT-PCR+ for SARS-CoV-2), from February 17, 2020 to January 02, 2021. They were separated into 3 groups: pregnant, puerperal, and neither pregnant nor puerperal. General comparisons and then adjustments for confounding variables (propensity score

matching [PSM]) were made, using demographic and clinical characteristics, disease progression (admission to the intensive care unit [ICU] and invasive or noninvasive ventilatory support), and outcome (cure or death). Deaths were analyzed in each group according to comorbidities, invasive or noninvasive ventilatory support, and admission to the ICU.

## Results

As many as 40,640 reproductive age women hospitalized for COVID-19 were identified: 3,372 were pregnant, 794 were puerperal, and 36,474 were neither pregnant nor puerperal. Groups were significantly different in terms of demographic data and comorbidities ( $p < 0.0001$ ). Pregnant and puerperal women were less likely to be symptomatic than the women who were neither one nor the other (72.1%, 69.7% and 88.8%, respectively). Pregnant women, however, had a higher frequency of anosmia, and ageusia than the others.

After PSM, puerperal women had a worse prognosis than pregnant women with respect to admission to the ICU, invasive ventilatory support, and death, with OR (95% CI) 1.97 (1.55– 2.50), 2.71 (1.78 – 4.13), and 2.51 (1.79 – 3.52), respectively.

## Conclusion

Puerperal women were at a higher risk for serious outcomes (need for the ICU, need for invasive and noninvasive ventilatory support, and death) than pregnant women.

## INTRODUCTION

COVID-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), and it has a clinical spectrum ranging from absence of symptoms to severe illness and death. Widespread contagion and the ability of the virus to disseminate led the World Health Organization (WHO) to declare a pandemic state in March 2020 [1]. The high incidence has had a tremendous socioeconomic impact worldwide. One day prior to the submission of this article (June 28, 2021), globally, there were more than 180 million confirmed cases of COVID-19 and 3,923,238 deaths [2].

Since the beginning of the pandemic, the infection has been studied in the obstetric population to understand its consequences and to prevent adverse maternal-fetal outcomes. The initial publications describing COVID-19 cases in pregnant women in

China, Europe, and North America did not report increased severity and deaths compared to the general population [3-9]. Subsequent studies, however, showed a higher likelihood of the need for admission to intensive care units (ICUs) and mechanical ventilation.<sup>10-14</sup> The first maternal deaths were reported in the United Kingdom, Iran, United States, Mexico, and France [15-19]. In Brazil, the high number of maternal deaths due to COVID-19 has been attributed to factors such as high birth rate, poor nutrition and health, difficult access to health services, and insufficient obstetric assistance [20-21].

Socioeconomic heterogeneity in Brazil is reflected in the quality of health services and in the availability of hospital and ICU beds, having a great impact on health indicators of both pregnant and puerperal women [22,23]. Understanding the disease and evaluating why the prognoses of pregnant and puerperal women have been worse in this pandemic is relevant. We did not find any studies comparing demographic and clinical characteristics and disease progression among pregnant women, puerperal women, and neither pregnant nor puerperal women hospitalized with COVID-19. Therefore, the authors of the present study aim to compare pregnant women, puerperal women, and neither pregnant nor puerperal women according to data related to the SARS-CoV-2 infection by using population statistics from SIVEP-Gripe (System of Information about Epidemiological Surveillance of Influenza) of the Health Ministry of Brazil.

## **MATERIALS AND METHODS**

A retrospective analysis of the subjects from SIVEP-Gripe, a Brazilian national database containing surveillance data on severe acute respiratory syndrome (SARS) was performed [24]. The notification of SARS is compulsory in cases of the flu syndrome (acute respiratory condition, characterized by at least two of the following signs and symptoms: fever [even if reported], chills, sore throat, headache, cough, coryza, and disorders of taste or smell), accompanied by dyspnea/respiratory distress, persistent chest pressure, oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) below 95% in room air, or cyanosis. The SIVEP-Gripe is notified of all cases of hospitalization both in public and in private hospitals, as well as of all deaths caused by SARS-CoV-2, irrespective of hospitalization.

SIVEP-Gripe records include the following: demographic data (sex, age, skin color/ethnicity, obstetric status, schooling, city of residence); clinical data (signs and symptoms, risk factors/comorbidities); epidemiological data (previous flu vaccination, community-acquired infection, or nosocomial infection); laboratory and etiological

diagnoses. There is also information about hospital admission, ICU admission, use of ventilatory support (invasive and noninvasive), and disease outcome (cure or death).

Data search covered epidemiological weeks 1 to 53 (December 29, 2019 - January 02, 2021), with the last update on January 11, 2021; however, the first Brazilian records began in epidemiological week 8 (first day of symptoms of the first confirmed case was on February 17, 2020). Search included all data on female patients aged 10 to 49 years hospitalized with COVID-19, confirmed with a positive RT-PCR result for SARS-CoV-2. Cases were excluded if they were unhospitalized or unconfirmed with an RT-PCR for SARS-CoV-2, or if gender or pregnancy status were not recorded. The result was 40,640 women hospitalized with COVID-19 (RT-PCR+) and aged between 10 and 49 years, who were divided into two groups: pregnant women ( $n = 3,372$ ) and nonpregnant women ( $n = 37,268$ ). The latter were separated into puerperal ( $n = 794$ ) and neither pregnant nor puerperal ( $n = 36,474$ ) (Fig 1). Only valid responses of each analyzed variable are considered. The number of valid observations of each variable is always identified in the tables of analysis. Variables used in the analysis were age, pregnancy status, comorbidities, schooling, skin color/ethnicity, signs and symptoms, SARI (Severe Acute Respiratory Infection, defined as temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , cough, and onset in 10 days), SARI without fever, admission to ICU, respiratory support, and outcome (cure or death).

Comorbidities reported were chronic cardiovascular, renal, neurological, hematologic, hepatic, and respiratory diseases, asthma, obesity, diabetes, and immunosuppression. Fever, cough, sore throat, dyspnea, respiratory discomfort,  $\text{SpO}_2 < 95\%$ , diarrhea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anosmia, and ageusia were the signs and symptoms. Deaths were analyzed individually according to comorbidities, invasive and noninvasive respiratory support, and admission to ICU.

SIVEP-Gripe records are publicly available anonymized data. Therefore, according to Brazilian Ethics regulatory requirements, there is no need for ethical approval by an Institutional Review Board.

### **Data analysis**

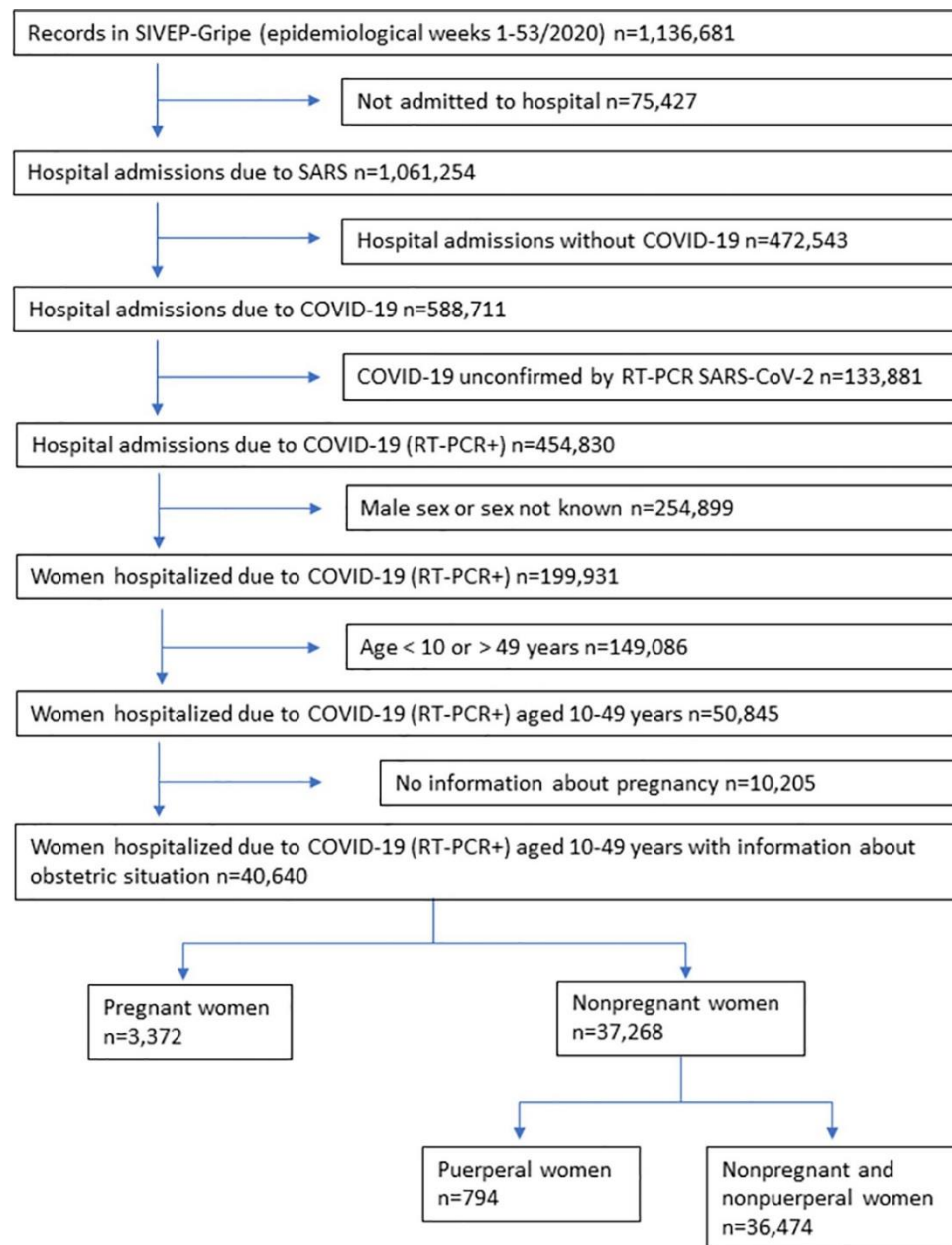
Quantitative variables were summarized as mean and standard deviation. Qualitative variables were displayed as absolute frequencies ( $n$ ) and category percentages (%).

Nonparametric Kruskal-Wallis test was applied to compare the three study groups in terms of quantitative variables and pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

with continuity correction were considered. Chi-square test was used to evaluate the association between groups and qualitative variables. Odds Ratio (OR) was considered as a measure of association to compare the relative odds of the occurrence of the outcome of interest. Alpha adjustment for multiple comparisons through the Bonferroni method is considered. As the significance level adopted is 5% ( $\alpha=0.05$ ), the adjusted alpha is  $0.05/3=0.016$ .

Propensity score matching (PSM) was used for estimating and assessing balancing weights for the observations to make the three balanced groups in relation to the confounding variables through Inverse Probability of Treatment Weighting Method (IPTW) [25]. Multinomial regression PS is the method used to create the propensity score weights and the Average Treatment Effect (ATE) is estimated for treatment effects based on IPTW. After estimating the weights, weighted logistic regression is considered for binary variables, and the weighted multinomial log-linear model is fitted for multiple categories variables (as ventilator support). The first analysis, used to compare the symptoms between groups, included age, ethnicity, chronic cardiovascular disease, asthma, diabetes, immunosuppression, and obesity as control variables. The second one, comparing the outcomes, included the same variables plus schooling, Federative Unit of Brazil, and respiratory symptoms. The groups are balanced with respect to the control variables after considering the PSM weight. The results of PSM and standardized difference after the matching can be seen in the supplemental material.

The analyses were performed with the statistical R software (R Foundation for Statistical Computing Platform, version 4.0.3) [26] and PSM was carried out with the R Weightlt package [27].



**Fig 1. Study profile.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259911.g001>

## RESULTS

A total of 40,640 reproductive age women hospitalized with a positive RT-PCR for SARS-CoV-2 result were identified. Of these, 3,372 were pregnant and 37,268 were not pregnant (Fig 1). Nonpregnant women comprised 794 puerperal women and 36,474 women who were neither pregnant nor puerperal. Groups differed significantly related to demographic data and comorbidities (Table 1). All three groups are different for age (neither pregnant nor puerperal vs pregnant:  $p$ -value  $<0.0001$ , neither pregnant nor



puerperal vs puerperal: p-value <0.0001 and pregnant versus puerperal: p-value=0.034). The group of neither pregnant nor puerperal women had the highest rate of comorbidities. Table 2 shows the results of the comparison of COVID-19 symptoms before and after PSM in the three study groups. Both pregnant and puerperal women had a smaller chance of fever, cough, sore throat, dyspnea, respiratory discomfort, SpO<sub>2</sub><95%, diarrhea, vomiting, fatigue, SARI, and SARI without fever than neither pregnant nor puerperal women. Pregnant women had anosmia and ageusia more frequently than the others. Puerperal women had less chance of fever, coughing, vomiting, SARI, and SARI without fever than pregnant women; however, their oxygen saturation level was more frequently lower than 95% at hospital admission.

A remarkable fact related to hospital-acquired COVID-19 is that pregnant women developed the disease less frequently (1.4%) than neither pregnant nor puerperal women (2.8%) and puerperal women (5.7%).

A PSM analysis of the statistical differences between the groups, especially regarding age, skin color/ethnicity, and comorbidities, showed that pregnant women had cough more frequently than neither pregnant nor puerperal women. Sore throat and fatigue did not differ significantly between the groups. The remainder of the PSM analysis comparing pregnant and puerperal women with neither pregnant nor puerperal yielded similar results to the general analysis.

Pregnant, compared to neither pregnant nor puerperal women, were less likely to have any of the study outcomes (admission to ICU, invasive and noninvasive respiratory support, and death). On the other hand, puerperal women, when contrasted with neither pregnant nor puerperal, were more likely to be admitted to the ICU and less likely to need noninvasive support. Puerperal had a higher risk of needing admission to the ICU, requiring invasive respiratory support, and dying, than pregnant women (Table 3).

After PSM (with the inclusion schooling, Federative Unit of Brazil, and respiratory symptoms variables), the only difference between this analysis and the general analysis was that puerperal women were no longer more likely than neither pregnant nor puerperal women to be admitted to ICU, while maintaining a worse prognosis than that of pregnant women with respect to admission to the ICU, invasive ventilatory support, and death.

Pregnant women with chronic cardiovascular or renal disease, asthma, or diabetes, and those in the ICU, or those who received ventilatory support were less likely to die than neither pregnant nor puerperal women with the same characteristics (Table 4). Puerperal

women did not differ significantly from neither pregnant nor puerperal regarding the study variables.

Puerperal women had a greater likelihood of dying than pregnant women when both had diabetes, or when received noninvasive ventilatory support, or when they were admitted to the ICU. After PSM, of women with chronic cardiovascular disease or diabetes and of those who received noninvasive support, pregnant were less likely to die than neither pregnant nor puerperal women.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of reproductive age women with COVID-19 according to gestational status – Brazil, February 17, 2020 – January 02, 2021.

Characteristics	Neither pregnant nor puerperal	Pregnant	Puerperal	P
<b>Age (years)</b>				
Mean ± SD	38.22 ± 8.25	29.64 ± 6.93	30.24 ± 7.34	<0.0001 <sup>a</sup>
<b>Age bracket (years)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<20	1,009 (2.8)	250 (7.4)	61 (7.7)	<0.0001 <sup>b</sup>
20-34	9,629 (26.4)	2,244 (66.5)	494 (62.2)	
>34	2,5836 (70.8)	878 (26.0)	239 (30.1)	
Total	36,474	3,372	794	
<b>Skin color/Ethnicity</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
White	15,418 (54.0)	1,102 (40.5)	238 (37.2)	<0.0001 <sup>b</sup>
Black	1,679 (5.9)	192 (7.1)	46 (7.2)	
Yellow	359 (1.3)	33 (1.2)	4 (0.6)	
Brown	10,976 (38.5)	1,382 (50.8)	348 (54.4)	
Indigenous	97 (0.3)	13 (0.5)	4 (0.6)	
Total	28,529 (100)	2,722 (100)	640 (100)	
<b>Schooling</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
No schooling	219 (1.4)	7 (0.5)	2 (0.6)	
Up to high school	3,661 (23.7)	360 (25.1)	81 (24.5)	<0.0001 <sup>b</sup>
High school	7,532 (48.7)	790 (55.1)	179 (54.2)	
College	4,058 (26.2)	277 (19.3)	68 (20.6)	
Total	15,470 (100)	1,434 (100)	330 (100)	
<b>Risk factors and comorbidities</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Chronic cardiovascular disease (n = 14,976)	5780/13,330 (43.4)	214/1,141 (18.8)	77/505 (15.2)	<0.0001 <sup>b</sup>
Chronic hematologic disease (n = 12,901)	356/11,340 (3.1)	16/1,081 (1.5)	11/480 (2.3)	0.006 <sup>b</sup>
Chronic hepatic disease (n = 12,769)	189/11,226 (1.7)	8/1,066 (0.8)	4/477 (0.8)	0.0273 <sup>b</sup>
Asthma (n = 13,426)	1883/11,821 (15.9)	139/1,119 (12.4)	33/486 (6.8)	<0.0001 <sup>b</sup>
Diabetes (n = 14,575)	4825/12,934 (37.3)	241/1,151 (20.9)	61/490 (12.4)	<0.0001 <sup>b</sup>
Chronic neurological disease (n = 12,933)	568/11,377 (5.0)	25/1,078 (2.3)	5/478 (1.0)	<0.0001 <sup>b</sup>
Chronic lung disease (n = 12,945)	579/11,390 (5.1)	23/1,075 (2.1)	5/480 (1.0)	<0.0001 <sup>b</sup>
Immunodepression (n = 13,137)	1,289/11,578 (11.1)	40/1,078 (3.7)	18/481 (3.7)	<0.0001 <sup>b</sup>
Chronic renal disease (n = 13,047)	1,080/11,495 (9.4)	24/1,073 (2.2)	12/479 (2.5)	<0.0001 <sup>b</sup>
Obesity (n = 13,713)	3,741/12,135 (30.8)	143/1,097 (13.0)	53/481 (11.0)	<0.0001 <sup>b</sup>
Metabolic syndrome (n = 12,509)	422/10,998 (3.8)	7/1,044 (0.7)	7/467 (1.5)	<0.0001 <sup>b</sup>
<b>Number of comorbidities (n = 11,958)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>&lt; 0.0001<sup>b</sup></b>
0	2,022/10,502 (19.3)	576/999 (57.7)	335/457 (73.3)	
1-2	7,681/10,502 (73.1)	408/999 (40.8)	106/457 (23.2)	
>2	799/10,502 (7.6)	15/999 (1.5)	16/457 (3.5)	

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis test

<sup>b</sup> Chi-square test.

Table 2. COVID-19 signs and symptoms in pregnant, puerperal, and neither pregnant nor puerperal reproductive age women before and after propensity score matching – Brazil, February 17, 2020 – January 02, 2021.

Signs and Symptoms	Neither pregnant nor puerperal n (%)	Pregnant n (%)	Puerperal n (%)	Group comparison			Group comparison after PSM (age + race + cardiopathy + asthma + diabetes + immunosuppression + obesity)		
				Pregnant vs. NPrNPu	Puerperal vs. NPrNPu	Puerperal vs. Pregnant	Pregnant vs. NPrNPu	Puerperal vs. NPrNPu	Puerperal vs. Pregnant
				OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)
<b>Fever (n = 36,371)</b>	24,297/32,702 (74.3)	2,038/2,983 (68.3)	424/686 (61.8)	0.75 (0.68 – 0.82)	0.56 (0.46 – 0.68)	0.75 (0.61 – 0.93)	0.78 (0.67 – 0.90)	0.63 (0.51 – 0.77)	0.81 (0.65 – 1.00)
<b>Cough (n = 37,101)</b>	27,305/33,324 (81.9)	2,408/3,085 (78.1)	475/692 (68.6)	0.78 (0.70 – 0.88)	0.48 (0.40 – 0.59)	0.62 (0.49 – 0.77)	1.19 (1.01 – 1.41)	0.81 (0.64 – 1.01)	0.68 (0.54 – 0.85)
<b>Sore throat (n = 31,474)</b>	8,854/28,242 (31.4)	724/2,629 (27.5)	156/603 (25.9)	0.83 (0.75 – 0.93)	0.76 (0.61 – 0.95)	0.92 (0.72 – 1.17)	0.88 (0.75 – 1.03)	0.90 (0.71 – 1.15)	1.02 (0.79 – 1.32)
<b>Dyspnea (n = 36,272)</b>	25,134/32,664 (76.9)	1,761/2,940 (59.9)	381/668 (57.0)	0.45 (0.41 – 0.49)	0.40 (0.33 – 0.48)	0.89 (0.72 – 1.09)	0.54 (0.46 – 0.63)	0.54 (0.44 – 0.67)	1.00 (0.81 – 1.24)
<b>Respiratory discomfort (n = 34,023)</b>	20,158/30,600 (65.9)	1,374/2,771 (49.6)	341/652 (52.3)	0.51 (0.46 – 0.56)	0.57 (0.47 – 0.69)	1.11 (0.90 – 1.37)	0.60 (0.52 – 0.69)	0.73 (0.59 – 0.90)	1.21 (0.98 – 1.51)
<b>SpO<sub>2</sub> &lt; 95% (n = 33,482)</b>	17,109/30,137 (56.8)	860/2,708 (31.8)	291/637 (45.7)	0.35 (0.32 – 0.39)	0.64 (0.53 – 0.78)	1.81 (1.46 – 2.24)	0.40 (0.34 – 0.46)	0.79 (0.64 – 0.98)	1.99 (1.59 – 2.49)
<b>At least 1 respiratory symptom (n = 37,726)</b>	30,208/34,002 (88.8)	2,177/3,021 (72.1)	490/703 (69.7)	0.32 (0.29 – 0.36)	0.29 (0.24 – 0.35)	0.89 (0.72 – 1.11)	0.44 (0.37 – 0.53)	0.43 (0.34 – 0.55)	0.98 (0.78 – 1.23)
<b>Diarrhea (n = 30,907)</b>	6,387/27,758 (23.0)	335/2,574 (13.0)	65/575 (11.3)	0.50 (0.43 – 0.58)	0.43 (0.31 – 0.58)	0.85 (0.60 – 1.19)	0.61 (0.50 – 0.74)	0.53 (0.38 – 0.74)	0.88 (0.61 – 1.25)
<b>Vomiting (n = 30,342)</b>	4,148/27,206 (15.2)	342/2,566 (13.3)	45/570 (7.9)	0.86 (0.74 – 0.99)	0.48 (0.32 – 0.68)	0.56 (0.37 – 0.82)	0.75 (0.60 – 0.92)	0.47 (0.31 – 0.69)	0.63 (0.42 – 0.94)
<b>Abdominal pain (n = 15,775)</b>	1,347/14,360 (9.4)	117/1,175 (10.0)	20/240 (8.3)	1.07 (0.83 – 1.36)	0.88 (0.48 – 1.50)	0.83 (0.43 – 1.47)	0.94 (0.65 – 1.36)	0.75 (0.41 – 1.39)	0.80 (0.43 – 1.49)
<b>Fatigue (n = 16,216)</b>	4,383/14,780 (29.7)	263/1,191 (22.1)	47/245 (19.2)	0.67 (0.56 – 0.80)	0.56 (0.38 – 0.82)	0.84 (0.54 – 1.27)	0.95 (0.74 – 1.20)	0.86 (0.57 – 1.29)	0.90 (0.58 – 1.40)
<b>Anosmia (n = 16,202)</b>	3,216/14,718 (21.9)	335/1,224 (27.4)	51/260 (19.6)	1.35 (1.15 – 1.58)	0.87 (0.59 – 1.26)	0.65 (0.43 – 0.96)	1.79 (1.42 – 2.26)	1.26 (0.85 – 1.88)	0.70 (0.46 – 1.07)
<b>Ageusia (n = 16,103)</b>	3,121/14,634 (21.3)	297/1,212 (24.5)	45/257 (17.5)	1.20 (1.01 – 1.41)	0.79 (0.52 – 1.15)	0.66 (0.42 – 0.99)	1.70 (1.36 – 2.13)	1.17 (0.78 – 1.77)	0.69 (0.45 – 1.07)
<b>SARI (n = 34,118)</b>	18,089/30,689 (58.9)	1,308/2,795 (46.8)	242/634 (38.2)	0.61 (0.56 – 0.67)	0.43 (0.35 – 0.52)	0.70 (0.56 – 0.87)	0.78 (0.68 – 0.90)	0.58 (0.47 – 0.72)	0.74 (0.59 – 0.93)
<b>SARI without fever (n = 35,939)</b>	24,504/32,353 (75.7)	1,816/2,925 (62.1)	351/661 (53.1)	0.52 (0.48 – 0.58)	0.36 (0.30 – 0.44)	0.69 (0.56 – 0.85)	0.75 (0.65 – 0.87)	0.57 (0.46 – 0.70)	0.75 (0.61 – 0.94)
<b>Hospital-acquired infection (n = 30,722)</b>	760/27,508 (2.8)	37/2,617 (1.4)	34/597 (5.7)	0.51 (0.33 – 0.74)	2.13 (1.35 – 3.21)	4.21 (2.34 – 7.54)	0.38 (0.22 – 0.65)	1.28 (0.78 – 2.11)	3.38 (1.79 – 6.37)

PSM, Propensity Score Matching; NPrNPu, neither pregnant nor puerperal; OR, Odds Ratio; 98,33%CI, 98,33% confidence interval; SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation in room air; SARI, temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , cough, and onset in 10 days.

Table 3. Comparison of outcomes in pregnant, puerperal, and neither pregnant nor puerperal reproductive age women before and after propensity score matching – Brazil, February 17, 2020 – January 02, 2021.

Outcome		Neither pregnant nor puerperal	Pregnant	Puerperal	Group comparison			Group comparison after PSM (age + ethnicity + schooling + FUB + chronic cardiovascular disease + asthma + diabetes + immunosuppression + obesity + respiratory symptoms)		
					Pregnant vs. NPrNPu	Puerperal vs. NPrNPu	Puerperal vs. Pregnant	Pregnant vs. NPrNPu	Puerperal vs. NPrNPu	Puerperal vs. Pregnant
		n (%)	n (%)	n (%)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)
ICU admission (n = 32,769)		8014/29,368 (27.3)	574/2,721 (21.1)	244/680 (35.9)	0.71 (0.63 – 0.80)	1.49 (1.23 – 1.81)	2.09 (1.67 – 2.61)	0.58 (0.46 – 0.74)	1.14 (0.87 – 1.51)	1.97 (1.55 – 2.50)
Ventilatory support (n = 31,457)	No <sup>a</sup>	11,450/28,199 (40.6)	1626/2,598 (62.6)	349/660 (52.9)	-	-	-	-	-	-
	Yes, invasive	3,536/28,199 (12.5)	209/2,598 (8.0)	133/660 (20.2)	0.42 (0.35 – 0.50)	1.23 (0.96 – 1.58)	2.96 (2.19 – 4.00)	0.48 (0.31 – 0.74)	1.29 (0.89 – 1.85)	2.71 (1.78 – 4.13)
	Yes, noninvasive	13,213/28,199 (46.9)	763/2,598 (29.4)	178/660 (27.0)	0.41 (0.36 – 0.45)	0.44 (0.35 – 0.55)	1.09 (0.85 – 1.39)	0.59 (0.44 – 0.79)	0.65 (0.49 – 0.87)	1.10 (0.81 – 1.50)
Death (n = 35,700)		4,534/32,081 (14.1)	181/2,904 (6.2)	114/715 (15.9)	0.40 (0.33 – 0.49)	1.15 (0.89 – 1.47)	2.85 (2.09 – 3.87)	0.43 (0.33 – 0.57)	1.09 (0.81 – 1.45)	2.51 (1.79 – 3.52)

<sup>a</sup> Reference category.

PSM, Propensity Score Matching; NPrNPu, neither pregnant nor puerperal; OR, Odds Ratio; 98,33%CI, 98,33% confidence interval; FUB, Federative Unit of Brazil; ICU, Intensive Care Unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259911.t003>

Table 4. Comparison of the death rates of pregnant, puerperal, and neither pregnant nor puerperal reproductive age women before and after propensity score matching according to comorbidities, ICU admission, and ventilatory support – Brazil, February 17, 2020 – January 02, 2021.

Variable	Death rate			Group comparison			Group comparison after PSM (age + ethnicity + schooling + FUB + chronic cardiovascular disease + asthma + diabetes + immunosuppression + obesity + respiratory symptoms)		
	Neither pregnant nor puerperal	Pregnant	Puerperal	Pregnant vs. NPrNPu	Puerperal vs. NPrNPu	Puerperal vs. Pregnant	Pregnant vs. NPrNPu	Puerperal vs. NPrNPu	Puerperal vs. Pregnant
	n (%)	n (%)	n (%)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)	OR (98,33% CI)
Chronic cardiovascular disease (n = 5,349)	1,159/5,093 (22.8)	24/186 (12.9)	15/70 (21.4)	0.51 (0.29 – 0.83)	0.93 (0.44 – 1.82)	1.84 (0.74 – 4.39)	0.47 (0.25 – 0.89)	0.96 (0.46 – 2.00)	2.02 (0.82 – 4.99)
Asthma (n = 1,804)	254/1,658 (15.3)	8/119 (6.7)	6/27 (22.2)	0.41 (0.15 – 0.90)	1.61 (0.44 – 4.57)	3.93 (0.87 – 16.64)	0.56 (0.16 – 1.99)	2.68 (0.80 – 8.94)	4.79 (0.95 – 24.10)
Diabetes (n = 4,539)	1,143/4,268 (26.8)	27/212 (12.7)	19/59 (32.2)	0.40 (0.24 – 0.64)	1.30 (0.64 – 2.51)	3.24 (1.39 – 7.46)	0.43 (0.23 – 0.81)	1.52 (0.75 – 3.06)	3.50 (1.45 – 8.47)
Immunodepression (n = 1,213)	408/1,159 (35.2)	6/36 (16.7)	3/18 (16.7)	0.38 (0.11 – 1.01)	0.38 (0.06 – 1.48)	1.02 (0.12 – 6.44)	0.54 (0.15 – 1.85)	0.55 (0.12 – 2.61)	1.03 (0.15 – 7.09)
Chronic Renal disease (n = 995)	385/963 (40.0)	2/21 (9.5)	4/11 (36.4)	0.17 (0.01 – 0.75)	0.87 (0.15 – 3.93)	4.96 (0.49 – 87.60)	0.59 (0.09 – 3.97)	1.52 (0.30 – 7.54)	2.56 (0.24 – 26.90)
Obesity (n = 3,500)	762/3,327 (22.9)	19/125 (15.2)	15/48 (31.2)	0.61 (0.32 – 1.07)	1.54 (0.69 – 3.19)	2.52 (0.95 – 6.62)	0.80 (0.37 – 1.76)	2.29 (1.06 – 4.93)	2.84 (0.98 – 8.21)
Invasive respiratory support (n = 3,878)	2,249/3,536 (63.6)	104/209 (49.8)	77/133 (57.9)	0.57 (0.40 – 0.80)	0.79 (0.51 – 1.22)	1.39 (0.81 – 2.38)	0.68 (0.33 – 1.37)	0.83 (0.41 – 1.68)	1.22 (0.67 – 2.22)
Noninvasive respiratory support (n = 14,154)	1246/13,213 (9.4)	37/763 (4.8)	18/178 (10.1)	0.49 (0.32 – 0.72)	1.09 (0.57 – 1.90)	2.21 (1.04 – 4.48)	0.48 (0.27 – 0.86)	0.92 (0.47 – 1.80)	1.93 (0.89 – 4.17)
ICU admission (n = 8,832)	2,755/8,014 (34.4)	127/574 (22.1)	90/244 (36.9)	0.54 (0.42 – 0.69)	1.12 (0.80 – 1.53)	2.06 (1.38 – 3.06)	0.69 (0.44 – 1.07)	1.27 (0.81 – 1.98)	1.84 (1.18 – 2.86)

PSM, Propensity Score Matching; NPrNPu, neither pregnant nor puerperal; OR, Odds Ratio; 98,33%CI, 98,33% confidence interval; FUB, Federative Unit of Brazil; ICU, Intensive Care Unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259911.t004>

## DISCUSSION

The results of the current analysis show that at hospital admission, both pregnant and puerperal women, in general, presented a lower rate of symptoms than neither pregnant nor puerperal women, except for cough, anosmia, and ageusia of pregnant women. On the other hand, the contrast between puerperal and pregnant women revealed that the former had a higher rate of respiratory discomfort and  $\text{SpO}_2 < 95\%$ , as well as a higher likelihood of ICU admission, invasive ventilatory support, and death. Therefore, our study data suggest that puerperal women are at a higher risk of severe outcomes than pregnant women and run as much risk as neither pregnant nor puerperal women.

At the beginning of the COVID-19 pandemic, the initial publications addressing infections in pregnant women were case reports, short case series, and systematic reviews. Given the low case numbers, the first impression was that pregnant and puerperal women were not at a higher risk for complications and death than the non-obstetric population [3-9]. As epidemiological weeks passed, new studies reported a greater need for invasive ventilation and ICU and an increased number of deaths in the obstetric population [10,11,13,14,16,28].

The United States Centers for Disease Control and Prevention published data from January 22 to October 3, 2020, comprising 1,300,938 women with COVID-19. Of these, 23,434 were symptomatic pregnant women. In that study, pregnant women, as opposed to nonpregnant, ran a higher risk of ICU admission, invasive ventilation, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), and death [13]. In our study, the sample included only hospitalized women with SARS-CoV-2. After PSM, our results differed from the CDC results as follows: pregnant women were less likely to be admitted to an ICU (OR 0.58), to need invasive ventilation (OR 0.48), or to die (OR 0.43) than nonpregnant; however, puerperal women were at a higher risk of death than pregnant women. Among all the signs and symptoms reported in the CDC study, cough, headache, myalgia, and fever were the most common and they were mostly reported by the nonpregnant women [13]. Our data also show that the most common signs and symptoms in all groups were cough, dyspnea, and fever, with both pregnant and puerperal women showing fewer symptoms than neither pregnant nor puerperal women. Nevertheless, pregnant women had anosmia and dysgeusia significantly more frequently than neither pregnant nor puerperal women. In a study with the Brazilian population involving 2,475 pregnant and puerperal women with SARS, 72% of whom had COVID-19 confirmed by RT-PCR, 590 had unfavorable

outcomes. The risk increased 2.4 times when the SARS notification occurred in the postpartum period rather than during pregnancy [21]. In the present study, all cases were confirmed by RT-PCR, and the unfavorable outcomes (ICU, mechanical ventilation, and death) were analyzed separately for each group of women (pregnant, puerperal, and neither pregnant nor puerperal) to identify the specific risks for each outcome and each group. After pairing with PSM, puerperal women were more likely than pregnant women to be admitted to ICU (OR 1.97), to receive invasive respiratory support (OR 2.71), to die (OR 2.51), and to acquire the COVID-19 infection in hospital (OR 3.38).

Some hypotheses can explain the worst prognosis for postpartum women. The puerperium is considered a period of high risk for the occurrence of thromboembolism, such as COVID-19, which can have an additive effect on these occurrences [29,30]. In addition, C-sections increase the risk of maternal mortality and, in Brazil, more than 55% of births occur through this mode [31,32]. With COVID-19, the risk may be strengthened. Another hypothesis is the three-delays model [33]. During the puerperium, it is common for pregnant women to neglect their own health care because they are focused on taking care of their newborn, reflecting delay in deciding to seek medical assistance, which is compatible with the higher frequency of O<sub>2</sub> saturation lower than 95% at admission when compared to pregnant women [34].

In Mexico, a study including a cohort of 5,183 pregnant women and 175,905 nonpregnant women with COVID-19 compared the two groups regarding death, pneumonia, invasive respiratory support, and ICU admission. The data (comorbidities, age, language, and health insurance level) were analyzed with and without adjustment for propensity score matching. After pairing, pregnant women showed a higher likelihood of death (OR 1.84), pneumonia (OR 1.86), and ICU admission (OR 1.86) than nonpregnant, but both groups ran a similar risk of invasive respiratory support (OR 0.93) [14]. The study, however, did not evaluate either group separately. In contrast to the Mexican study, our data, following adjustments, revealed that pregnant women had a lower likelihood of death (OR 0.43), invasive respiratory support (OR 0.48), and ICU admission (OR 0.58) than both neither pregnant nor puerperal women and puerperal women. It should be mentioned that the two studies are not comparable, given that the Mexican study, on the one hand, included women who were not hospitalized and, on the other hand, divided reproductive age women into only two groups, pregnant and nonpregnant.

Our study has the following strong points: 1) the use of a national database with a large sample size number and no duplicates; 2) patients who were hospitalized due to severe acute respiratory syndrome, which was confirmed by the RT-PCR laboratory test; 3) discrimination between pregnant and puerperal women for a more accurate analysis of the obstetric population; 4) the use of paired comparison analysis through propensity score matching, which allowed adjustments for the demographic data and comorbidities to evaluate symptoms and outcomes.

As limitations, our study included the cases that are notified (hospitalized cases with SARS due to COVID-19), then we could not compare among those infected with COVID-19 in the general population (not hospitalized). Besides, the notification of COVID-19 hospital admissions is compulsory in Brazil, but we cannot guarantee that all patients with COVID-19 who were hospitalized were included and that bias due to missing variables or inaccurately filled fields could not be eliminated.

There is no information on the obstetric characteristics of the pregnant patients, such as gestational age, delivery mode, comorbidities, and perinatal data in the database. Besides, as the data are anonymous, we cannot do the deterministic linkage with the public database of birth registers and mode of delivery.

Furthermore, hospital admission of pregnant women with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection may be not only because of SARS-CoV-2 symptoms, but also for preventive/cautionary reasons as, in our study, pregnant women had less signs and symptoms at admission.

In the present study, the death risk of each comorbidity was identified separately for the three groups of women: pregnant, puerperal, and neither pregnant nor puerperal. This enabled the use of ORs included in the risk calculations for the COVID-19 progression at hospital admission.

Since puerperal women were at a higher risk for the most severe outcomes (need for ICU, use of invasive ventilatory support, and death), the fact that pregnancy is over must not underestimate the severity risks. Thus, in those cases in which the SARS-CoV-2 infection is acquired at the end of pregnancy, the delivery should be considered only after overcoming the disease. When it is acquired during the puerperal period, health professionals should remain alert to the severity-related risks. It would be ideal if all women were vaccinated to minimize the risks of SARS-CoV-2 infection and if they adhered to protection measures to prevent contamination by the virus.

As puerperal turned out to be a higher risk group than pregnant women among those hospitalized due to COVID-19, we need more studies comparing these groups. Furthermore, it should be considered that childbirth might influence the progression of COVID-19.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conceptualization: Fabiano Elisei Serra, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Agatha Sacramento Rodrigues.

Data curation: Fabiano Elisei Serra, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Agatha Sacramento Rodrigues.

Formal analysis: Agatha Sacramento Rodrigues.

Funding acquisition: Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Agatha Sacramento Rodrigues.

Investigation: Fabiano Elisei Serra.

Methodology: Fabiano Elisei Serra, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Agatha Sacramento Rodrigues.

Project administration: Fabiano Elisei Serra.

Resources: Fabiano Elisei Serra.

Software: Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Agatha Sacramento Rodrigues.

Supervision: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Validation: Fabiano Elisei Serra, Patricia de Rossi.

Visualization: Fabiano Elisei Serra, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Patricia de Rossi, Maria de Lourdes Brizot, Agatha Sacramento Rodrigues.

Writing – original draft: Fabiano Elisei Serra, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Patricia de Rossi, Maria de Lourdes Brizot, Agatha Sacramento Rodrigues.

Writing – review & editing: Fabiano Elisei Serra, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Patricia de Rossi, Maria de Lourdes Brizot, Agatha Sacramento Rodrigues.

## **REFERENCES**

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID- 19 - 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
2. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2021 - [cited 2021 Jun 28]. Available from: <https://covid19.who.int/>



3. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395(10226):809-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
4. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(5):586-92. <https://doi.org/10.1002/uog.22014>.
5. Kasraeian M, Zare M, Vafaei H, Asadi N, Faraji A, Bazrafshan K, et al. COVID-19 pneumonia and pregnancy; a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;1-8.
6. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(7):823-9. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>.
7. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):36-46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>.
8. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150(1):47-52. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13182>.
9. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Peri- natal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020;136(2):303-12. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004010>.
10. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):914.e1–914.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.022>
11. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case- control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(5):764-68. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.045>.
12. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
13. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(44):1641-7.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>.

14. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino Y Sosa S, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(2):224-31.  
<https://doi.org/10.1002/uog.23575>.

15. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population- based cohort study. *BMJ* 2020;369:m2107. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>.

16. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1):109.e1-109.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.023>.

17. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol* 2020;136(1):52-5.

18. Lumbreras-Marquez MI, Campos-Zamora M, Lizaola-Diaz de Leon H, Farber MK. Maternal mortality from COVID-19 in Mexico. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150(2):266-7. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13250>.

19. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(7):101826. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101826>.

20. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(1):154-6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13300>.

21. Menezes MO, Takemoto MLS, Nakamura-Pereira M, Katz L, Amorim MMR, Salgado HO, et al. Risk factors for adverse outcomes among pregnant and postpartum women with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(3):415–423. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13407>.

22. Amorim MMR, Takemoto MLS, Fonseca EBD. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries? *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):298-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.023>.

23. Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG* 2020;127(13):1618-26. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16470>.

24. Brasil. Ministério da Saúde. Definição de Caso e Notificação. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>. Retrieved 04/04/2021.

25. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46(3):399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
26. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. Version 4.0.3 [software]. 2020 Oct 10 [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
27. Greifer N. WeightIt: Weighting for Covariate Balance in Observational Studies. R package version 0.10.2 [software]. 2020 Sep 20 [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://cran.r-project.org/package=WeightIt>.
28. Collin J, Bystrom E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(7):819–822. <https://doi.org/10.1111/aogs.13901>.
29. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370(14):1307-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311485>.
30. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020 Jun;46(6):1089-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
31. Sobhy S, Arroyo-Manzano D, Murugesu N, Karthikeyan G, Kumar V, Kaur I, et al. Maternal and perinatal mortality and complications associated with caesarean section in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10184):1973-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32386-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32386-9).
32. Brasil. Ministério da Saúde, 2019. DATASUS. Sistema de Informações de Nascidos Vivos – SINASC. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Retrieved 10/20/2021.
33. Thaddeus S, Maine D. Too far to walk: maternal mortality in context. *Soc Sci Med* 1994 Apr;38(8):1091-110. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)90226-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)90226-7).
34. Finlayson K, Crossland N, Bonet M, Downe S. What matters to women in the postnatal period: A meta-synthesis of qualitative studies. *PLoS One* 2020 Apr 22; 15(4):e0231415. <https://doi.org/10.1371/>.

## **4.2 ARTIGO 2: COVID-19: impact of original, Gamma, Delta, and Omicron variants of SARS-CoV-2 in vaccinated and unvaccinated pregnant and postpartum women**

Submetido no dia 06 de outubro de 2022.

BMJ Global Health.

Fabiano Elisei Serra<sup>1,2,3\*</sup>, Elias Ribeiro Rosa Junior<sup>4</sup>, Patricia de Rossi<sup>2,5</sup>, Rossana Pulcineli Vieira Francisco<sup>1</sup>, and Agatha Sacramento Rodrigues<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Sao Paulo (USP), Sao Paulo, Brazil

<sup>2</sup> Course of Medicine, University of Santo Amaro (UNISA), Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

<sup>3</sup> Department of Obstetrics, Interlagos Hospital and Maternity, Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

<sup>4</sup> Department of Statistics, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Espirito Santo, Brazil

<sup>5</sup> Department of Perinatology and Gynecology, Mandaqui Hospital, Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

## BMJ Global Health

### COVID-19: impact of original, Gamma, Delta, and Omicron variants of SARS-CoV-2 in vaccinated and unvaccinated pregnant and postpartum women

Journal:	<i>BMJ Global Health</i>
Manuscript ID	bmjgh-2022-010897
Article Type:	Original research
Date Submitted by the Author:	06-Oct-2022
Complete List of Authors:	Serra, Fabiano; University of Sao Paulo, Obstetrics and Gynecology; University of Santo Amaro Rosa, Elias; Federal University of Espirito Santo de Rossi, Patricia; Conjunto Hospitalar do Mandaqui, Gerência de Ginecologia e Medicina Perinatal; University of Santo Amaro Francisco, Rossana; University of Sao Paulo, Department of Obstetrics and Gynecology Rodrigues, Agatha; University of Sao Paulo, Department of Obstetrics and Gynecology; Federal University of Espirito Santo, Department of Statistics
Keywords:	COVID-19, Vaccines < Health policies and all other topics, Obstetrics < Health policies and all other topics, SARS < Infections, diseases, disorders, injuries, Public Health < Health policies and all other topics

SCHOLARONE™  
Manuscripts

## ABSTRACT

**Introduction** This study compares the clinical characteristics and disease progression of vaccinated and unvaccinated pregnant and postpartum women positive for the original, Gamma, Delta, and Omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) using Brazilian epidemiological data.

**Methods** Data of pregnant or postpartum patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) SARS-CoV-2 confirmed using polymerase chain reaction from February 2020 to July 2022 were extracted from a Brazilian national database. The patients were divided based on vaccination status and viral variant (original, Gamma, Delta, and Omicron). The patients' demographic data, clinical characteristics, comorbidities, signs, symptoms, and outcomes were retrospectively compared.

**Results** Data from 10,003 pregnant and 2,361 postpartum women were extracted from the database. Among unvaccinated patients, postpartum women were more likely to be admitted to the intensive care unit (ICU). These patients were more likely to require invasive ventilation when infected with the original, Gamma, and Omicron variants and were more likely to die when infected with the original and Gamma variants. Patients who were vaccinated had reduced adverse outcomes including ICU admission, requirement for invasive ventilation, and death.

**Conclusion** Postpartum women were more likely to develop severe COVID-19 that required ICU admission or invasive ventilatory support or led to death, among all variants, especially when the patients were unvaccinated. Therefore, the risk of severe COVID-19 should not be underestimated after delivery. Vaccinated patients had a lower risk of severe outcomes. Vaccination should be a top priority in pregnant and postpartum patients.

## KEYWORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, pregnancy, postpartum

## WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

The obstetric population has a higher risk of adverse outcomes due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). Few studies have compared the outcomes of pregnant and postpartum patients or vaccinated and unvaccinated patients; however, no studies have separately investigated the effects of each viral variant.

## **WHAT THIS STUDY ADDS**

Postpartum women are more likely to have adverse outcomes, including the requirements for intensive care and invasive ventilation and death, compared with pregnant women. Vaccinated women had fewer adverse outcomes. The viral variants did not significantly affect the outcomes of these patients.

## **HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE, OR POLICY**

The risks of COVID-19 infection should not be underestimated in postpartum women. Postpartum women infected with COVID-19, especially those who are not vaccinated, should be monitored carefully. Vaccination should be a top priority in pregnant and postpartum women.

## **INTRODUCTION**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which was first reported in Wuhan, China in December 2019. COVID-19 was declared a pandemic in March 2020.[1] As of 26 August 2022, over 596 million cases and 6.4 million deaths have been reported worldwide.[2]

COVID-19 affects several systems, with a clinical spectrum ranging from asymptomatic to severe and critical disease. Morbidity and mortality among pregnant women and perinatal outcomes are significant concerns. Initial studies did not report a higher mortality rate or more severe disease in obstetric patients with COVID-19; however, later studies reported that obstetric patients had a higher risk of intensive care admission, requiring invasive ventilation, and death, compared with nonpregnant women.[3-11]

During the course of the pandemic, SARS-CoV-2 developed mutations, resulting in new variants. Variants of concern (VOCs) have higher transmissibility, increased virulence, and altered COVID-19 epidemiology and presentation. The effectiveness of public health, social measures, and available therapeutics decreases for VOCs.[12] As of July 30, 2022, three VOCs have been detected in Brazil: the Gamma, Delta, and Omicron variants.[13]

A high number of maternal deaths due to COVID-19 has been reported in Brazil, including 124 deaths as of 18 June 2020,[14] and 295 maternal deaths have been confirmed using reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) as of 2 January 2021. Puerperal women have a higher risk of serious outcomes (such as intensive care unit (ICU) admission, requirement for invasive and non-invasive ventilatory support,

and death) than pregnant women do.[15] The Brazilian Obstetric Observatory for COVID-19 was created on 7 April 2021, and it provides updated data released by the Ministry of Health of Brazil. In total, 1,031 maternal deaths due to COVID-19 (including 680 pregnant women and 351 postpartum women) were reported in Brazil as of 5 May 2021.[16] Even after vaccination campaigns began for pregnant and postpartum women in Brazil on 1 May 2021, pregnant and postpartum women continued to have higher risks of admission to the ICU, intubation, and death, compared with non-pregnant women and men.[17, 18]

As vaccination is one of the most effective strategies to reduce the transmission and severity of infectious diseases, it is important to evaluate not only the effectiveness of the vaccines in the obstetric population but also their protection against the new VOCs.[19, 20] Therefore, this study compares the clinical characteristics and outcomes of pregnant and postpartum women based on vaccination status and VOC, using data from a Brazilian national database.

## **METHODS**

Patient data were extracted from the System of Information about Epidemiological Surveillance of Influenza (SIVEP-Gripe), a Brazilian national database that includes surveillance data regarding severe acute respiratory syndrome (SARS).[21] Compulsory reporting of SARS due to the flu (acute respiratory conditions, characterized by at least two of the following signs and symptoms: fever, chills, headache, sore throat, cough, coryza, anosmia, and ageusia), associated with dyspnea, persistent chest pressure, oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ )  $< 95\%$  on room air, or cyanosis is included in this database. All public and private hospitals must report all hospitalizations and deaths due to SARS-CoV-2.

The SIVEP-Gripe includes demographic data (sex, age, skin colour/ethnicity, level of education, obstetric status, and city of residence), clinical data (signs and symptoms, risk factors, and comorbidities), epidemiological data (previous flu vaccinations, community-acquired infection, or nosocomial infection), and laboratory and etiological diagnoses. Hospital and ICU admission, requirement for ventilatory support (invasive or non-invasive), and disease outcome (death or cure) are also reported. SIVEP-Gripe records are publicly-available, anonymized data. Therefore, according to Brazilian Ethics regulatory requirements, ethical approval by an Institutional Review Board was not necessary for this study. This study followed the principles of the Declaration of Helsinki.



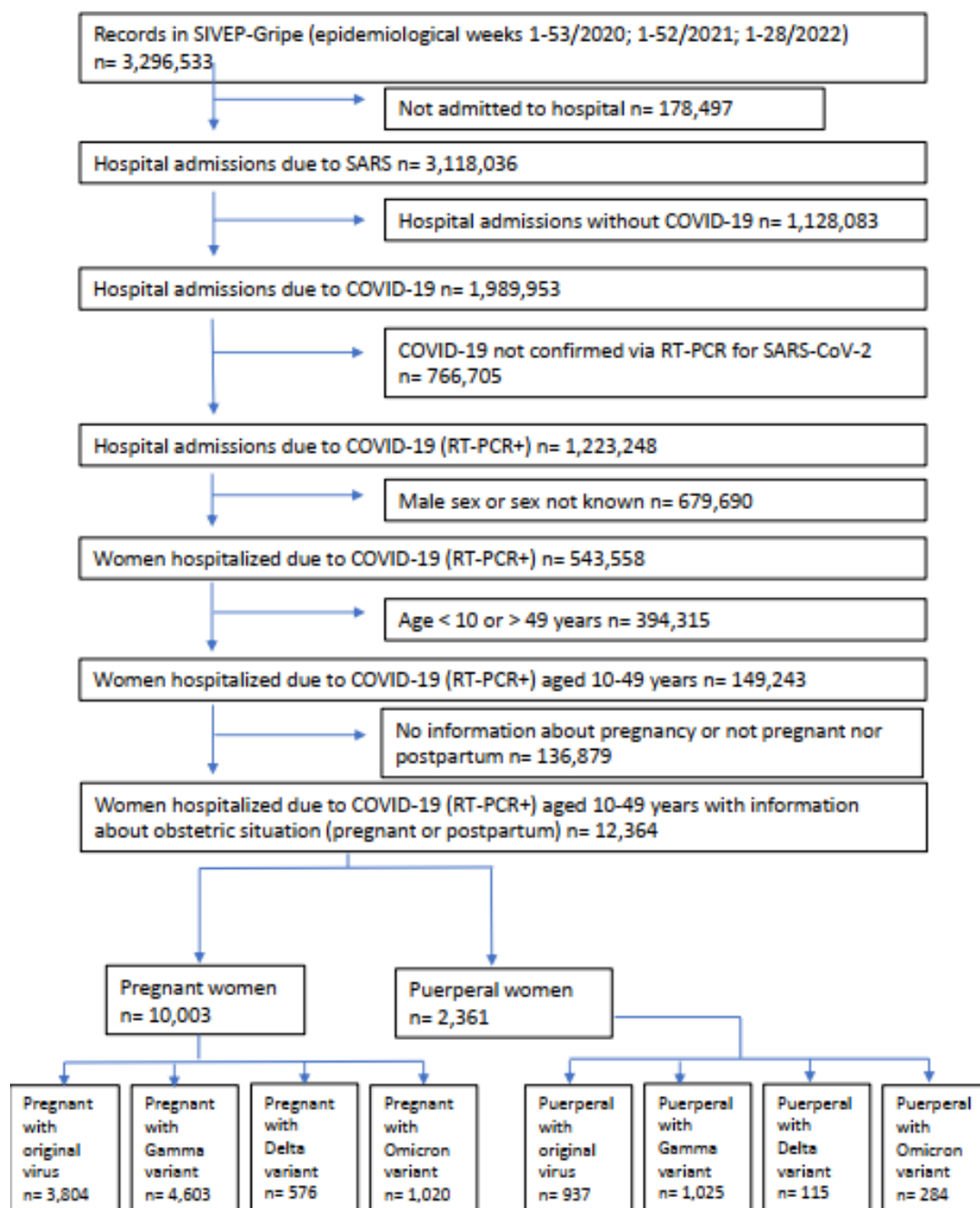
In this study, the database was searched from 29 December 2019 to 16 July 2022 (epidemiological weeks 1-53 in 2020; 1-52 in 2021; and 1-28 in 2022), as the first Brazilian records began in epidemiological week 8 (symptom onset for the first confirmed case of COVID-19 in Brazil occurred on 17 February 2020).[22] The search included all records of obstetric patients aged 10 to 49 years, who were hospitalized with COVID-19 (confirmed using RT-PCR for SARS-CoV-2) (Figure 1). A total of 12,364 women were divided into two groups: pregnant (n=10,003) and puerperal (n=2,361). Each group was subdivided based on the dominant VOCs in Brazil at the time of diagnosis: original, Gamma, Delta, and Omicron. The Gamma variant was considered dominant from 1 February 2021 to 31 July 2021, the Delta variant from 1 August 2021 to 31 December 2021, and the Omicron variant from 1 January 2022 to 16 July 2022.[13] Vaccination of pregnant and postpartum patients began in May 2021 in Brazil, during the dominance of the Gamma variant.[18] Therefore, patients in the Gamma, Delta, and Omicron subgroups were also divided based on vaccination status. Only valid responses of the analysed variable were considered. The tables of analyses show the number of valid observations for each variable. Variables used in the analysis were age, skin colour/ethnicity, level of education, comorbidities, signs and symptoms, admission to the ICU, requirement for invasive respiratory support, and outcome (death). The reported comorbidities included chronic cardiovascular disease, asthma, obesity, and diabetes. The reported signs and symptoms included fever, cough, sore throat, dyspnoea, respiratory discomfort,  $SpO_2 < 95\%$  on room air, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anosmia, and ageusia.

### **Data analysis**

Categorical variables are presented as numbers (n) and percentages (%). These were compared using the chi-square or Fisher's exact test. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated to compare the relative odds of the occurrence of a variable of interest between the groups. All statistical analyses were conducted using R software (version 4.0.3; R Foundation for Statistical Computing Platform).[23]

### **Patient and Public Involvement**

Public data were used in this study. No patient was recruited or involved in the research. Patients were not invited to contribute to the designing, writing, or editing process throughout the research.



**Figure 1. Study Profile: case selection flowchart**

**Abbreviations:** SIVEP-Gripe: System of Information about Epidemiological Surveillance of Influenza; SARS: severe acute respiratory syndrome; COVID-19: Coronavirus disease 2019; RT-PCR: polymerase chain reaction

## RESULTS

Data of 12,364 obstetric women (age range: 10-49 years), who were hospitalized with COVID-19 confirmed using RT-PCR for SARS-CoV-2, were included in this study. The

pregnant group included 10,003 patients, while the puerperal group included 2,361 patients. Patient age and education level were not significantly different between the groups (Table 1). The rates of the Omicron variant in different ethnic groups were significantly different between the pregnant and puerperal groups. Patients in the puerperal group had fewer comorbidities.

**Table 1. Patient characteristics**

Variant	Age (years)	Pregnant	Puerperal	p
Original (n=4,741)	<20	261 (6.9%)	67 (7.2%)	0.2567 <sup>C</sup>
	20-34	2,526 (66.4%)	596 (63.6%)	
	≥35	1,017 (26.7%)	274 (29.2%)	
Gamma (n=5,628)	<20	243 (5.3%)	62 (6.0%)	0.5902 <sup>C</sup>
	20-34	2,976 (64.7%)	662 (64.6%)	
	≥35	1,384 (30.1%)	301 (29.4%)	
Delta (n=691)	<20	39 (6.8%)	11 (9.6%)	0.5666 <sup>C</sup>
	20-34	391 (67.9%)	75 (65.2%)	
	≥35	146 (25.3%)	29 (25.2%)	
Omicron (n=1304)	<20	85 (8.3%)	30 (10.6%)	0.3260 <sup>C</sup>
	20-34	722 (70.8%)	189 (66.5%)	
	≥35	213 (20.9%)	65 (22.9%)	
Variant	Skin colour/ethnicity	Pregnant	Puerperal	p
Original (n=3,842)	White	1,301 (42.1%)	289 (38.6%)	0.07546 <sup>F</sup>
	Black	210 (6.8%)	52 (6.9%)	
	Yellow	38 (1.2%)	3 (0.4%)	
	Brown	1,531 (49.5%)	401 (53.5%)	
	Indigenous	13 (0.4%)	4 (0.5%)	
Gamma (n=4,812)	White	1,917 (48.6%)	407 (46.8%)	0.5847 <sup>F</sup>
	Black	230 (5.8%)	56 (6.4%)	
	Yellow	32 (0.8%)	6 (0.7%)	
	Brown	1,754 (44.5%)	397 (45.6%)	
	Indigenous	9 (0.2%)	4 (0.5%)	
Delta (n=594)	White	242 (48.8%)	50 (51.0%)	0.9395 <sup>F</sup>
	Black	36 (7.3%)	5 (5.1%)	
	Yellow	3 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Brown	211 (42.5%)	43 (43.9%)	
	Indigenous	4 (0.8%)	0 (0.0%)	
Omicron (n=1176)	White	610 (65.9%)	143 (57.0%)	0.0039 <sup>F</sup>
	Black	50 (5.4%)	10 (4.0%)	
	Yellow	9 (1.0%)	0 (0.0%)	
	Brown	255 (27.6%)	97 (38.6%)	
	Indigenous	1 (0.1%)	1 (0.4%)	
Variant	Education level	Pregnant	Puerperal	p
Original (n=2,002)	No schooling	7 (0.4%)	3 (0.8%)	0.5112 <sup>F</sup>
	Up to high school	394 (24.1%)	84 (22.7%)	
	High school	898 (55.1%)	200 (53.9%)	

	College	332 (20.4%)	84 (22.6%)	
Gamma (n=2,365)	No schooling	15 (0.8%)	6 (1.4%)	0.4348 <sup>F</sup>
	Up to high school	469 (24.3%)	112 (25.8%)	
	High school	1,051 (54.4%)	236 (54.4%)	
	College	396 (20.5%)	80 (18.4%)	
Delta (n=287)	No schooling	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.5912 <sup>F</sup>
	Up to high school	72 (30.1%)	11 (22.9%)	
	High school	112 (46.9%)	24 (50.0%)	
	College	55 (23.0%)	13 (27.1%)	
Omicron (n=586)	No schooling	2 (0.4%)	2 (1.9%)	0.3158 <sup>F</sup>
	Up to high school	135 (28.2%)	31 (28.9%)	
	High school	249 (52.0%)	51 (47.7%)	
	College	93 (19.4%)	23 (21.5%)	
<b>Comorbidities</b>	<b>Variant</b>	<b>Pregnant</b>	<b>Puerperal</b>	<b>p</b>
Chronic cardiovascular disease	Original (n=1,889)	239/1,306 (18.3%)	89/583 (15.3%)	0.1230 <sup>C</sup>
	Gamma (n=2,084)	245/1,409 (17.4%)	84/675 (12.4%)	0.0046 <sup>C</sup>
	Delta (n=256)	29/179 (16.2%)	8/77 (10.4%)	0.3082 <sup>C</sup>
	Omicron (n=441)	49/265 (18.5%)	13/176 (7.4%)	0.0017 <sup>C</sup>
Asthma	Original (n=1,847)	160/1,288 (12.4%)	34/559 (6.1%)	0.0001 <sup>C</sup>
	Gamma (n=2,040)	148/1,373 (10.8%)	37/667 (5.5%)	0.0002 <sup>C</sup>
	Delta (n=256)	23/181 (12.7%)	6/75 (8.0%)	0.3871 <sup>C</sup>
	Omicron (n=429)	26/257 (10.1%)	6/172 (3.5%)	0.0176 <sup>C</sup>
Diabetes	Original (n=1,887)	274/1,319 (20.8%)	65/568 (11.4%)	<0.0001 <sup>C</sup>
	Gamma (n=2,134)	337/1,448 (23.3%)	77/686 (11.2%)	<0.0001 <sup>C</sup>
	Delta (n=267)	48/188 (25.5%)	8/79 (10.1%)	0.0079 <sup>C</sup>
	Omicron (n=446)	62/268 (23.1%)	10/178 (5.6%)	<0.0001 <sup>C</sup>
Obesity	Original (n=1,822)	181/1,263 (14.3%)	64/559 (11.4%)	0.1122 <sup>C</sup>
	Gamma (n=2,142)	368/1,451 (25.4%)	111/691 (16.1%)	<0.0001 <sup>C</sup>
	Delta (n=259)	39/183 (21.3%)	8/76 (10.5%)	0.0610 <sup>C</sup>
	Omicron (n=425)	32/249 (12.9%)	10/176 (5.7%)	0.0229 <sup>C</sup>

<sup>C</sup> Chi-square test was used to compare the groups

<sup>F</sup> Fisher exact test was used to compare the groups

Among unvaccinated patients who were positive for the original SARS-CoV-2 variant, the puerperal group, compared with the pregnant group, had a lower frequency of fever (OR: 0.76; 95% CI: 0.65 – 0.90), coughing (OR: 0.69; 95% CI: 0.58 – 0.83), vomiting (OR: 0.47; 95% CI: 0.33 – 0.65), and ageusia (OR: 0.72; 95% CI: 0.53 – 0.97) and a higher frequency of respiratory discomfort (OR: 1.19; 95% CI: 1.01 – 1.39), SpO<sub>2</sub> < 95% on room air (OR: 1.70, 95% CI: 1.44 – 2.00), ICU admission (OR: 1.82; 95% CI 1.54 – 2.13), invasive respiratory support (OR: 2.62; 95% CI 2.13 – 3.22), and death (OR: 2.48; 95% CI: 1.96 – 3.13) (Tables 2 and 3). Unvaccinated patients in the puerperal group who had the Gamma variant had a lower frequency of fever (OR: 0.61; 95% CI: 0.50 – 0.76), coughing (OR: 0.56; 95% CI: 0.44 – 0.71), dyspnoea (OR: 0.75; 95% CI: 0.60 – 0.94),

vomiting (OR: 0.49; 95% CI: 0.32 – 0.73), anosmia (OR: 0.60; 95% IC 0.43 – 0.82), and ageusia (OR: 0.69; 95% CI: 0.50 – 0.94); however, they were more likely to be admitted to the ICU (OR: 1.58; 95% CI: 1.29 – 1.93), require invasive respiratory support (OR: 2.17; 95% CI: 1.75 – 2.70), and die (OR: 1.99; 95% CI: 1.56 – 2.53), compared with unvaccinated pregnant patients. There were no differences in symptoms, ICU admission, requirement for invasive respiratory support, or death between the two groups among unvaccinated patients with the Delta variant. Unvaccinated patients in the puerperal group with the Omicron variant had a lower frequency of vomiting (OR: 0.23; 95% CI: 0.03 – 0.98) and a higher frequency of ICU admission (OR: 2.61; 95% CI: 1.25 – 5.38) and invasive respiratory support (OR: 3.09; 95% CI: 1.12 – 8.50), compared with unvaccinated pregnant patients with the Omicron variant.

Among vaccinated patients with the Gamma variant, patients in the puerperal group were more likely to die than those in the pregnant group (OR: 2.58; 95% CI: 1.03 – 6.06). Among vaccinated patients with the Delta variant, symptoms, ICU admission, requirement for invasive respiratory support, and death rate were not significantly different between the pregnant and puerperal groups. Patients in the puerperal group with the Omicron variant who were vaccinated had a lower frequency of fever (OR: 0.43. 95% CI: 0.28 – 0.66) and vomiting (OR: 0.35; 95% CI: 0.12 – 0.85) and a higher frequency of dyspnoea (OR: 1.64; 95% CI: 1.07 – 2.50), SpO<sub>2</sub> < 95% on room air (OR: 1.97; 95% CI: 1.20 – 3.22), ICU admission (OR: 1.91; 95% CI: 1.13 – 3.17), and invasive respiratory support (OR: 2.88; 95% CI: 1.34 – 6.21), compared with those in the pregnant group.

**Table 2. Signs and symptoms of COVID-19 in pregnant and postpartum women.**

Signs and symptoms	Variant	Unvaccinated			Vaccinated (at least one dose)		
		Pregnant	Puerperal	Puerperal vs Pregnant OR (95% CI)	Pregnant	Puerperal	Puerperal vs Pregnant OR (95% CI)
Fever	Original (n=4,150)	2,283/3,345 (68.3%)	500/805 (62.1%)	0.76 (0.65–0.90)	-	-	-
	Gamma (n=2,839)	1,283/1,995 (64.3%)	241/459 (52.5%)	0.61 (0.50–0.76)	204/321 (63.6%)	32/64 (50.0%)	0.57 (0.32–1.02)
	Delta (n=529)	131/206 (63.6%)	30/47 (63.8%)	1.01 (0.50–2.09)	146/237 (61.6%)	20/39 (51.3%)	0.66 (0.31–1.38)
	Omicron (n=881)	108/190 (56.8%)	28/66 (42.4%)	0.56 (0.30–1.02)	244/491 (49.7%)	40/134 (29.9%)	0.43 (0.28–0.66)
Cough	Original (n=4,272)	2,674/3,454 (77.4%)	576/818 (70.4%)	0.69 (0.58–0.83)	-	-	-
	Gamma (n=2,952)	1,689/2,079 (81.2%)	335/473 (70.8%)	0.56 (0.44–0.71)	273/331 (82.5%)	51/69 (73.9%)	0.60 (0.32–1.17)

	Delta (n=568)	175/223 (78.5%)	40/52 (76.9%)	0.91 (0.43–2.06)	194/252 (77.0%)	28/41 (68.3%)	0.64 (0.30–1.45)
	Omicron (n=953)	140/205 (68.3%)	43/68 (63.2%)	0.80 (0.43–1.49)	359/529 (67.9%)	96/151 (63.6%)	0.83 (0.56–1.23)
Sore throat	Original (n=3,656)	825/2,960 (27.9%)	182/696 (26.1%)	0.92 (0.76–1.11)	-	-	-
	Gamma (n=2,567)	488/1,810 (27.0%)	96/414 (23.2%)	0.82 (0.63–1.06)	71/281 (25.3%)	13/62 (21.0%)	0.79 (0.37–1.58)
	Delta (n=486)	48/186 (25.8%)	8/45 (17.8%)	0.62 (0.23–1.48)	69/222 (31.1%)	9/33 (27.3%)	0.83 (0.32–1.97)
	Omicron (n=833)	70/182 (38.5%)	15/58 (25.9%)	0.56 (0.27–1.12)	177/462 (38.3%)	40/131 (30.5%)	0.71 (0.45–1.09)
Dyspnoea	Original (n=4,086)	2,024/3,305 (61.2%)	467/781 (59.8%)	0.94 (0.80–1.11)	-	-	-
	Gamma (n=2,913)	1,493/2,051 (72.8%)	314/470 (66.8%)	0.75 (0.60–0.94)	231/326 (70.9%)	44/66 (66.7%)	0.82 (0.45–1.52)
	Delta (n=545)	149/216 (69.0%)	36/51 (70.6%)	1.08 (0.53–2.27)	147/238 (61.8%)	20/40 (50.0%)	0.62 (0.29–1.29)
	Omicron (n=818)	58/174 (33.3%)	16/61 (26.2%)	0.71 (0.35–1.42)	117/443 (26.4%)	52/140 (37.1%)	1.64 (1.07–2.50)
Respiratory discomfort	Original (n=3,882)	1,565/3,123 (50.1%)	413/759 (54.4%)	1.19 (1.01–1.39)	-	-	-
	Gamma (n=2,762)	1,143/1,944 (58.8%)	267/448 (59.6%)	1.03 (0.83–1.28)	168/303 (55.4%)	35/67 (52.2%)	0.88 (0.50–1.55)
	Delta (n=510)	113/203 (55.7%)	22/47 (46.8%)	0.70 (0.35–1.39)	105/222 (47.3%)	11/38 (28.9%)	0.46 (0.19–1.00)
	Omicron (n=807)	42/170 (24.7%)	14/60 (23.3%)	0.92 (0.43–1.92)	127/438 (29.0%)	42/139 (30.2%)	1.06 (0.68–1.63)
SpO <sub>2</sub> <95%	Original (n=3,780)	1,020/3,043 (33.5%)	340/737 (46.1%)	1.70 (1.44–2.00)	-	-	-
	Gamma (n=2,780)	1,120/1,964 (57.0%)	264/451 (58.5%)	1.06 (0.86–1.32)	163/299 (54.5%)	34/66 (51.5%)	0.89 (0.50–1.57)
	Delta (n=517)	112/205 (54.6%)	32/47 (68.1%)	1.77 (0.86–3.74)	93/227 (41.0%)	17/38 (44.7%)	1.16 (0.55–2.46)
	Omicron (n=783)	31/170 (18.2%)	12/57 (21.1%)	1.19 (0.51–2.63)	67/426 (15.7%)	35/130 (26.9%)	1.97 (1.20–3.22)
Diarrhoea	Original (n=3,539)	404/2,879 (14.0%)	74/660 (11.2%)	0.77 (0.58–1.01)	-	-	-
	Gamma (n=2,501)	220/1,761 (12.5%)	37/406 (9.1%)	0.70 (0.47–1.02)	25/271 (9.2%)	7/63 (11.1%)	1.23 (0.43–3.11)
	Delta (n=472)	17/183 (9.3%)	5/44 (11.4%)	1.25 (0.34–3.82)	22/212 (10.4%)	1/33 (3.0%)	0.27 (0.01–1.80)
	Omicron (n=583)	13/167 (7.8%)	2/56 (3.6%)	0.44 (0.05–2.04)	22/416 (5.3%)	7/122 (5.7%)	1.09 (0.38–2.73)
Vomiting	Original (n=3,539)	399/2,884 (13.8%)	46/655 (7.0%)	0.47 (0.33–0.65)	-	-	-
	Gamma (n=2,510)	249/1,771 (14.1%)	30/407 (7.4%)	0.49 (0.32–0.73)	35/271 (12.9%)	7/61 (11.5%)	0.87 (0.31–2.14)
	Delta (n=470)	21/182 (11.5%)	1/44 (2.3%)	0.18 (0.00–1.18)	24/211 (11.4%)	2/33 (6.1%)	0.50 (0.06–2.21)
	Omicron (n=770)	24/170 (14.1%)	2/55 (3.6%)	0.23 (0.03–0.98)	54/423 (12.8%)	6/122 (4.9%)	0.35 (0.12–0.85)
Abdominal pain	Original (n=1,886)	159/1,562 (10.2%)	26/324 (8.0%)	0.77 (0.48–1.20)	-	-	-
	Gamma (n=2,476)	177/1,750 (10.1%)	35/401 (8.7%)	0.85 (0.56–1.25)	29/263 (11.0%)	3/62 (4.8%)	0.41 (0.08–1.40)

	Delta (n=466)	23/181 (12.7%)	2/44 (4.5%)	0.33 (0.04–1.42)	21/208 (10.1%)	4/33 (12.1%)	1.23 (0.29–4.02)
	Omicron (n=761)	18/168 (10.7%)	3/55 (5.5%)	0.48 (0.09–1.75)	56/415 (13.5%)	9/123 (7.3%)	0.51 (0.21–1.07)
Fatigue	Original (n=1,933)	394/1,595 (24.7%)	71/338 (21.0%)	0.81 (0.60–1.08)	-	-	-
	Gamma (n=2,576)	640/1,820 (35.2%)	127/411 (30.9%)	0.82 (0.65–1.04)	113/279 (40.5%)	21/66 (31.8%)	0.69 (0.37–1.25)
	Delta (n=478)	52/187 (27.8%)	17/45 (37.8%)	1.57 (0.74–3.27)	62/213 (29.1%)	7/33 (21.2%)	0.66 (0.23–1.66)
	Omicron (n=768)	38/168 (22.6%)	9/58 (15.5%)	0.63 (0.25–1.45)	75/417 (18.0%)	24/125 (19.2%)	1.08 (0.62–1.84)
Anosmia	Original (n=1,984)	442/1,636 (27.0%)	78/348 (22.4%)	0.78 (0.58–1.03)	-	-	-
	Gamma (n=2,517)	373/1,778 (21.0%)	55/401 (13.7%)	0.60 (0.43–0.82)	59/275 (21.5%)	10/63 (15.9%)	0.69 (0.30–1.48)
	Delta (n=468)	37/180 (20.6%)	4/44 (9.1%)	0.39 (0.09–1.18)	44/210 (21.0%)	6/34 (17.6%)	0.81 (0.26–2.16)
	Omicron (n=748)	7/164 (4.3%)	2/54 (3.7%)	0.86 (0.08–4.73)	14/407 (3.4%)	2/123 (1.6%)	0.46 (0.05–2.07)
Ageusia	Original (n=1,958)	400/1,615 (24.8%)	66/343 (19.2%)	0.72 (0.53–0.97)	-	-	-
	Gamma (n=2,517)	332/1,777 (18.7%)	55/403 (13.6%)	0.69 (0.50–0.94)	64/276 (23.2%)	8/61 (13.1%)	0.50 (0.20–1.13)
	Delta (n=468)	37/178 (20.8%)	5/44 (11.4%)	0.49 (0.14–1.37)	42/211 (19.9%)	7/35 (20.0%)	1.01 (0.35–2.57)
	Omicron (n=746)	7/163 (4.3%)	1/54 (1.9%)	0.42 (0.01–3.41)	18/406 (4.4%)	3/123 (2.4%)	0.54 (0.10–1.89)

Abbreviations: OR, Odds Ratio; 95% CI, 95% confidence interval; SpO2, oxygen saturation in room air.

**Table 3. Outcomes of pregnant and postpartum women with COVID-19.**

Outcome	Variant	Unvaccinated			Vaccinated (with at least one dose)		
		Pregnant	Puerperal	Puerperal vs Pregnant OR (95% CI)	Pregnant	Puerperal	Puerperal vs Pregnant OR (95% CI)
ICU admission (n=9,202)	Original (n=4,436)	833/3,566 (23.4%)	310/870 (35.6%)	1.82 (1.54–2.13)	-	-	-
	Gamma (n=3,051)	795/2,157 (36.9%)	235/490 (48.0%)	1.58 (1.29–1.93)	91/334 (27.2%)	28/70 (40.0%)	1.78 (1.00–3.13)
	Delta (n=579)	90/225 (40.0%)	26/51 (51.0%)	1.56 (0.81–3.01)	75/256 (29.3%)	16/47 (34.0%)	1.24 (0.60–2.51)
	Omicron (n=1,136)	23/257 (8.9%)	18/88 (20.5%)	2.61 (1.25–5.38)	59/623 (9.5%)	28/168 (16.7%)	1.91 (1.13–3.17)
Invasive respiratory support (n=8,904)	Original (n=4,237)	300/3,389 (8.9%)	172/848 (20.3%)	2.62 (2.13–3.22)	-	-	-
	Gamma (n=2,964)	411/2,105 (19.5%)	163/472 (34.5%)	2.17 (1.75–2.70)	39/319 (12.2%)	12/68 (17.6%)	1.54 (0.76–3.12)
	Delta (n=576)	34/225 (15.1%)	11/51 (21.6%)	1.54 (0.72–3.30)	20/254 (7.9%)	4/46 (8.7%)	1.11 (0.36–3.42)
	Omicron (n=1,127)	8/252 (3.2%)	8/87 (9.2%)	3.09 (1.12–8.50)	16/619 (2.6%)	12/169 (7.1%)	2.88 (1.34–6.21)
Death (n=9,206)	Original (n=4,449)	231/3,563 (6.5%)	130/886 (14.7%)	2.48 (1.96–3.13)	-	-	-

	Gamma (n=3,007)	325/2,117 (15.4%)	128/483 (26.5%)	1.99 (1.56–2.53)	22/341 (6.5%)	10/66 (15.2%)	2.58 (1.03–6.06)
	Delta (n=559)	23/222 (10.4%)	8/48 (16.7%)	1.73 (0.62–4.36)	7/243 (2.9%)	1/46 (2.2%)	0.75 (0.02–6.07)
	Omicron (n=1191)	6/267 (2.2%)	2/94 (2.1%)	0.95 (0.09–5.41)	7/659 (1.1%)	6/171 (3.5%)	3.38 (0.93–11.93)

Abbreviations: OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ICU, intensive care unit.

## DISCUSSION

In this study, the clinical findings and outcomes of pregnant and postpartum women with COVID-19 differed. These differences were influenced by the predominant VOCs at the time of diagnosis (original, Gamma, Delta, and Omicron) and patient vaccination status.

### Postpartum women

When the COVID-19 pandemic began in 2020, it was believed that pregnant and puerperal women were not at a higher risk of adverse outcomes or death than the non-obstetric population.[3,4,24-27] However, updated studies reported higher rates of invasive ventilation, ICU admissions, and death due to COVID-19 in the obstetric population.[6-8,10,28,29] Differences in clinical findings and outcomes between pregnant and postpartum women are unclear, as previous studies regarding these differences included non-hospitalized patients in whom a COVID-19 diagnosis was not confirmed using RT-PCR.[8-11]

Another previous study compared the clinical findings and outcomes of pregnant, puerperal, and non-pregnant nor puerperal women aged 10 to 49 years with COVID-19 from the beginning of the pandemic until 2 January 2021. This previous study used propensity score matching and found that puerperal women were more likely than pregnant women to be admitted to the ICU (OR: 1.97), require invasive respiratory support (OR: 2.71), and die (OR: 2.51).[15]

The three delays model can be used to explain why postpartum women had worse prognoses than pregnant women in this study.[30] During the postpartum period, women may delay seeking medical assistance, as they focus on taking care of their new-born, ignoring their own health care.[31,32] The risk of thromboembolism increases during the postpartum period as well as in patients with COVID-19.[33-37] As the SIVEP-Gripe does not provide information regarding the date of delivery or the gestational age upon diagnosis, some patients in the puerperal group may have been infected with SARS-CoV-



2 during pregnancy that progressed to SARS after delivery. In addition, pregnant women with SARS may terminate their pregnancy as a therapeutic measure and may die during the puerperal period. Caesarean sections account for more than 57% of deliveries in Brazil and are even more frequent among patients with severe COVID-19, which may increase the risk of maternal mortality in this population.[37-40]

Among the unvaccinated patients in this study, those in the puerperal group had worse prognosis than those in the pregnant group for each VOC. In the puerperal group, 35.6%, 48.0%, 51.0%, and 20.5% of unvaccinated patients with the original, Gamma, Delta, and Omicron variants, respectively, were admitted to the ICU; 20.3%, 34.5%, 21.6%, and 9.2%, respectively, required invasive ventilation; and 14.7%, 26.5%, 16.7%, and 2.1%, respectively, died. The mortality rate was significantly lower in unvaccinated pregnant patients, with the exception of patients with the Omicron variant.

Studies including the general population have reported that different VOCs and vaccination statuses affect the clinical symptoms and outcomes of patients with COVID-19.[41-42] A review concluded that the Alpha, Beta, and Gamma variants were associated with higher risks of hospitalization and ICU admission, compared with the original variant and that the Beta variant had the highest risk of ICU admission.[43] A meta-analysis reported higher risks of hospitalization, ICU admission, and mortality for patients infected with the Beta and Delta variants, compared with those infected with the Alpha and Gamma variants. The meta-analysis also concluded that all SARS-CoV-2 VOCs are associated with a higher risk of severe outcomes, compared with the original SARS-CoV-2 variant.[44]

In this study, postpartum patients were less likely to have comorbidities, although the comorbidities varied between the VOC subgroups. Patients in the puerperal group also presented with different clinical findings based on the VOC and their vaccination status. Patients in the puerperal group who were unvaccinated were more likely to have an SpO<sub>2</sub> < 95% on room air. This was true in all VOC subgroups. Unvaccinated patients in the puerperal group with the original, Gamma, and Omicron were more likely to be admitted to the ICU and to require invasive ventilatory support, and those with the original and Gamma variants were more likely to die.

Among the vaccinated puerperal patients, those in Omicron variant subgroup had a higher risk of having an SpO<sub>2</sub> < 95% on room air. Vaccinated puerperal patients in the Omicron subgroup also had a higher risk of ICU admission and requiring invasive ventilatory

support. Those in the Gamma subgroup had an increased risk of death. These findings suggest that puerperal women have a higher risk of severe outcomes than pregnant women, especially when unvaccinated.

Previous observational studies and surveillance data regarding vaccination during pregnancy are reassuring. Most patients in the previous studies were administered the Pfizer/BioNTech or Moderna vaccines, and no adverse outcomes or side effects of vaccination during pregnancy were reported.[45-48] In Brazil, pregnant women are administered the Sinovac/Butantan and Pfizer/Wyeth vaccines.[49] In hospitalized pregnant and postpartum patients with severe COVID-19, those who received two doses of a COVID-19 vaccine had a 46% reduction in the odds of ICU admission, an 81% reduction in the odds of requiring invasive ventilatory support, and an 80% reduction in the odds of death, compared with those who did not receive any COVID-19 vaccination.[19] Among the general population, several studies have indicated that COVID-19 vaccination protects against severe outcomes caused by SARS-CoV-2 variants, including the Omicron variant.[50-52] The results of the current study support these previous findings and suggest that vaccines effectively reduce adverse outcomes including ICU admission, the requirement for invasive ventilatory support, and death in pregnant and puerperal patients. Therefore, vaccination is an important public health strategy globally, and pregnant and postpartum women should be included in randomized clinical trials.[19,53].

This study has several strengths, including the use of a large dataset with nationwide coverage and no duplicates that included hospitalized obstetric patients with COVID-19 confirmed via RT-PCR, VOC data, and vaccination status. Similar studies neither reported these data nor divided the obstetric population into pregnant and puerperal groups.

However, this study has limitations, including its retrospective nature based on a secondary database analysis. Although reporting COVID-19-related hospital admissions is compulsory in Brazil, it is not guaranteed that all patients with COVID-19 who were hospitalized were included in the database. Bias due to missing or inaccurate data cannot be ruled out. Asymptomatic or mildly symptomatic patients are not reported in the SIVEP-Gripe; therefore, an analysis of the non-hospitalized population was not possible. In addition, the database used in this study does not include information regarding other obstetric variables such as gestational age, delivery mode, date of birth, comorbidities,

week of pregnancy at diagnosis, and perinatal data. As it is an anonymous database, the data cannot be linked with the public database of birth registers and mode of delivery. As postpartum women have higher risks of developing severe forms of COVID-19, especially when unvaccinated, health care strategies to implement vaccination and manage postpartum patients with COVID-19 are necessary. The risk of severe COVID-19 in puerperal patients should not be underestimated, and health care workers should closely monitor all postpartum women infected with SARS-CoV-2, especially those who are not vaccinated. The vaccination of pregnant and postpartum patients should become a public health priority.

### **Acknowledgements**

None

### **Competing interests**

The authors have declared that no competing interests exist.

### **Funding**

This work was supported, in whole or in part, by the Bill & Melinda Gates Foundation [INV-027961]. Under the grant conditions of the Foundation, a Creative Commons Attribution 4.0 Generic License has already been assigned to the Author Accepted Manuscript version that might arise from this submission. This work is also funded by CNPq (Award Number: 445881/2020-8) and FAPES (Award Number: 44437.699.40413.22122020). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

### **Data availability**

The data that support the findings of this study are available in GitHub repository at <https://github.com/observatorioobstetrico/COVID-19-impact-of-original-Gamma-Delta-and-Omicron-variants-of-SARS-CoV-2-in-vaccinated-and-unv>. These data were derived from the following resources available in the public domain: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2020> and <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022> obtained on 25 July 2022.

### **REFERENCES**

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. Accessed: 23 March 2022. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening->

remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

2. World Health Organization. WHO Covid-19-19 Dashboard. Accessed: 26 August 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:823-9.
4. Kasraeian M, Zare M, Vafaei H, et al. COVID-19 pneumonia and pregnancy; a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:1652-9.
5. Mullins E, Evans D, Viner RM, et al. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:586-92.
6. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at  $\geq 20$  weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:764-8.
7. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:914.e1-15.
8. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1641-7.
9. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320.
10. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:224-31.
11. Rozo N, Valencia D, Newton SM, et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2022;36(4):456-65.
12. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed: 21 May 2022. Available from: <http://who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
13. FIOCRUZ. FIOCRUZ: Genomic Network. Accessed: 22 May 2022. Available from: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/>
14. Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG* 2020;127:1618-26.

15. Serra FE, Francisco RPV, de Rossi P, et al. COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women. *PLoS One* 2021;16:e0259911.
16. Francisco R, Lacerda L, Rodrigues AS. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e3120.
17. Gonçalves BMM, Franco RPV, Rodrigues AS. Maternal mortality associated with COVID-19 in Brazil in 2020 and 2021: Comparison with non-pregnant women and men. *PLoS One* 2021;16:e0261492.
18. Brazil. Ministry of Health. Department of Health Surveillance. Department of Immunization and Transmitted Diseases. General Coordination of the National immunization Program: NOTA TÉCNICA Nº 467/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Accessed: 22 May 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/abril/27/nota-tecnica-467-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf>
19. Kalafat E, Heath P, Prasad S, et al. COVID-19 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:136-47.
20. de Freitas Paganoti C, Alkmin da Costa R, Papageorgiou AT, et al. COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)* 2022;10:749.
21. Brazil. Ministry of Health. Definition of Case and Notification. Accessed: 4 April 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>
22. Brazil. Ministry of Health. SINAN – Notifiable Diseases Information System. Epidemiological Calendar 2022. Accessed: 30 August 2022. Available from: <http://www.portalsinan.saude.gov.br/calendario-epidemiologico>
23. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. Version 4.1.3. Accessed on: 30 July 2022. Available from: <https://www.r-project.org/>
24. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics, and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395:809-15.
25. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:36-46.
26. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150:47-52.
27. Huntley BJB, Huntley ES, Di Mascio D, et al. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020;136:303-12.

28. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:109.e1-16.

29. Collin J, Byström E, Carnahan A, et al. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:819-22.

30. Thaddeus S, Maine D. Too far to walk: maternal mortality in context. *Soc Sci Med* 1994;38:1091-110.

31. Finlayson K, Crossland N, Bonet M, et al. What matters to women in the postnatal period: A meta-synthesis of qualitative studies. *PLoS One* 2020;15:e0231415.

32. Pacagnella RC, Cecatti JG, Parpinelli MA, et al. Delays in receiving obstetric care and poor maternal outcomes: results from a national multicentre cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:159.

33. Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307-15.

34. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.

35. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.

36. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth* 2015;115:75-88.

37. Sobhy S, Arroyo-Manzano D, Murugesu N, et al. Maternal and perinatal mortality and complications associated with caesarean section in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;393:1973-82.

38. Nahshon C, Bitterman A, Haddad R, et al. Hazardous Postoperative Outcomes of Unexpected COVID-19 Infected Patients: A Call for Global Consideration of Sampling all Asymptomatic Patients Before Surgical Treatment. *World J Surg* 2020;44:2477-81.

39. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, et al. COVID-19 Outbreak and Surgical Practice: Unexpected Fatality in Perioperative Period. *Ann Surg* 2020;272:e27-9.

40. Brazil. Ministry of Health, 2020. DATASUS. Live Birth Information System – SINASC. Accessed: 23 July 2022. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

41. Loconsole D, Centrone F, Morcavallo C, et al. Changing Features of COVID-19: Characteristics of Infections with the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) and Alpha (B.1.1.7) Variants in Southern Italy. *Vaccines* 2021;9:1354.
42. Wang S, Zou X, Li Z, et al. Analysis of Clinical Characteristics and Virus Strains Variation of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Jiangsu Province-A Retrospective Study. *Front Public Health* 2021;9:791600.
43. Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, et al. New variants of SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter* 2021;34:419-28.
44. Lin L, Liu Y, Tang X, et al. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health* 2021;9:775224.
45. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:303.e1–17.
46. Mackin DW, Walker SP. The historical aspects of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76:13-22.
47. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:236.e1-14.
48. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:26-30.
49. Brazil. Ministry of Health. Department of Health Surveillance. Department of Immunization and Transmitted Diseases. General Coordination of the National immunization Program: Nota Técnica N° 651/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Accessed: 30 July 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/19/nota-tecnica-651-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf>
50. León TM, Dorabawila V, Nelson L, et al. COVID-19 cases and hospitalizations by COVID-19 vaccination status and previous COVID-19 diagnosis - California and New York, May-November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:125-31.
51. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, et al. Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance—VISION Network, 10 states, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:139-45.
52. Danza P, Koo TH, Haddix M, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - Los Angeles County, California, November 7, 2021-January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:177-81.

53. Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. *Vaccine* 2021;39:868-70.



## 5 REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* 2020;41(12):1100-15.
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020. Accessed: 20 August 2022. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. World Health Organization. WHO Covid-19-19 Dashboard. 2019. Accessed: 30 September 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
6. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(7):101826.
7. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020;369:m2107.
8. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;72(3):521-3.
9. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.
10. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395(10226):809-15.
11. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):586-92.
12. Kasraeian M, Zare M, Vafaei H, Asadi N, Faraji A, Bazrafshan K, et al. COVID-19 pneumonia and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;1-8.

13. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(7):823-9.
14. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):36–46.
15. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150(1):47-52.
16. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Peri- natal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020;136(2):303-12.
17. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(5):415-26.
18. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, Hansmann Y, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):914.e1–914.e15.
19. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case- control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(5):764-8.
20. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m3320.
21. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69 (44):1641-7.
22. Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino Y Sosa S, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(2):224-31.
23. Ahmed I, Azhar A, Eltgaweel N, Tan BK. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol* 2020;190(1):e37-e38.


24. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1):109.e1–109.e16.
25. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol* 2020;136(1):52-5.
26. Lumbreras-Marquez MI, Campos-Zamora M, Lizaola-Diaz de Leon H, Farber MK. Maternal mortality from COVID-19 in Mexico. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150(2):266-7.
27. Amorim MMR, Soligo Takemoto ML, Fonseca EBD. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries?. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):298-9.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial Nº17 COE-COVID19. 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2020/boletim-epidemiologico-covid-19-no-17.pdf/view>
29. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(1):154-6.
30. Menezes MO, Takemoto MLS, Nakamura-Pereira M, Katz L, Amorim MMR, Salgado HO, et al. Risk factors for adverse outcomes among pregnant and postpartum women with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;151(3):415-23.
31. Amorim MMR, Takemoto MLS, Fonseca EBD. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries? *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(2):298-9.
32. Takemoto M, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG* 2020;127(13):1618-26.
33. Boushra MN, Koyfman A, Long B. COVID-19 in pregnancy and the puerperium: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2021;40:193-198.
34. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;175(8):817-26.
35. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed: 21 May 2022. Available from: <http://who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

36. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J* 2021;62(11):961-8.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Rede Genômica Fiocruz*. Accessed: 22 May 2022. Available from: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/>
38. Golob JL, Lugogo N, Lauding AS, Lok AS. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. *JCI Insight* 2021;6(9):e149187.
39. Lamb YN. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs* 2021;81(4):495-501.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 2ª ed. – Brasília, Ministério da Saúde, 2022.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19 Gabinete. 2021. NOTA TÉCNICA Nº 2/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS: Atualização das recomendações referentes a vacinação contra a Covid-19 em gestantes e puérperas até 45 dias pós-parto. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nt-02-2021-secovid-vacinacao-gestantes-e-puerperas-1.pdf/view>
42. Francisco RPV, Lacerda L, Rodrigues AS. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e3120.
43. Gonçalves BMM, Franco RPV, Rodrigues AS. Maternal mortality associated with COVID-19 in Brazil in 2020 and 2021: Comparison with non-pregnant women and men. *PLoS One* 2021;16:e0261492.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica nº 1/2021 - DAPES/SAPS/MS. Recomendações acerca da administração de vacinas Covid-19 em gestantes, puérperas e lactantes. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nt\\_12021\\_dapessaps\\_ms.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2021/nt_12021_dapessaps_ms.pdf/view).
45. Loconsole D, Centrone F, Morcavallo C, et al. Changing Features of COVID-19: Characteristics of Infections with the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) and Alpha (B.1.1.7) Variants in Southern Italy. *Vaccines* 2021;9(11):1354.
46. Wang S, Zou X, Li Z, et al. Analysis of Clinical Characteristics and Virus Strains Variation of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Jiangsu Province-A Retrospective Study. *Front Public Health* 2021;9:791600.
47. Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, et al. New variants of SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter* 2021;34(5):419-28.
48. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health* 2021;9:775224.

49. León TM, Dorabawila V, Nelson L, et al. COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis - California and New York, May-November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):125-31.
50. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):139-45.
51. Danza P, Koo TH, Haddix M, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged  $\geq 18$  Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - Los Angeles County, California, November 7, 2021-January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(5):177-81.
52. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(3):303.e1-17.
53. Mackin DW, Walker SP. The historical aspects of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;76:13-22.
54. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2):236.e1-14.
55. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(1):26-30.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde / Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis/ Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica Nº 651/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Accessed: 30 July 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-651-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf/view>.
57. de Freitas Paganoti C, Alkmin da Costa R, Papageorgiou AT, et al. COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)* 2022;10(5):749.
58. Kalafat E, Heath P, Prasad S, O'Brien P, Khalil A. COVID-19 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(2):136-47.
59. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei 12527/2011 - Lei de Acesso à Informação. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm)

## **ANEXOS**


## ANEXO 1 Ficha de notificação de SRAG (SIVEP-Gripe, 2020)

Nº	
 <div> <div> MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE </div> <div> SIVEP Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO- 27/07/2020 </div> </div>	
<b>CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):</b> Indivíduo com *SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O <sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no Sivep-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.	
1	Data do preenchimento da ficha de notificação: _____
2	Data de 1 <sup>as</sup> sintomas: _____
3	UF: _____ 4 Município: _____ Código (IBGE): _____
5	Unidade de Saúde: _____ Código (CNES): _____
<b>Dados do Paciente</b>	
6	CPF do cidadão: _____
7	Nome: _____
8	Sexo: <input type="checkbox"/> 1-Masc. 2-Fem. 9-Ign
9	Data de nascimento: _____ 10 (Ou) Idade: _____ 11 Gestante: <input type="checkbox"/>
12	Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado
13	Se indígena, qual etnia? _____
14	Escolaridade: <input type="checkbox"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado
15	Ocupação: _____ 16 Nome da mãe: _____
<b>Dados de residência</b>	
17	CEP: _____
18	UF: _____ 19 Município: _____ Código (IBGE): _____
20	Bairro: _____ 21 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____ 22 Nº: _____
23	Complemento (apto, casa, etc.): _____ 24 (DDD) Telefone: _____
25	Zona: <input type="checkbox"/> 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado 26 País: (se residente fora do Brasil) _____
<b>Dados Clínicos e Epidemiológicos</b>	
27	Paciente tem histórico de viagem internacional até 14 dias antes do início dos sintomas? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ign
28	Se sim: Qual país? _____ 29 Em qual local? _____
30	Data da viagem: _____ 31 Data do retorno: _____
32	É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
33	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
34	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado
35	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Desconforto Respiratório <input type="checkbox"/> Saturação O <sub>2</sub> < 95% <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Perda do olfato <input type="checkbox"/> Perda do paladar <input type="checkbox"/> Outros _____
36	Possui fatores de risco/comorbidades? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) <input type="checkbox"/> Puérpera (até 45 dias do parto) <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC _____ <input type="checkbox"/> Outros _____
37	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado 38 Data da vacinação: _____
Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: _____ a mãe amamenta a criança? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: _____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores) Data da 1ª dose: _____ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez) Data da 2ª dose: _____ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)	

Dados de Atendimento	39	Usou antiviral para gripe? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	40	Qual antiviral? <input type="checkbox"/> 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	41	Data início do tratamento _____
	42	Houve internação? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Data da internação por SRAG: _____	44	UF de internação: _____
	45	Município de internação: _____	Código (IBGE): _____			
	46	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): _____			
	47	Internado em UTI? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	48	Data da entrada na UTI: _____	49	Data da saída da UTI: _____
	50	Uso de suporte ventilatório: <input type="checkbox"/> 1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	51	Raio X de Tórax: <input type="checkbox"/> 1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	52	Data do Raio X: _____
	53	Aspecto Tomografia <input type="checkbox"/> 1-Típico COVID-19 2-Indeterminado COVID-19 3-Atípico COVID-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro 6-Não realizado 9-Ignorado	54	Data da tomografia: _____		
Dados Laboratoriais	55	Coletou amostra <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	56	Data da coleta: _____	57	Tipo de amostra: <input type="checkbox"/> 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado
	58	Nº Requisição do GAL: _____			59	Tipo do teste para pesquisa de antígenos virais: <input type="checkbox"/> 1-Imunofluorescência (IF) 2-Teste rápido antigênico
	60	Data do resultado da pesquisa de antígenos: _____			61	Resultado da Teste antigênico: <input type="checkbox"/> 1-positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado
	62	Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____			Código (CNES): _____	
	63	Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/> 1-Influenza A 2-Influenza B Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	64	Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: <input type="checkbox"/> 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado			65	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____
	66	Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/> 1-Influenza A 2-Influenza B Influenza A, qual subtipo? <input type="checkbox"/> 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem? <input type="checkbox"/> 1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Vírus Sincial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovírus <input type="checkbox"/> Bocavírus <input type="checkbox"/> Rinovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	67	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____			Código (CNES): _____	
	68	Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2: <input type="checkbox"/> 1-Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado			69	Data da coleta: _____
	70	Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2: <input type="checkbox"/> 1-Teste rápido 2-Elisa 3-Quimiluminescência 4- Outro, qual? _____ Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgA 1-Positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9-Ignorado			71	Data do resultado: _____
Conclusão	72	Classificação final do caso: <input type="checkbox"/> 1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado 5-SRAG por COVID-19			73	Critério de Encerramento: <input type="checkbox"/> 1- Laboratorial 2- Clínico Epidemiológico 3- Clínico 4- Clínico-Imagem
	74	Evolução do Caso: <input type="checkbox"/> 1-Cura 2-Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado			75	Data da alta ou óbito: _____
	76	Data do Encerramento: _____			77	Número D.O: _____ - _____
78 OBSERVAÇÕES: _____						
79 Profissional de Saúde Responsável: _____					80	Registro Conselho/Matrícula: _____



## ANEXO 2 Ficha de notificação atualizada de SRAG (SIVEP-Gripe, 2021)

Nº	
 <div> <div>MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE</div> <div>SIVEP Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO- 23/03/2021</div> </div>	
<b>CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):</b> Indivíduo com *SG que apresente: dispnéia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O <sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada dos lábios ou rosto. (*SG: Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou gustativos). Para efeito de notificação no Sivep-Gripe, devem ser considerados os casos de SRAG hospitalizados ou os óbitos por SRAG independente de hospitalização.	
1	Data do preenchimento da ficha de notificação: _____
2	Data de 1ºs sintomas: _____
3	UF: _____ 4 Município: _____ Código (IBGE): _____
5	Unidade de Saúde: _____ Código (CNES): _____
Dados do Paciente	6 Tem CPF? (Marcar X) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	7 CPF: _____
	8 Estrangeiro (Marcar X) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	9 Cartão Nacional de Saúde (CNS): _____
	10 Nome: _____
	11 Sexo: <input type="checkbox"/> 1- Masc. <input type="checkbox"/> 2- Fem. <input type="checkbox"/> 9- Ign
	12 Data de nascimento: _____ 13 (Ou) Idade: _____
	14 Gestante: <input type="checkbox"/> 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado
	15 Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca <input type="checkbox"/> 2-Preta <input type="checkbox"/> 3-Amarela <input type="checkbox"/> 4-Parda <input type="checkbox"/> 5-Indígena <input type="checkbox"/> 9-Ignorado
	16 Se indígena, qual etnia? _____
17 É membro de povo ou comunidade tradicional? (Marcar X) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
18 Se sim, qual? _____	
19 Escolaridade: <input type="checkbox"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado	
20 Ocupação: _____	
21 Nome da mãe: _____	
Dados de residência	22 CEP: _____
	23 UF: _____ 24 Município: _____ Código (IBGE): _____
	25 Bairro: _____ 26 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____ 27 Nº: _____
	28 Complemento (apto, casa, etc.): _____
	29 (DDD) Telefone: _____
	30 Zona: <input type="checkbox"/> 1-Urbana <input type="checkbox"/> 2-Rural <input type="checkbox"/> 3-Periurbana <input type="checkbox"/> 9-Ignorado 31 País: (se residente fora do Brasil) _____
Dados Clínicos e Epidemiológicos	32 Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado
	33 Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 3-Outro, qual _____ 9-Ignorado
	34 Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de Garganta <input type="checkbox"/> Dispneia <input type="checkbox"/> Desconforto Respiratório <input type="checkbox"/> Saturação O <sub>2</sub> < 95% <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Fadiga <input type="checkbox"/> Perda do olfato <input type="checkbox"/> Perda do paladar <input type="checkbox"/> Outros _____
	35 Possui fatores de risco/comorbidades? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) <input type="checkbox"/> Puerpera (até 45 dias do parto) <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica <input type="checkbox"/> Doença Hematológica Crônica <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica <input type="checkbox"/> Outra Pneumopatia Crônica <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC _____ <input type="checkbox"/> Outros _____
	36 Recebeu vacina COVID-19? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado
	37 Se recebeu vacina COVID-19, informar: Data da 1ª dose: _____ Data da 2ª dose: _____
	38 Laboratório Produtor vacina COVID-19: _____
	39 Lote 1ª Dose: _____ Lote 2ª Dose: _____
	40 Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado
	41 Data da vacinação: _____
Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado Se sim, data: _____ a mãe amamenta a criança? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado Se >= 6 meses e <= 8 anos: Data da dose única 1/1: _____ (dose única para crianças vacinadas em campanhas de anos anteriores) Data da 1ª dose: _____ (1ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez) Data da 2ª dose: _____ (2ª dose para crianças vacinadas pela primeira vez)	

