

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Características clínicas, desfechos e sintomas persistentes de
gestantes com COVID-19: estudo de coorte retrospectivo**

Ana Paula Orlandi Ghizzoni

Porto Alegre, maio de 2024.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Características clínicas, desfechos e sintomas persistentes de gestantes com COVID-19: estudo de coorte retrospectivo

Ana Paula Orlandi Ghizzoni

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Denise Rossato Silva

Porto Alegre, maio de 2024.

CIP - Catalogação na Publicação

Ghizzoni, Ana Paula Orlandi
Características clínicas, desfechos e sintomas persistentes de gestantes com COVID-19: estudo de coorte retrospectivo / Ana Paula Orlandi Ghizzoni. -- 2024.
49 f.
Orientadora: Denise Rossato Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Covid-19. 2. Gestante. I. Silva, Denise Rossato, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

A minha querida mãe, uma mulher guerreira e profissional exemplar, que me ensinou a arte do cuidado com imensa paixão. Ao meu amado filho, a quem amo incondicionalmente, até o fim do mundo. E ao meu marido, meu companheiro em todas as horas, sempre pronto para qualquer aventura.

**“Quem vem, quem chega, pra nossa vida mudar
E a parteira já sabia
que a Vida é maior que o risco de chegar**

**Ninguém faz ideia de quem vem lá...
Se um músico, um advogado ou um líder mundial
Ninguém sabe se chega uma dona de casa, uma professora ou um policial
Se chega um conservador, padre ou anarquista,**

Católico, ateu ou umbandista

**Ninguém faz ideia de quem vem lá
Mas todo mundo sabe que vem gente,
Que respira, pulsa e sente
Gente como a gente,
Que guarda no corpo a memória fria ou quente**

**Ninguém faz ideia de quem vem lá...
Nem pra onde vai ou em que vai dar,
Mas a gente sabe o modo de chegar de quem vem**

**A gente pode escolher como receber a vida em forma de neném
Se com frieza ou com leveza, com protocolo ou natureza
E aí dá até pra estimular a capacidade de sentir e de amar,
No primeiro minuto de vida de quem vem lá”**

Sabrina Ferigato

AGRADECIMENTOS

À minha querida família - Antonio, Teresinha, Fábio e Anita - agradeço pela paciência ao longo desta jornada. Todos os dias sou grata por tê-los em minha vida!

Com profunda gratidão, expresso meu reconhecimento à minha orientadora, Denise Rossato Silva, que me acolheu em um novo capítulo da minha vida, demonstrando gentileza em todos os momentos e revelando sua benevolência e sabedoria. Agradeço, professora, por exemplificar como é simples praticar a empatia e oferecer ajuda constante. Serei eternamente grata a você.

À minha estimada colega Carina, que desde o início me apoiou e demonstrou que posso me tornar uma profissional cada vez melhor, incentivando sempre o aprimoramento contínuo. Agradeço pela parceria e pelos conselhos construtivos. Cada um deles foi extremamente valioso!

E, por fim, gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus colegas da UIO e aos dedicados profissionais de saúde que trabalharam incansavelmente para cuidar de nossas pacientes, gestantes, mães e recém-nascidos durante o desafiador período da pandemia de COVID-19. Vocês foram verdadeiramente excepcionais! Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
1. INTRODUÇÃO	12
2. Revisão da literatura	13
2.1. SARS-CoV-2 e COVID-19	13
2.2. Epidemiologia	15
2.3. Fisiopatologia	16
2.4. Manifestações Clínicas	17
2.5. COVID-19 na gestação	18
3. JUSTIFICATIVA	22
4. OBJETIVOS	22
4.1 Objetivos Primários:	22
4.2 Objetivos Secundários:	22
5. REFERÊNCIAS	23
6. ARTIGO	30
7. CONCLUSÃO	47
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
9. Anexo I - Roteiro de ligação telefônica	49
10. Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	50
11. Anexo III - Formulário para Coleta de Dados.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACE2** - Enzima Conversora De Angiotensina 2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*)
- COVID-19** - Doença Do Coronavírus 2019 (*Coronavirus Disease 2019*)
- CoVs** - Coronavírus
- EUA** - Estados Unidos
- Fiocruz** - Fundação Oswaldo Cruz
- HCoV** - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus*)
- HCoV-229E** - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus 229E*)
- HCoV-HKU1** - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus HKU1*)
- HCoV-OC43** - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus OC43*)
- HCoV-NL63** - Coronavírus Humano (*Human Coronavirus NL63*)
- IgM** - Imunoglobulina M
- IgG** - Imunoglobulina G
- IL-6** - Interleucina-6
- MERS** - Síndrome Respiratória Do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome*)
- MS** - Ministério da Saúde
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- RNA** - Ácido Ribonucleico Mensageiro (*Messenger Ribonucleic Acid*)
- SARS** - Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)
- SE** - Semana Epidemiológica
- SRAG** - Síndrome Respiratória Aguda Grave
- SARS-CoVs** - Coronavírus Da Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)
- UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

WHO - Organização Mundial Da Saúde (*World Health Organization*)

1. INTRODUÇÃO

Infecções respiratórias virais são responsáveis por níveis significativos de morbidade e mortalidade. Diversos vírus podem causar essas infecções, dentre eles o coronavírus (CoV). Até 2019, eram conhecidos seis tipos de CoV que infectam humanos: HCoV-229E e HCoV-OC43, identificados nos anos 60; SARS-CoV (SARS, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) identificado em março de 2003 durante a epidemia de síndrome respiratória aguda grave; HCoV-NL63 e HCoV-HKU1, identificados em 2004 e 2005, respectivamente, e MERS-CoV (MERS, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*), identificado em 2012. (1,3) Em dezembro de 2019, foi relatado um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei na China. (4) A causa foi identificada como sendo um novo CoV, posteriormente denominado de SARS-CoV-2, identificado por meio do sequenciamento das amostras do trato respiratório dos pacientes; (5) a doença foi designada em fevereiro de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como COVID-19 (do inglês *coronavirus disease*). (6) O conjunto original de casos estava vinculado a um mercado de frutos do mar com suposta transmissão zoonótica, seguida por uma transmissão eficiente de pessoa para pessoa. (7) Desde os relatórios iniciais, a COVID-19 se espalhou rapidamente de Wuhan para o mundo, com casos e mortes aumentando rapidamente. A OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020. (8)

A infecção por SARS-CoV-2 em gestantes tem sido estudada, mas ainda não há um consenso sobre o tema e os estudos têm demonstrado diferentes achados. Um estudo observacional de 2022 que incluiu 683.905 mulheres mostrou que a infecção por SARS-CoV-2 na gestação estava associada com nascimento pré-termo, pré-eclâmpsia, e várias outras complicações graves, mas não estava associada com maior incidência de

natimortos. (9) Outro estudo de coorte retrospectivo de 2021 (10) com 850.364 mulheres demonstrou aumento na taxa de parto prematuro, mas sem aumento significativo na taxa de cesarianas. Por outro lado, estudos do início da pandemia não mostraram associação da infecção por SARS-CoV-2 com desfechos obstétricos adversos, como parto prematuro, incidência de cesariana e morte fetal ou neonatal. (11,12)

2. Revisão da literatura

2.1. SARS-CoV-2 e COVID-19

Desde o início do século XXI, os coronavírus humanos (HCoVs) têm surgido em diferentes regiões do mundo, sendo associados a pneumonias graves e fatais em humanos. O SARS-CoV foi identificado pela primeira vez em 2002-2003 durante um surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) na China. Acredita-se que o vírus tenha se originado em morcegos e sido transmitido para humanos por meio de um animal intermediário, possivelmente um civeta.

O SARS-CoV é um coronavírus do tipo beta e compartilha semelhanças genéticas com outros coronavírus encontrados em morcegos.(13,14) Existem quatro tipos de coronavírus que geralmente causam doenças leves em indivíduos saudáveis, no trato respiratório superior, consistindo em CoV-229E, CoV-OC43, CoVNL63 e CoV-HKU1, sendo esses de nível endêmicos. (15, 16)

O coronavírus (CoVs) são vírus de RNA envelopados que pertencem à família *Coronaviridae* dentro da ordem *Nidovirales* e são conhecidos desde a década de 60, infectam amplamente humanos e animais e causam doenças respiratórias, hepáticas, neurológicas e entéricas. (17)

Antes de 2002, os CoVs eram considerados patógenos menores em humanos. No entanto, um surto de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) que começou em 2002 foi associado à infecção por um novo CoV (SARS-CoV), o que aumentou o interesse na replicação, distribuição, evolução, transmissão e patogênese dos CoVs(23). Desde então, outros coronavírus foram identificados, incluindo o MERS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio), que foi isolado em 2014 em conexão com um surto de doença respiratória grave no Oriente Médio. Embora o MERS-CoV também pertença ao gênero de betacoronavírus, ele apresenta características genômicas que o diferenciam do SARS-CoV-2, o coronavírus responsável pela pandemia de COVID-19. (18)

O primeiro surto de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) ocorreu em 2002, na cidade de Foshan, na China. Posteriormente, em 2003, o vírus se espalhou para outros países e se tornou uma infecção global, com uma taxa de letalidade de cerca de 10% em todo o mundo. Já a segunda pandemia de coronavírus, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), teve origem em junho de 2012, na cidade de Jeddah, na Arábia Saudita. Essa pandemia resultou em uma taxa de mortalidade global de cerca de 35%. (19)

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é o responsável pela atual pandemia de COVID-19. Ele surgiu no final de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, e se espalhou rapidamente pelo mundo, causando uma doença respiratória grave que foi posteriormente chamada de COVID-19. (20)

A idade é um fator importante na morbidade e mortalidade associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, estudos têm mostrado que a taxa de mortalidade em pessoas infectadas acentuadamente com a idade, e os resultados fatais são mais comuns em idosos. Esse aumento

relacionado à idade na morbidade e mortalidade graves também foi observado para outros coronavírus, como o SARS-CoV. (21)

2.2. Epidemiologia

O vírus SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente em todo o mundo desde dezembro de 2019, causando morbidade e mortalidade significativas. A doença afeta principalmente o sistema respiratório e pode variar de leve a grave, com risco aumentado de complicações em idosos e pessoas com comorbidade. A transmissão ocorre principalmente por gotículas respiratórias e contato próximo com pessoas infectadas. A pandemia de COVID-19 tem afetado de forma desigual diferentes países e grupos populacionais, com impactos significativos na saúde pública, economia e sociedade em geral. (22,23)

A entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas ocorre por meio da ligação da proteína S do vírus ao receptor ACE2 presente na membrana da célula hospedeira. Esse processo é mediado pela glicoproteína S, que é montada como um homotrímero e inserida em múltiplas cópias na membrana do virion, dando-lhe a aparência de coroa. Após a ligação, ocorre a fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira, permitindo a entrada do material genético do vírus na célula e a replicação viral. (24)

Historicamente, os vírus tendem a modificar tanto a gravidade quanto a transmissibilidade das doenças que provocam, adaptando-se melhor à espécie hospedeira. No entanto, no caso do SARS-CoV-2, não foi observado esse padrão evolutivo, uma vez que as mutações nas cepas virais não necessariamente diminuíram a gravidade da doença ou a sua transmissibilidade. Pelo contrário, algumas mutações têm sido associadas a um aumento significativo nas hospitalizações e na taxa de transmissão da doença, o que representa uma questão crítica para a saúde pública.(25)

As novas variantes do SARS-CoV-2 representam um dos principais desafios enfrentados pela pandemia, uma vez que o acúmulo de mutações é um fenômeno natural que pode conferir vantagens de sobrevivência a uma variante, como maior transmissibilidade de hospedeiro para hospedeiro. Embora a maioria das mutações seja inofensiva, algumas variantes têm sido associadas a um aumento significativo na transmissibilidade e na gravidade da doença. Além disso, o vírus SARS-CoV-2 evolui a uma taxa de aproximadamente $1,1 \times 10^{-3}$ substituições por local por ano, o que pode permitir a adaptação das variantes à população humana por décadas. No entanto, ainda não há evidências de recombinação com outros tipos de coronavírus. (26,27)

Segundo a Semana Epidemiológica (SE), no dia 16 de abril de 2022, os EUA lideraram o número de casos acumulados (80.612.681), seguido por Índia (43.040.947), Brasil (30.250.077), França (27.626.578) e Alemanha (23.376.879). O número de óbitos acumulados, também os EUA apareceram na primeira posição (988.558), seguido por Brasil (661.938), Índia (521.747), Rússia (365.540) e México (323.903). (28)

No que diz respeito ao coeficiente de mortalidade (óbitos por 1 milhão de habitantes), durante o mesmo período, o mundo apresentou uma taxa de 786,7 óbitos/1 milhão de habitantes, sendo que Peru (6.372/1 milhão hab.), Bulgária (5.333,2/1 milhão hab.), Bósnia e Herzegovina (4.825,9/1 milhão hab.), Hungria (4.760,7/1 milhão hab.) e Macedônia (4.446,7/1 milhão hab.) sendo respectivamente os cinco maiores coeficientes de mortalidade entre os países com mais de 1 milhão de habitantes. (29)

2.3. Fisiopatologia

A fisiopatologia do COVID-19 envolve uma resposta inflamatória exagerada do sistema imunológico do hospedeiro, que pode levar a danos nos tecidos pulmonares e em outros órgãos. O vírus SARS-CoV-2, que causa a doença, se liga a receptores ACE2 (enzima

conversora de angiotensina 2) nas células do hospedeiro, especialmente nas células epiteliais do trato respiratório. Isso permite que o vírus entre nas células e se replique, causando danos diretos às células e desencadeando uma resposta inflamatória. (30, 31)

A resposta inflamatória pode levar à produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), que podem causar danos aos tecidos e levar a sintomas, como falta de ar, febre, fadiga e outros sintomas sistêmicos. Em casos graves, a inflamação pode levar a uma síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e falência de múltiplos órgãos. (30)

A resposta inflamatória exagerada do sistema imunológico pode causar danos ao tecidos e órgãos do corpo, além de levar a formação de coágulos sanguíneos e consequentemente danos aos vasos sanguíneos e disfunção de múltiplos órgãos. (31) Diversos fatores como idade, sexo, comorbidades pré-existentes, carga viral, resposta imunológica do hospedeiro e outras condições, podem influenciar a fisiopatologia do COVID-19. (32)

A principal via de transmissão do SARS-CoV-2 é respiratória e está especialmente relacionada à proximidade e ventilação como determinantes do risco. A transmissão sexual, fecal-oral e através do sangue não foram documentadas. (33,34) O vírus pode ser transmitido por meio de gotículas respiratórias expelidas por pessoas infectadas durante a fala, tosse ou espirro, bem como por contato próximo com superfícies contaminadas. É importante ressaltar que a transmissão pode ocorrer mesmo em pessoas assintomáticas ou pré-sintomáticas, o que torna o controle da disseminação do vírus um desafio. (32)

2.4. Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da COVID-19 pode variar de leve a grave, dependendo do tipo de variantes e subvariantes do vírus, e incluem sintomas respiratórios, como tosse, falta de ar e dor de garganta, além de febre, fadiga, dores musculares, perda de olfato ou paladar, dor de cabeça e diarreia. Em casos graves, a doença pode levar a pneumonia, síndrome do

desconforto respiratório agudo (SARA), falência de múltiplos órgãos podendo ser fatal. É importante lembrar que nem todas as pessoas infectadas com o vírus apresentam sintomas e que algumas podem ser assintomáticas, mas ainda assim a transmissão do vírus ocorre.(35, 36, 37)

Cerca de 80% das pessoas contaminadas podem apresentar sintomas leves ou ausentes, enquanto mais de 15% podem desenvolver sintomas graves, como hipóxia ou envolvimento pulmonar acima de 50%. Em casos mais críticos, que correspondem a até 5% dos pacientes, pode haver necessidade de internação em UTI devido a insuficiência respiratória, lesão de múltiplos órgãos ou choque. (38)

O risco de desenvolver doença grave por COVID-19 varia dependendo de fatores de risco individuais, como idade, presença de comorbidades e status vacinal, além da variante do vírus responsável pela infecção. (39)

2.5. COVID-19 na gestação

Com o objetivo de reduzir as graves consequências da COVID-19, foram identificados vários grupos de risco para complicações e morte, incluindo idosos, portadores de doenças crônicas, obesidade, pneumopatas e profissionais da área de saúde. Posteriormente, as gestantes também foram identificadas como um grupo de risco. No entanto, no início da pandemia, os estudos não definiram as gestantes como um grupo de risco para complicações e morte, possivelmente devido à baixa frequência de gestantes nos primeiros países afetados pela doença, como a China, bem como em outros países asiáticos, como Japão, Coreia do Sul e Singapura. (40)

Desde o primeiro relatório da doença do novo coronavírus em dezembro de 2019, o número de casos confirmados e a mortalidade e morbidade associadas aumentaram rapidamente. As mulheres grávidas são consideradas um grupo de alto risco devido às

preocupações sobre o efeito da covid-19 sobre elas durante e após a gravidez, e sobre os seus recém-nascidos. A quantificação das taxas de covid-19, dos seus fatores de risco, das manifestações clínicas e dos resultados é fundamental para planejar os cuidados e a gestão clínica materna em um cenário pandêmico. (41)

As gestantes são consideradas um grupo de risco para a COVID-19 devido às adaptações fisiológicas que ocorrem durante a gestação, como aumento do consumo de oxigênio, elevação do diafragma e edema da mucosa do trato respiratório. Como resultado, a maioria das gestantes que contraem o SARS-CoV-2 e desenvolvem sintomas apresentam um alto risco de evoluir para quadros graves, com internação em unidades de terapia intensiva e necessidade de intubação orotraqueal. Por essa razão, a OMS classifica as mulheres grávidas como um grupo de risco para a COVID-19. (42)

Inicialmente, durante a europeização da doença, os países mais afetados, como Espanha e Itália, apresentavam baixa taxa de natalidade e poucas gestantes, o que resultou em poucos dados disponíveis sobre a infecção por COVID-19 em mulheres grávidas. Isso explica por que as séries iniciais publicadas incluíram poucas gestantes e mesmo revisões sistemáticas publicadas nos primeiros meses da pandemia tiveram dificuldade em identificar óbitos e complicações graves da doença em gestantes.(11)

Por outro lado, dados publicados em um estudo de novembro de 2020 sugerem que há aumento de hospitalizações, anomalias placentárias e transmissão neonatal rara entre mulheres grávidas com doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Além disso, o menciona que evidências preliminares sugerem que resultados adversos na gravidez, como parto prematuro, pré-eclâmpsia e parto cesáreo, sejam maiores em mulheres com infecção confirmada por SARS-CoV-2 durante a gravidez. (10)

As pesquisas sobre os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez ainda são limitadas. No entanto, a atenção voltada para a COVID-19 em gestantes de alto risco, que possuem condições como hipertensão, diabetes e obesidade, tem se intensificado. Isso se deve ao fato de que essas mulheres têm maior probabilidade de apresentar complicações clínicas em comparação com aquelas que não estão grávidas.(43)

A infecção por COVID-19 durante a gravidez pode se tornar um problema sério quando ocorre em conjunto com outras condições de saúde. Nesses casos, as gestantes têm uma maior probabilidade de enfrentar complicações como pré-eclâmpsia, ruptura prematura das membranas, descolamento da placenta, problemas metabólicos e, conseqüentemente, um maior risco de parto prematuro.(44)

Gestantes infectadas com o vírus SARS-CoV-2 têm maior risco de desenvolver complicações graves, como pré-eclâmpsia, infecções graves, admissão na Unidade de Terapia Intensiva, mortalidade materna, parto prematuro, morbidade neonatal grave e morbidade perinatal grave e mortalidade perinatal. Além disso, mulheres grávidas assintomáticas também apresentam maior risco de morbidade materna e pré-eclâmpsia.

(45)

A taxa de mortalidade materna pela COVID-19 é considerada relativamente baixa pela Organização Mundial da Saúde (OMS). No entanto, as mulheres grávidas e lactantes têm maior risco de desenvolver doença grave e complicações relacionadas à COVID-19. Por isso, a OMS recomenda que as mulheres grávidas sejam consideradas um grupo prioritário para a vacinação contra a COVID-19, especialmente aquelas com maior risco de exposição ao vírus ou com condições médicas subjacentes que aumentam o risco de doenças graves. (42)

Aproximadamente 6 meses após o início da pandemia, foram notificados 9.609 casos de SRAG em gestantes e puérperas, dos quais 4.230 (44,0%) foram positivos para

COVID-19. Entre esses casos positivos, 553 gestantes e puérperas faleceram, sendo 354 (64,0%) devido à COVID-19. Quando comparada a frequência de casos de SRAG com e sem COVID-19, a taxa de mortalidade por COVID-19 (8,4%) é maior do que a por SRAG de outras causas ou não determinadas (3,7%). No entanto, essa taxa pode ser ainda maior devido a fatores como subnotificação, dificuldades na realização de exames laboratoriais e possíveis resultados falsos negativos. (40)

No Brasil, a taxa de mortalidade por COVID-19 em gestantes e puérperas é uma preocupação importante. De acordo com o Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19, a letalidade em gestantes internadas foi de 11,5% em 2021, enquanto a letalidade em puérperas internadas foi de 22,3% no mesmo ano. Além disso, a proporção de óbitos foi de 5% no primeiro trimestre, 21% no segundo trimestre, 37% no terceiro trimestre e 33% no puerpério. Esses dados destacam a importância de medidas preventivas e de uma abordagem cuidadosa para a assistência a gestantes e puérperas durante a pandemia de COVID-19. (42)

O propósito das vacinas é estimular uma resposta imunológica tanto do tipo humoral quanto celular, com o intuito de prevenir a infecção pelo SARS-CoV-2 e, caso a infecção ocorra, reduzir a gravidade da doença. A partir de maio de 2021, no Brasil, três vacinas foram autorizadas para uso emergencial: a CoronaVac®, desenvolvida pela Sinovac Biotech e produzida no Instituto Butantan; a Covishield®, desenvolvida pela Oxford/AstraZeneca e produzida na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); e a Comirnaty®, da Pfizer/BioNTech. Outras vacinas estão em processo de negociação e poderão ser incluídas no Plano Nacional de Imunização ainda em 2021. (42)

As vacinas contra a COVID-19 têm demonstrado ser eficazes na redução da gravidade da doença e na prevenção de óbitos, e a vacinação é fortemente recomendada pelas autoridades de saúde. Em um estudo realizado em 2021, concluiu que a imunização em

mulheres gestantes, puérperas e lactantes apresenta diversos benefícios, incluindo a redução do risco de complicações graves da COVID-19, como hospitalizações e mortes maternas, a proteção do feto e do recém nascido por meio de anticorpos transplacentários da classe IgG e a diminuição do risco teórico de transmissão da infecção aos filhos pela lactante. (46)

3. JUSTIFICATIVA

A COVID-19 em gestantes tem sido estudada, mas ainda não há um consenso nos resultados dos estudos. Especialmente com relação aos desfechos obstétricos nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 os estudos já realizados mostram resultados controversos. Assim, uma das propostas desse presente estudo é avaliar se há diferenças nos desfechos das pacientes com e sem COVID-19. Além disso, até o momento não há estudos que tenham avaliado a prevalência de síndrome pós-COVID-19 em pacientes que tiveram a doença durante a gestação, o que é outra proposta do estudo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos Primários:

- Descrever a prevalência e as características clínicas da infecção por SARS-CoV-2 em gestantes.

4.2 Objetivos Secundários:

1. Comparar os desfechos obstétricos das pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2 com as pacientes não-infectadas.
2. Identificar a prevalência de sintomas persistentes em gestantes pós-COVID-19.

5. REFERÊNCIAS

1. Silva DR, Viana VP, Müller AM, Livi FP, Dalcin PDTR. Respiratory viral infections and effects of meteorological parameters and air pollution in adults with respiratory symptoms admitted to the emergency room. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8(1).
2. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). Vol. 57, *Pathologie Biologie*. Elsevier; 2009. p. 149–60.
3. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: Diagnostics, epidemiology and transmission. Vol. 12, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd.; 2015.
4. Wuhan Municipal Health Commission 2019 . Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. [Internet]. Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
6. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Apr 21];382(13):1199–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>
8. World Health Organization. Events as they happen. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

9. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, Capbarat E, Kerchner D, Ahmadzia HK. Adverse Perinatal Outcomes in a Large US Birth Cohort During the COVID-19 Pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 100577. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100577> PMID: 35114422
10. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J, Nguyen NT. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120456. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456. PMID: 34379123; PMCID: PMC8358731.
11. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes among Women with and without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29256> PMID: 33211113
12. Huntley B, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021; 137: 585–596. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004320> PMID: 33706357
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
15. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 1º de maio de 2020;10(5):766–88.
16. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. junho de 2016;24(6):490–502.

17. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85–164.
18. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 15 de maio de 2003;348(20):1986–94.
19. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* julho de 2013;87(14):7790–2.
20. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* março de 2020;579(7798):270–3.
21. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.
22. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science.* 10 de julho de 2020;369(6500):208–11.
23. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 4 de janeiro de 2021;190(1):161–75.
24. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* janeiro de 2022;23(1):3–20.
25. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* maio de 2020;581(7807):215–20.
26. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado 4 de março de 2023]. Disponível

em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

27. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 16 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html>

28. Boletim Epidemiológico No 109 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil) n.d. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-109-boletim-coe-coronavirus.pdf/view> (accessed April 24, 2022).

29. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic - PAHO/WHO | Pan American Health Organization n.d. <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic> (accessed April 24, 2022).

30 Glowacka I, Bertram SM, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pöhlmann S 2011. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol* 85:.. <https://doi.org/10.1128/jvi.02232-10>

31 Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One* 2013;8:e76469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076469>.

32. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021;174:69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>.

33 Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2:

A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021;174:69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>.

34. Roy CJ, Milton DK. Airborne transmission of communicable infection--the elusive pathway. *N Engl J Med* 2004;350:1710–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048051>.

32. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. janeiro de 2021;174(1):69–79.

35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

36. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

37. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

38. NUNES, M.D.R. e colaboradores. Exames diagnósticos e manifestações clínicas da 109 COVID-19 em crianças: revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 29, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072020000100308&lng=en&tlng=pt. Acesso em: 25 out. 2023.

39. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021;174:655–62.

<https://doi.org/10.7326/M20-6976>.

40. SOUZA, Alex Sandro Rolland; AMORIM, Melania Maria Ramos. "Mortalidade materna pela COVID-19 no Brasil". *Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, 21 (Supl. 1): S257-S261, fev., 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/R7MkrnCgdmyMpBcL7x77QZd/?lang=pt>. Acesso em: 11 de dezembro de 2023

41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

42. OLIVEIRA, A.et al. Eficácia e segurança da vacinação contra a COVID-19 em gestantes: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 1994-2006, 2023.

43. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual de assistência à gestante e puérpera para prevenção da COVID-19. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_assistencia_gestante_puerpera_COVID-19_2ed.pdf. Acesso em: 15 out. 2022.

44. FERRÃO, AARCN e colaboradores. Associação entre gestantes com SARS-CoV-2 e o risco de trabalho de parto prematuro. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 11, n. 9, 106 pág. e34411931887, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i9.31887. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31887>. Acesso em: 20 out. 2022.

45. HEALY, 2021; VILLAR et al., 2021.
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_assistencia_gestante_puerpera_covid-19_2ed.pdf

46. Martins, M. S. F., Freitas, S. L. S., & Martins, C. S. F. (2021). Vacinação em mulheres gestantes, puérperas e lactantes. *RBAC: Revista Brasileira de Anestesiologia e Reanimação*, 53(2), 143-147.

MS, 2021. Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19. Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de COVID-19, 2ª edição. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_assistencia_gestante_puerpera_covid-19_2ed.pdf

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, estes resultados sugerem que a COVID-19 foi associada ao aumento da morbidade e mortalidade entre mulheres grávidas. Além disso, as mulheres grávidas com infecção por SARS-CoV-2 correm um risco significativamente maior de resultados perinatais adversos, especialmente parto prematuro.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo é limitado por ter sido realizado em um único hospital universitário terciário; entretanto, não acreditamos que isso seja uma limitação para generalizar os resultados. Por outro lado, até onde sabemos, este é o primeiro estudo a descrever sintomas persistentes pós-COVID-19 em mulheres grávidas.

9. Anexo I - Roteiro de ligação telefônica

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é Ana Paula Orlandi Ghizzoni, sou pesquisadora do projeto que está sendo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre “**Características clínicas, desfechos e sintomas persistentes de gestantes com COVID-19: estudo de coorte retrospectivo**”.

Poderia falar com a Sra [potencial participante]

O Objetivo do projeto é descrever os casos de COVID-19 em gestantes, o impacto da vacinação e a prevalência de sintomas persistentes pós-COVID-19.

Estou ligando para convidar a senhora a participar desta pesquisa, pois verificamos que você realizou atendimento no Centro Obstétrico do HCPA e fez teste para COVID-19.

Se tiver interesse em participar, você terá que responder a uma pergunta sobre a persistência de sintomas pós-COVID-19, que deve demorar cerca de 1 a 2 minutos para responder. Além disso, iremos consultar seu prontuário para coletar dados sobre sintomas de COVID e dados referentes a sua gestação e parto.

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, perguntar em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas.

Contato para envio do TCLE (email/Whatsapp/mensagem):

Você gostaria de participar: () Sim

() Não

Em caso de concordância aplicar o instrumento.

- Farei uma pergunta em relação à persistência de sintomas:

Persistência de Sintomas: () febre () dispneia () cansaço () dor de garganta () congestão nasal () tontura () dor abdominal () artralgia () dor torácica () diarreia () tosse () cefaleia () irritabilidade/confusão () mal-estar () mialgias () distúrbios olfatórios () distúrbios gustativos () vômitos/náuseas () outro _____ Por quanto tempo após COVID-19? _____

Se aceitar, mas preferir responder por telefone em outro momento:

- Pedir que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista por telefone.

Retorno em _____

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa possui mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo enviado.

Pesquisador responsável:

Contato disponibilizado:

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante:

Dia da ligação:

Hora da ligação:

Gravação da ligação () Sim () Não

Pesquisador que realizou a ligação:

Assinatura do Pesquisador:

10. Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do projeto GPPG ou CAAE _____

Título do Projeto: Características clínicas, desfechos e sintomas persistentes de gestantes com COVID-19: estudo de coorte retrospectivo.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é descrever os casos de COVID-19 em gestantes, o impacto da vacinação e a prevalência de sintomas persistentes pós-COVID-19. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá responder a uma pergunta por telefone sobre a persistência de sintomas após COVID-19. Além disso, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário e consultar as seguintes informações: dados sobre COVID-19 (sintomas, resultado de exames, internação) e dados referentes a sua gestação e parto.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Poderá haver desconforto pelo tempo de resposta ao questionário. Você poderá interromper a entrevista a qualquer momento caso sinta desconforto em responder ao questionário e não queira mais continuar a responder.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre a COVID-19 em gestantes e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Denise Rossato Silva, pelo telefone 3359-8241, com o pesquisador

Ana Paula Orlandi Ghizzoni, pelo telefone 3359-8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo.

Sugere-se que os participantes armazenem este arquivo eletrônico (salvar imagem ou arquivo em pdf) ou ainda imprimam este Termo.

11. Anexo III - Formulário para Coleta de Dados.

Nome: _____ Prontuário: _____

Idade: ___ Cor: () branca () não-branca

Comorbidades: () sim () não Qual? _____

Peso: _____ Altura: _____

Tabagista: () sim () não Álcool: () sim () não Drogadição: () sim () não

PCR para SARS-CoV-2: () detectado () não-detectado

Sintomas: () febre () dispneia () cansaço () dor de garganta () congestão nasal () tontura

() dor abdominal () artralgia () dor torácica () diarreia () tosse () cefaleia () irritabilidade/confusão

() mal-estar () mialgias () distúrbios olfatórios () distúrbios gustativos () vômitos/náuseas

() outro _____ () assintomática Data dos primeiros sintomas: _____

Contato com caso de COVID-19: () sim () não () não tenho certeza.

Descreva o contato: _____

Exame de imagem realizado: () raio-X () TC () nenhum

Raio-X: () infiltrado/opacidades unilateral () infiltrado/opacidades bilateral

() outro _____

TC de tórax: () vidro fosco unilateral () vidro fosco bilateral () outro _____

Necessidade de hospitalização: () sim () não Necessidade de internação em UTI: () sim () não

Oxigenoterapia: () Sim () Não Ventilação não-invasiva: () sim () não VMI: () sim () não

Óbito: () sim () não

Idade gestacional: _____ Parto: () normal () cesariana Parto prematuro: () sim () não

Pré-eclâmpsia: () sim () não Diabete gestacional: () sim () não Índice de Apgar: ____

Morte fetal: () sim () não

Persistência de Sintomas: () febre () dispneia () cansaço () dor de garganta () congestão nasal () tontura

() dor abdominal () artralgia () dor torácica () diarreia () tosse () cefaleia () irritabilidade/confusão

() mal-estar () mialgias () distúrbios olfatórios () distúrbios gustativos () vômitos/náuseas

() outro _____ Por quanto tempo após COVID-19? _____

VACINAS: Não () Sim () Doses: ____