CRISTIANE DE FREITAS PAGANOTI

Efeito protetor da vacina contra influenza para redução de mortalidade em gestantes e puérperas com formas graves de COVID-19

São Paulo

2022

CRISTIANE DE FREITAS PAGANOTI

Efeito protetor da vacina contra influenza para redução de mortalidade em gestantes e puérperas com formas graves de COVID-19

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra Rafaela Alkmin da Costa

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paganoti, Cristiane de Freitas
Efeito protetor da vacina contra influenza para redução de mortalidade em gestantes e puérperas com formas graves de COVID-19 / Cristiane de Freitas Paganoti. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Rafaela Alkmin da Costa.

Descritores: 1.Gestação 2.COVID-19 3.Vacinas contra influenza 4.Mortalidade materna 5.Intubação 6.Unidades de terapia intensiva

USP/FM/DBD-350/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, **José Carlos** e **Margareth**, pelo grande amor e carinho com que criaram a mim e a meus irmãos. Por sempre nos mostrarem o imenso valor da educação em nossas vidas. Por se dedicarem tanto ao nosso crescimento pessoal e profissional. O meu muito obrigada por me ajudarem a chegar até aqui e pelos muitos caminhos que ainda temos a percorrer juntos. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos, **Guilherme** e **Fernanda**, por todos os caminhos que percorrermos juntos até o momento, por tornarem a vida em São Paulo mais leve, por estarem sempre por perto.

À minha tia, **Maria Inês de Freitas**, por sempre estar presente e ter um cuidado e um carinho imensurável comigo e com meus irmãos.

Ao **Professor Marcelo Zugaib**, digníssimo professor titular da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, obrigada pela oportunidade em fazer parte da Clínica e pela confiança em meu trabalho.

À **Professora Rossana Francisco**, a quem devo toda a minha gratidão! Obrigada por acreditar em mim e a me incentivar a crescer cada vez mais.

À querida amiga e orientadora **Rafaela Alkmin**, obrigada pela preciosa amizade, pela parceria e por todos os ensinamentos. É muito bom compartilhar os conhecimentos e as angústias diabéticas com você. É uma honra ser sua primeira aluna da pós-graduação.

À **Agatha Rodrigues**, pela cuidadosa e preciosa avaliação estatística da minha tese. Por sempre estar presente e ser uma grande entusiasta da análise de dados e como isso pode se reverter em benefícios aos cuidados com as nossas pacientes.

Às **minhas queridas gestantes**, pela confiança e pela parceria. Por poder compartilhar cada momento, cada angústia e cada felicidade. E por me deixarem caminhar lado a lado e tentar tornar a jornada de uma gestação de alto risco a mais serena possível! Obrigada.

A todos os meus **professores e assistentes** da Faculdade de Medicina da **Pontifícia Universidade Católica de Campinas**, o meu muito obrigada pela formação de qualidade que vocês me propuseram e que permitiu alcançar meus objetivos.

Aos drs. **Octávio Santos** e **Douglas Bernal**, por serem minha referência na faculdade e, principalmente, durante meus três anos de residência. Por me fazerem gostar e admirar tanto a Obstetrícia de Alto Risco.

Aos queridos amigos **Gabriela**, **Tais**, **Marcos** e **Liane**, com que dividi os três anos mais intensos da minha vida. Tudo na residência foi mais fácil tendo vocês para dividir as alegrias e as angústias!

A todos os **assistentes** e **docentes** da Clínica Obstétrica, por toda minha formação na Obstetrícia de Alto Risco e por me ensinarem com tanta riqueza de detalhes o cuidado às nossas gestantes.

A todos os **funcionários da Clínica Obstétrica**, administrativo e equipe de enfermagem, obrigada por todo carinho. À **Lucinda**, secretária da pós-graduação, sempre disposta a nos ajudar com um sorriso enorme no rosto.

Às enfermeiras **Bruna**, **Tatiane** e **Mônica**, pelo carinho e pela amizade que construímos ao longo desses anos. Obrigada por serem ponto de apoio tão importante e por dividirem comigo os plantões mais animados!

Aos meus **queridos residentes**, o meu muito obrigada pela companhia e confiança. É muito bom poder compartilhar esse momento com vocês e saber o quanto vocês me ensinam a cada dia. Obrigada por me fazerem ter a certeza de que fiz a escolha certa em minha carreira.

Aos avaliadores e suplentes da banca de qualificação e da banca de hoje, **Dra Maria de Lourdes Brizot**, **Dr Mário Henrique Burlacchini**, **Dra Silvana Maria Quintana**, **Dr Fábio Roberto Cabar**, **Dr Octávio Santos**, **Dr Douglas Bernal Tiago**, **Prof. Geraldo Duarte**, pelas inestimáveis contribuições para melhoria deste trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos.

Aos queridos amigos do Setor de Endocrinopatias e Gestação, com quem divido os ambulatórios “mais doces” da Clínica Obstétrica: **Fernanda Mikami**, **Rafaela Alkmin** e **Tatiana Zaccara**. Obrigada por tanto aprendizado e valiosa amizade.

À enfermeira **Ana Maria Sousa**, pela valiosa amizade e parceria, por ter me apoiado e ajudado tanto nos momentos que mais precisei.

À querida amiga **Sckarlet Biancolin**, a melhor dupla de plantão que eu poderia ter para dividir os desafios e aprendizados. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

Aos grandes amigos **Gilmar Souza** e **Veridiana Franco**, pela amizade imensurável, pelo companheirismo e por saber que posso sempre contar com vocês dois.

Aos amigos que a Clínica Obstétrica me deu: **Lawrence Lin**, **Mariana Miyadahira**, **Mariane Maeda**, **Juliana Ikeda, Tiago Arrym** e **Danielle Domingues**. Obrigada por tornarem minha jornada mais leve.

“...E quanto ao futuro? ”

A Hora da Estrela – Clarice Lispector

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver)*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (coordenado), Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3a ed., revisada, aplicada e modificada. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Abstract

1.INTRODUÇÃO.....1
2.OBJETIVOS.....3
2.1 Objetivo principal.....4
2.2 Objetivo secundário.....4
3.REVISÃO DE LITERATURA.....5
3.1 Pandemia da COVID-19.....6
3.2 Pandemia da COVID-19 e gestação.....8
3.2.1 Evolução da doença na população obstétrica.....8
3.2.2 Mortalidade materna.....11
3.3 Vacinas e o efeito protetor para COVID-19.....13
3.3.1 Papel imunológico.....13
3.3.2 Vacina contra influenza e o efeito protetor para COVD-19 – população geral e obstétrica.....15
4.CASUÍSTICA E MÉTODO.....21
4.1 Casuística.....22
4.1.1 Seleção das pacientes.....23
4.2 Método.....23
4.2.1 Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe.....23
4.3 Análise estatística.....24
4.3.1 Tamanho amostral.....24
4.3.2 Variáveis de estudo.....24
4.3.3 Análise descritiva.....26
4.3.4 Análise comparativa.....26
4.3.5 Número necessário para tratar.....27
5.RESULTADOS.....28
5.1 Composição da amostra.....29
5.2 Análise estatística univariada.....31
5.2.1 Características gerais da população.....31
5.2.2 Dados sobre sintomas da COVID-19.....32
5.2.3 Desfechos da COVID-19.....33
5.3 Análise de *Propensity Score Matching*.....34
5.4 Número necessário para tratar.....36
6.DISCUSSÃO.....37
6.1 Casuística e método e composição da amostra.....39
6.2 Análise estatística univariada.....41
6.3 *Propensity Score Matching* e comparação monetária.....44
6.4 Considerações finais e perspectivas futuras.....44
7.CONCLUSÃO.....46
8.ANEXOS.....48

ANEXO A – Ficha de registro individual para casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado (SIVEP-Gripe) 49
ANEXO B – The Influenza Vaccine May Protect Pregnant and Postpartum Women against Severe COVID-19…….....51
9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....52

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACE2	*Angiotensin-converting enzyme 2*
ATT	*Average Treatment Effect for the Treated*
β	Beta
CDC	*Center of Disease Control and Prevention*
COVID-19	*Coronavirus Disease 2019*
d	Coeficiente d-Cohen
dp	Desvio-padrão
dTpa	Vacina para difteria, tétano e coqueluche acelular
ECMO	*Extracorporeal membrane oxygenation*
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EUA	Estados Unidos da América
H1N1pdm09 ou H1N1	Influenza A
I^2	Percentual de heterogeneidade
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IL-2	Interleucina 2
IOT	Intubação orotraqueal
irpm	Incursões respiratórias por minuto
kg/m^2	Quilogramas por metro quadrado
MS	Ministério da Saúde
N ou nº ou Nº	Número
NK	*Natural killers*
NM	Não mencionado
NNT	Número Necessário para Tratar
npHR	*Non-proportional hazard ratio*
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OOBr	Observatório Obstétrico Brasileiro
OR	*Odds Ratio*
ORa	*Odds Ratio* ajustada
p	Probabilidade
p_c	Probabilidade do desfecho no grupo controle
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
p_t	Probabilidade do desfecho no grupo intervenção
PSM	*Propensity Score Matching*
r	Coeficiente de correlação de Pearson
RMM	Razão de morte materna
RNA	*Ribonucleic Acid*
RR	Risco relativo
RT-PCR	*Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction*
S	*Spikes*
SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2*
SIVEP-Gripe	Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Influenza
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

vs.	Versus
=	Igual
<	Menor que
>	Maior que
%	Porcentagem
±	Mais ou menos
(+)	Positivo
↓	Redução
R$	Real

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do papel da imunidade inata na imunidade treinada.....14
Figura 2 – Cálculo do Número Necessário para Tratar.....27
Figura 3 – Fluxograma representando o número final de pacientes avaliadas no estudo.....30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre a associação entre vacina contra influenza e infecção por COVID-19.....18
Tabela 2 – Estudos sobre a associação entre vacina contra influenza e mortalidade por COVID-19.....19
Tabela 3 – Características gerais das mulheres incluídas no estudo de acordo com o *status* vacinal para influenza – SIVEP-Gripe 2020 a 2021.....32
Tabela 4 – Características dos sintomas de COVID-19 das mulheres incluídas no estudo de acordo com o *status* vacinal para influenza – SIVEP-Gripe 2020 a 2021.....33
Tabela 5 – Desfechos da COVID-19 das mulheres incluídas no estudo de acordo com o *status* vacinal para influenza – geral e após *Propensity Score Matching* – SIVEP-Gripe 2020 a 2021.....35

RESUMO

Paganoti CF. *Efeito protetor da vacina contra influenza para redução de mortalidade em gestantes e puérperas com formas graves de COVID-19* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022

Objetivo: avaliar se a vacinação contra influenza reduz a gravidade da infecção e a mortalidade por COVID-19 em gestantes e puérperas hospitalizadas por síndrome respiratória aguda grave. **Métodos**: estudo de coorte retrospectiva utilizando as estatísticas do banco de dados nacional brasileiro e incluindo 3.370 gestantes e puérperas hospitalizadas que foram vacinadas ou não contra influenza antes do início dos sintomas da COVID-19. As pacientes foram divididas em 2 grupos (grupo vacinado e grupo não vacinado) e comparadas quanto às variáveis clínicas e epidemiológicas. A razão de chances e o intervalo de confiança de 95% foram estimados para cada comparação e as diferenças estatísticas foram consideradas significativas para p<0,05. O método *Propensity Score Matching* foi aplicado para possíveis vieses de confusão e calculou-se o Número Necessário para Tratar para evitar um evento de admissão em Unidade de Terapia Intensiva, intubação e óbito. As análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico livre R. **Resultados**: foram incluídas 3.370 mulheres, sendo 832 (24,7%) no grupo VACINADO e 2.538 (75,3%) no grupo NÃO VACINADO. Na análise univariada, idade, etnia, níveis educacionais, qualquer sintoma respiratório, dispneia, dessaturação, anosmia e perda do paladar mostraram diferença significativa entre os grupos. As taxas de intubação e de admissão na Unidade de Terapia Intensiva foram significativamente menores entre as mulheres do grupo VACINADO (p=0,002 e p<0,001, respectivamente). A razão de chances de morte entre as mulheres que receberam a vacina contra influenza em comparação com aquelas que não receberam a vacina foi de 0,38, com um intervalo de confiança de 95% de 0,27 - 0,53 (p<0,001). Esses três desfechos permaneceram estatisticamente diferentes entre os grupos após a análise pelo *Propensity Score Matching*. O Número Necessário para Tratar para evitar uma admissão em Unidade de Terapia Intensiva, uma intubação e um óbito foi de 11, 15 e 11, respectivamente. **Conclusão**: a vacinação contra influenza pode oferecer efeito protetor para internação em unidade de terapia intensiva, intubação orotraqueal e óbito em gestantes e puérperas com formas graves de COVID-19.

Descritores: Gestação. COVID-19. Vacinas contra influenza. Mortalidade materna. Intubação. Unidades de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Paganoti CF. *Protective effect of the influenza vaccine to reduce mortality in pregnant and postpartum women with severe COVID-19* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Objective: to evaluate whether influenza vaccination reduces the severity and mortality amongst hospitalized pregnant and postpartum women with COVID-19 related severe acute respiratory syndrome. **Materials and Methods**: retrospective cohort study using the statistics from the Brazilian national database and including 3,370 hospitalized pregnant and postpartum women who underwent or not influenza vaccination before the onset of COVID-19 symptoms. Patients were divided into 2 groups (Vaccinated group and Unvaccinated group) and were compared regarding clinical and epidemiological variables. Odds ratio and 95% confidence interval were estimated for each comparison and statistically differences were considered at $p<0.05$. Propensity score matching was applied for possible confounding bias and the Number Needed to Treat was calculated to avoid one event of Intensive Care Unit admission, intubation and death. The statistical analyses were performed with the free-statistical software R. **Results**: a total of 3,370 women were included, 832 subjects (24.7%) in the Vaccinated group and 2,538 (75.3%) in the Unvaccinated group. Age, ethnicity, educational levels, any respiratory symptom, dyspnea, desaturation, olfactory loss and loss of taste were statistically different between groups. The Intensive Care Unit admission and orotracheal intubation rates admission rates were significantly lower among women in the vaccinated group ($p=0.002$ and $p<0.001$, respectively). The odds ratio of death was 0.38, with a 95% confidence interval of 0.27 - 0.53 ($p<0.001$) among women who received the influenza vaccine compared to those who did not receive the vaccine These three outcomes remained statistically different between groups after matching for propensity score. The Number Needed to Treat to avoid one Intensive Care Unit admission, one intubation and one death was 11, 15 and 11, respectively. **Conclusion**: Influenza vaccine could confer protection for intensive care unit admission, orotracheal intubation, and death in pregnant and postpartum women with severe COVID-19

Descriptors: Pregnancy. COVID-19. Influenza vaccines. Maternal mortality. Intubation. Intensive Care Units.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A pandemia pelo novo coronavírus impôs grande desafio à assistência e ao cuidado de gestantes e puérperas, especialmente no Brasil (1). Inicialmente as gestantes não foram consideradas como grupo de risco, a despeito do conhecimento adquirido com a pandemia pelo vírus influenza em 2009, e adaptações foram feitas nas rotinas pré-natais, com intervalos maiores entre as consultas e os exames complementares, em concordância com as medidas gerais de isolamento social (1).

Embora os primeiros relatos tenham pontuado que a infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2, do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) acometia em igual frequência e gravidade mulheres grávidas e não-grávidas, tal cenário modificou-se com o avançar da pandemia e trouxe números alarmantes sobre a gravidade e a mortalidade da população obstétrica, expondo as dificuldades e as barreiras tanto de acesso ao serviço de saúde (fase dois do *"Three delays models"*) quanto da qualidade do atendimento especializado (fase três do *"Three delays models"*) para este grupo de pacientes (2–5).

De acordo com os dados do Observatório Obstétrico Brasileiro (OOBr), desde o início da pandemia, 2.044 gestantes e puérperas brasileiras morreram de Doença do Coronavírus 2019 (do inglês, *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19)). Houve 1.520 óbitos maternos em 2021, correspondendo a 329% a mais do que todo o ano de 2020 (462 óbitos). Os casos graves devem ser destacados: 7,3% em 2020, atingindo o alarmante aumento para 14,5% em 2021 (acesso em 19 de setembro de 2022) (6). Em comparação, nos Estados Unidos da América (EUA), de 22 de janeiro de 2020 a 25 de julho de 2022, foram notificados 225.656 casos de COVID-19 em gestantes, com 306 óbitos (acesso em 19 de setembro de 2022) (7).

Nesse sentido, no Brasil, desde a divulgação desses dados, as gestantes e as puérperas ganharam destaque e maior atenção como grupo de alto risco para COVID-19, principalmente nas apresentações graves, como a síndrome respiratória aguda grave (SRAG).

No entanto, a vacinação brasileira para COVID-19 começou em janeiro de 2021 e, inicialmente, não incluiu gestantes e puérperas. A vacinação para esse grupo de pacientes começou somente em maio de 2021, contemplando, em princípio, apenas aquelas que tinham pelo menos 18 anos e alguma comorbidade, e sendo aberta para

todas as gestantes e puérperas com 18 anos ou mais apenas em julho de 2021 (acesso em 01 de outubro de 2021) (8–10).

As alterações fisiológicas da gravidez, impostas ao sistema imunológico, tornam a gestante mais suscetível a infecções respiratórias neste período (11,12). Portanto, qualquer reforço na resposta imunológica contra infecções respiratórias poderia beneficiar as mulheres grávidas.

A literatura aponta para uma possível imunidade cruzada pela vacina contra influenza, estimulando resposta imune inata que poderia oferecer alguma proteção contra a COVID-19, conhecida como imunidade inata treinada (13,14).

Enquanto as vacinas para a COVID-19 estavam sendo desenvolvidas e disseminadas em todo o mundo, alguns estudos destacaram a possível relação entre a vacinação contra a influenza e a menor probabilidade de infecção pelo SARS-CoV-2, bem como para doença grave e mortalidade (14–21). Entretanto, outros autores não demonstraram tal associação (22–25). Destes trabalhos, apenas de La Cruz Conty et al. (22) incluiu gestantes no grupo de estudo, mas não avaliou o efeito da vacina sobre a mortalidade na população gestante.

A identificação de um recurso de baixo custo e amplamente disponível no sistema de saúde, como a vacina para influenza, capaz de exercer efeito protetor sobre uma condição nova, sem tratamento específico definido e com potencial de gravidade e de necessidade de recursos dispendiosos e limitados, como internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), seria de grande utilidade clínica e de interesse para a saúde pública. Durante a revisão da literatura para a elaboração deste estudo, não encontramos estudos que contemplassem essa associação.

Dado que a vacina contra influenza é segura durante a gestação e deve ser administrada rotineiramente em qualquer estágio da gravidez (12,26–28), o objetivo do estudo é avaliar se a vacinação para influenza também reduz a gravidade da infecção por COVID-19, medida por meio de resultados maternos adversos, incluindo mortalidade entre gestantes e puérperas hospitalizadas.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O presente estudo, envolvendo gestantes e puérperas hospitalizadas com SRAG devido à infecção por SARS-CoV-2, teve por objetivos:

2.1 Objetivo principal

Avaliar se a vacina contra influenza, administrada antes do início dos sintomas de COVID-19, apresenta efeito protetor em relação à mortalidade e à gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, avaliada por meio de desfechos maternos adversos como taxas intubação orotraqueal (IOT) e de admissão em UTI, em gestantes e puérperas hospitalizadas com SRAG pelo SARS-CoV-2.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar o Número Necessário para Tratar (NNT) para evitar os desfechos de admissão em UTI, IOT e óbito em gestantes e puérperas hospitalizadas com SRAG pelo SARS-CoV-2.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Pandemia da COVID-19

Em dezembro de 2019, na província de Wuhan, China, houve o primeiro relato de um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida. Posteriormente, em 7 de janeiro de 2020, tal infecção foi atribuída ao novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, e suas manifestações clínicas denominadas *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) em 11 de fevereiro de 2020. Tal infecção espalhou-se rapidamente por todos os continentes, recebendo o *status* de pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (29–37). Até o momento, de acordo com os dados da OMS, no total, são 609.848.852 casos confirmados e 6.507.002 óbitos mundialmente; no Brasil, são 34.587.047 casos confirmados e 685.376 óbitos (acesso em 21 de setembro de 2022) (38).

O SARS-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae*, gênero *Betacoronavirus*, sendo vírus de RNA (do inglês, *Ribonucleic Acid*) de fita simples e envelopado. É o terceiro coronavírus identificado nos últimos 20 anos e compartilha características estruturais e organização genômica de outros betacoronavírus, podendo ser encontrado em humanos e outros mamíferos (29,31–37,39). Dentre as proteínas estruturais presentes na superfície, as proteínas de ligação, denominadas *spikes (S)*, facilitam sua entrada nas células-alvo. A grande habilidade de mutação desse vírus o torna altamente capaz de adaptação e de infecção de novas espécies (29–31,33,34,39).

Inicialmente, a infecção atinge as células epiteliais nasais e brônquicas e os pneumócitos, com as proteínas de ligação de superfície virais (*spikes*) ligando-se aos receptores ACE2 (do inglês *angiotensin-converting enzyme 2*) presentes nas células-alvo. Após esta ligação, tais receptores são clivados por meio de reação enzimática na célula hospedeira, ativando as proteínas do SARS-CoV-2 e promovendo a captação (endocitose) do vírus pela célula. Uma vez no interior celular, o SARS-CoV-2 libera seu RNA e utiliza o maquinário celular para promover sua replicação (29–32,34,35,37,39).

Como consequência, a resposta imunológica viral desencadeia resposta imune inata e adaptativa (mais precisamente, imunidades humoral e celular) que prejudica a linfopoiese e aumenta a apoptose de linfócitos, determinando linfopenia (29,30).

Com o avançar da infecção, em estágios de maior replicação viral, a integridade da barreira endotelial é rompida e ocorre maior influxo de monócitos e neutrófilos para os capilares pulmonares, bem como infiltrado inflamatório intersticial e edema, que se apresentam como achado de opacidades em vidro fosco nos exames de tomografia computadorizada de pulmão (29–31,35–37). Isso se traduz, clinicamente, em prejuízo às trocas gasosas capilares e, consequentemente, dispneia, achado típico da COVID-19 (29,30,34,37).

Distinguem-se três fases clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2, a saber (30,37,39):

a) Primeira fase ou fase precoce da infecção: caracterizada por infiltração do parênquima pulmonar e proliferação viral. Manifesta-se clinicamente por sintomas leves e deflagra-se o início da resposta imunológica inata;
b) Segunda fase ou fase pulmonar: caracterizada por comprometimento importante do sistema imune do hospedeiro, com redução significativa de linfócitos T e B. Ocorre aumento da resposta inflamatória, dano tissular e falência respiratória;
c) Terceira fase ou fase hiper inflamatória: caracterizada por aumento de citocinas inflamatórias (sobretudo interleucina 6) e de dímero-D.

Além das manifestações clínicas pulmonares, a COVID-19 também pode se manifestar por alterações da coagulação (efeito trombogênico), renais, neurológicas, cardíacas e hepáticas (29,31,35–37). A manifestação multissistêmica da COVID-19 deve-se à ampla distribuição dos receptores ACE2, incluindo o coração, os rins, o fígado, o endotélio vascular e os intestinos (30,31,34,36,37,39).

As manifestações clínicas variam de indivíduos assintomáticos à síndrome respiratória aguda grave ou, até mesmo, doença multissistêmica. Entretanto, a grande maioria apresentará sintomatologia leve (30% a 60% dos casos) (35), com pequena parcela que, de fato, necessitará de internação hospitalar por manifestações mais graves (29–32,34–36). São considerados como grupos de risco para formas graves da infecção pelo SARS-CoV-2 os idosos, os imunossuprimidos, as gestantes e as puérperas e aqueles com comorbidades (tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, obesidade, etc) (30–32,34,35,37,39).

Quanto ao diagnóstico da doença, além das manifestações clínicas, somam-se os achados nos exames de imagens pulmonares e o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por exame de transcrição reversa seguida de reação em

cadeia da polimerase (do inglês, *Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR)) a partir de amostras colhidas do trato respiratório superior (29–35,37).

Até o momento, não há tratamento específico definido para COVID-19. É bem provável que se identifique necessidade de modalidades terapêuticas diferentes, nas quais a eficácia esteja condicionada ao estágio e à manifestação clínica da doença, além do papel importante que a vacinação contra a COVID-19 tem para o controle epidemiológico da doença (29,30,35,37).

3.2 Pandemia da COVID-19 e gestação

Com a infecção pelo SARS-CoV-2 ganhando *status* de pandemia, e em retrospecto ao impacto negativo da epidemia de influenza em 2009 para a população obstétrica, diversas preocupações começaram a surgir sobre a história natural da COVID-19 para gestantes e puérperas (40–42). Tais preocupações diziam respeito, sobretudo, se a gestação aumentaria a susceptibilidade à infecção, se o curso da doença seria mais grave, se aumentariam as chances de eventos adversos obstétricos e neonatais e, por fim, se haveria risco de transmissão vertical (43,44).

Considerando aspectos fisiológicos e inerentes à gestação, as adaptações mecânicas e nos sistemas imunológico e pulmonar tornam a gestante mais suscetível a infecções pulmonares, além de predisporem à evolução para quadros mais graves (43–48).

3.2.1 Evolução da doença na população obstétrica

Os primeiros relatos da evolução da COVID-19 em gestantes não demonstraram que a doença pudesse ser mais grave neste grupo de pacientes, de forma que gestantes e puérperas não foram, inicialmente, consideradas como grupo de risco para COVID-19 (1,43,48). Chen et al. (49) e Zhu et al. (50), em suas respectivas séries de casos do início da pandemia, assinalaram que a COVID-19 acometia, em igual frequência e gravidade, mulheres grávidas e não grávidas.

Entretanto, tal cenário mudou e passou a ser catastrófico para a população obstétrica (51,52). Em consonância com informações provenientes do Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC – do inglês *Center of Disease Control and Prevention*) dos EUA (53), a literatura também demonstrou que gestantes possuem

chances maiores de serem admitidas em UTI, de necessitarem de suporte ventilatório invasivo e de oxigenação por membrana extracorpórea (do inglês *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) e de morte, quando comparadas às mulheres não gestantes em idade reprodutiva (42,43,54–61).

No Reino Unido, 9% de todas as admissões em UTI foram de gestantes e puérperas, 5% das gestantes hospitalizadas necessitaram de internação em UTI e menos de 1% necessitou de terapia de suporte com ECMO (41). Em uma série de casos (33 maternidades) de 617 gestantes francesas infectadas pelo SARS-CoV-2, 15,1% (93/617) necessitaram de oxigênio suplementar e 5,7% (35/617) apresentam formas críticas da doença (29/617 (4,7%) – intubação e 6/617 (1%) – ECMO) (62).

Entre março e junho de 2020, Lokken et al. (57), em coorte retrospectiva multicêntrica envolvendo 35 hospitais do estado de Washington, demonstraram que, dentre 240 gestantes positivas para COVID-19, 24 (10%) necessitaram de internação hospitalar e 3 (1,3%) foram a óbito. Das pacientes hospitalizadas, 8/24 foram admitidas em UTI (3,3% da população do estudo) e, quando comparadas à população adulta não-gestante do estado de Washington, a taxa de hospitalização entre as gestantes foi 3,5 vezes maior (RR 3,5; IC 95% 2,3 – 5,3). Além disso, 19/24 (79,1%) necessitaram de suporte ventilatório, das quais 4/24 (16,7%) com indicação de intubação.

Na revisão sistemática e metanálise de Allotey et al. (61), que incluiu 192 artigos, os autores identificaram que gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentaram chances maiores de admissão em UTI (OR 2,13; IC 95% 1,53 – 2,95; I^2=71,2%), de ventilação invasiva (OR 2,59; IC 95% 2,28 – 2,94; I^2=0%) e de necessitar de terapia com ECMO (OR 2,02; IC 95% 1,22 – 3,34; I^2=0%), quando comparada às mulheres não-gestantes em idade reprodutiva com COVID-19. Os autores também demonstraram que, quando comparadas às gestantes não infectadas pelo SARS-CoV-2, as gestantes com COVID-19 apresentaram chances maiores de óbito (OR 2,85; IC 95% 1,08 – 7,52; I^2=0%), de admissão em UTI (OR 18,58; IC 95% 6,53 – 45, 82; I^2=0%) e de prematuridade (OR 1,47; IC 95% 1,14 – 1,91; I^2=18,6%).

Em coorte prospectiva que incluiu 145 gestantes e puérperas internadas por COVID-19, Baptista et al. (54) encontraram como fatores de risco para a necessidade de suporte ventilatório o índice de massa corpóreo acima de 30 kg/m² (RR 1,86; IC 95% 1,10 – 3,21), o tabagismo (RR 1,57; IC 95% 1,16 – 2,12) e a hipertensão arterial (RR 1,46; IC 95% 1,09 – 1,95). As pacientes que internaram pela COVID-19

apresentaram risco 8,24 vezes maior (IC 95% 2,80 – 24,29) de necessitar de suporte ventilatório quando comparadas às mulheres que internaram para parto ou aborto. No momento da admissão hospitalar, os fatores associados à necessidade de oxigênio suplementar foram frequência respiratória igual ou maior que 24 irpm (RR 2,55; IC 95% 1,82 – 3,56), saturação periférica de oxigênio inferior a 95% (RR 1,68; IC 95% 1,27 – 2,20), opacidade em vidro fosco superior a 50% à tomografia computadorizada de pulmão (RR 5,33; IC 95% 1,92 – 14,79). Em relação aos sintomas da COVID-19, anosmia (RR 0,68; IC 95% 0,49 – 0,94) e coriza (RR 0,69; IC 95% 0,49 – 0,99) estiveram associados a menor necessidade por oxigênio suplementar.

Assim como demonstrado para a população geral, a disparidade socioeconômica também se fez presente nas taxas e na gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 na população obstétrica, com a etnia não branca sendo a mais afetada (44,51,53,63–65).

Menezes et al. (51) demonstraram que, entre gestantes e puérperas brasileiras com formas graves de COVID-19, a etnia negra aumentou a chance de desfecho adverso (representado por óbito, admissão em UTI ou necessidade de suporte ventilatório) em 1,6 vezes (OR 1,61; IC 95% 1,06 – 2,44; p=0,025). Os autores demonstraram que mulheres negras brasileiras têm maior risco de morte e de internação hospitalar em piores condições clínicas, além de enfrentarem barreiras mais difíceis de acesso à terapia intensiva.

Além da questão étnica, Menezes et al. (51) também demonstraram que residir em área periurbana aumentou em 3 vezes a chance dos eventos adversos pela COVID-19 (OR 3,57 IC 95% 1,15 – 11,03; p=0,026). Sabe-se que moradores de áreas vulneráveis, como a periurbana, têm maiores chances de serem diagnosticados ou de morrer pela COVID-19 (51,66).

Em estudo ecológico que analisou dados socioeconômicos e de mortalidade materna nos 5.570 municípios brasileiros, no período de março de 2020 a junho de 2021, Siqueira et al. (65) identificaram 13.858 casos de COVID-19 em gestantes e 1.396 mortes maternas. Os autores verificaram que as taxas de morte materna pela COVID-19 variaram amplamente entre os municípios brasileiros, com aglomerados espaciais bem definidos, em sua maioria localizados na zona rural. Dessa forma, as cidades que possuíam menores recursos em saúde e maiores disparidades socioeconômicas e de infraestrutura apresentaram as maiores taxas de incidência e de mortalidade pela COVID-19 na população obstétrica.

Scheler et al. (67), ao avaliar taxas de óbito em 2020 devido à SRAG na população obstétrica (gestantes e puérperas) em comparação às mulheres em idade reprodutiva, identificaram maior proporção de óbitos entre as mulheres de etnia negra (13,6%) quando comparadas àquelas de etnia branca (6,7%), às quais apresentaram chance menor de óbito (OR 0,70; IC 95% 0,54 – 0,91; p=0,005) quando comparada às de etnia negra (OR 1,64; IC 95% 1,08 – 2,43; p=0,017). Na avaliação pelos Estados brasileiros e Distrito Federal, os autores identificaram que as taxas estimadas diminuíram da região norte para a sul e do interior para o litoral do país. Entretanto, a distribuição não foi uniforme dada as disparidades de infraestrutura e de recursos em saúde encontradas no Brasil.

3.2.2 Mortalidade materna

No primeiro relato sobre morte materna por COVID-19 no Brasil, no início da pandemia, Takemoto et al. (68) encontraram 20 casos em um período de 45 dias (26 de fevereiro a 7 de maio de 2020), enquanto que durante a pandemia pelo H1N1 em 2009, o Ministério da Saúde do país, oficialmente, relatou 49 casos de óbitos maternos relacionados à influenza em um período de 12 meses. A título de comparação, na mesma época reportada por Takemoto et al. (68), o México teve 2 mortes e o Irã, 7 mortes maternas (69).

Knobel et al. (70), em coorte retrospectiva com objetivo de identificar fatores de risco associados à mortalidade pela COVID-19 de mulheres brasileiras em idade reprodutiva (divididas de acordo com o status gestacional em não-obstétricas, gestantes e puérperas), encontraram 3.129/24.805 (12,6%) óbitos, sendo 271 óbitos maternos. O pós-parto associou-se ao maior risco de morte, de admissão em UTI e de necessidade de ventilação mecânica, quando comparado aos grupos gestantes e não-obstétricas, porém, não se associou à maior chance de morrer sem ter recebido cuidados de terapia intensiva. O risco de morrer sem ter recebido tais cuidados ou ventilação mecânica foi maior entre as mulheres não-obstétricas. Na análise multivariada, o puerpério aumentou significativamente a chance de morte (OR 1,89; IC 95% 1,53 – 2,35), enquanto a gestação reduziu tal risco (OR 0,62; IC 95% 0,52 – 0,74).

Ao comparar as duas ondas da COVID-19 no Brasil quanto a dados clínicos e epidemiológicos referentes a três populações distintas de análises (materna (incluindo

gestantes e puérperas), mulheres e homens), Gonçalves et al. (71) demonstraram que a população materna apresentou maior risco de morte por COVID-19 na segunda onda (OR 2,6; IC 95% 2,28 – 2,97). Embora esse mesmo risco tenha aumentado para as três populações avaliadas quando os dois períodos foram comparados, o aumento do risco de óbito foi, pelo menos, três vezes maior entre a população materna quando comparada a mulheres e homens. Além disso, a população materna também apresentou maior chance de necessitar de admissão em UTI (OR 1,6; IC 95% 1,45 – 1,77) e de intubação (OR 2,02; IC 95% 1,78 – 2,30) quando comparada às demais populações avaliadas.

Ainda exemplificando as maiores mortalidades por COVID-19 na população obstétrica, Menezes et al. (51), em coorte retrospectiva que incluiu 2.475 gestantes e puérperas brasileiras com formas graves da infecção pelo SARS-CoV-2, demonstraram que 23,8% da população analisada apresentou desfechos adversos, avaliados como desfecho composto (óbito, admissão em UTI ou necessidade de ventilação mecânica), e 8,2% evoluiu a óbito. Dentre as que faleceram, 5,9% não foram hospitalizadas, 39,7% não foram admitidas em UTI, 42,6% não receberam suporte ventilatório invasivo e 25,5% não tiveram acesso ao suporte ventilatório. Dos fatores de risco associados a estes desfechos, os autores encontraram o período pós-parto, idade acima de 35 anos, etnia negra, morar a mais de 100km do hospital de notificação do caso, dentre outros.

Em estudo transversal que avaliou dados clínicos de 978 gestantes e puérperas brasileiras hospitalizadas por formas graves de COVID-19, Takemoto et al. (52) identificaram 124 óbitos maternos (12,7%), dentre as quais 58,9% foram admitidas em UTI, 53,2% necessitaram de intubação e 29,0% não tiveram acesso a suporte ventilatório. No modelo preditor para mortalidade materna, os autores identificaram como fatores de risco para óbito o puerpério (OR 2,48; IC 95% 1,65 – 3,72), a obesidade (OR 2,31; IC 95% 1,10 – 4,48) e a doença cardíaca (OR 1,74; IC 95% 1,02 – 2,94), enquanto a etnia branca mostrou-se fator de proteção para o desfecho (OR 0,58; IC 95% 0,35 – 0,99).

Em estudo transversal, com objetivo de avaliar taxas de óbito em 2020 devido à SRAG na população obstétrica (gestantes e puérperas) em comparação às mulheres em idade reprodutiva, Scheler et al. (67) reportaram taxas de 7,8% na população obstétrica e de 13,6% na população não obstétrica para SRAG por COVID-19 e de 2,4% e 7,5% para SRAG por outras etiologias, respectivamente. Para a população

obstétrica, as mortes ocorreram predominantemente no 3º trimestre e no puerpério, com as gestantes apresentando risco menor de óbito quando comparadas às puérperas (OR 0,34; IC 95% 0,27 – 0,43; p<0,001).

Quando considerada a etiologia da SRAG, os autores demonstraram que, para a população obstétrica, a chance de óbito por SRAG por COVID-19 foi 3,4 vezes maior quando comparada à SRAG por outras etiologias (OR 3,43; IC 95% 2,83 – 4,17). Além disso, para os casos sem qualquer comorbidade, o risco de óbito por SRAG por COVID-19 elevou-se para 6,76 vezes (OR 6,76; IC 95% 6,41 – 7,52). Quando considerado o grupo não obstétrico, o risco de óbito por COVID-19 foi quase duas vezes maior quando comparada à SRAG por outras etiologias (OR 1,97; IC 95% 1,88 – 2,07), tornando-se ainda maior quando da presença de pelo menos uma comorbidade (OR 6,94; IC 95% 6,41 – 7,52). Scheler et al. (67) ainda determinaram taxa de mortalidade materna, atribuída à COVID-19, estimada para 2020 de 13,6 por 100.000 nascidos vivos.

Tais dados reforçam ainda mais o quanto a morte materna, especialmente no Brasil, acomete com maior frequência os grupos vulneráveis e está atrelada a barreiras de acesso a cuidados em saúde adequados e específicos para essa população (5,53,64,67).

3.3 Vacinas e o efeito protetor para COVID-19

3.3.1 Papel imunológico

Até que as vacinas para COVID-19 pudessem ser desenvolvidas e tivessem sua eficácia e segurança obtidas a partir dos ensaios clínicos randomizados, buscou-se na literatura alternativas que pudessem garantir reforço imunológico no combate à infecção pelo SARS-CoV-2. Embora as vacinas sejam desenvolvidas tendo como alvo patógenos específicos, sabe-se que a imunidade resultante pode impactar na proteção a outros agentes etiológicos, denominado efeito heterólogo da vacinação (72,73).

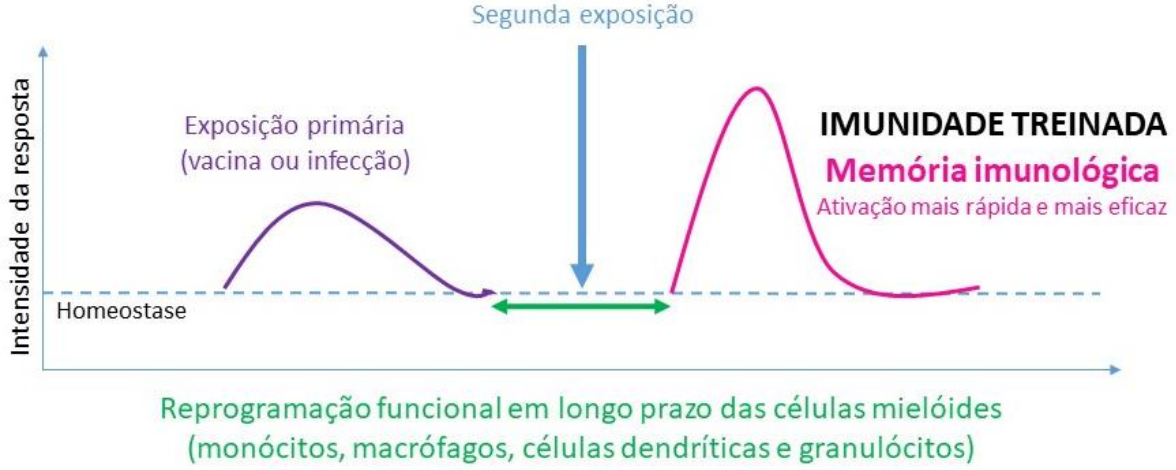
Dessa forma, verificou-se em alguns estudos observacionais que a imunidade treinada induzida por algumas vacinas, como a da influenza, poderia oferecer certo fator protetor para a COVID-19 (72,74,75), reduzindo tanto a positividade para o novo coronavírus quanto à gravidade da doença. Esses possíveis mecanismos

imunológicos envolvidos referem-se tanto à ativação da imunidade inata (denominada “imunidade treinada”) quanto à ativação da imunidade adaptativa do sistema imune (74–77).

A imunidade adaptativa relaciona-se à ação de linfócitos T. No caso da resposta heteróloga à vacina, é recrutado um clone extra (diferente) de células T, denominadas células T adjacentes, não relevantes, e com especificidade diferente. Na resposta imune adaptativa clássica do linfócito T ao antígeno ou adjuvante da vacina, ocorre liberação de citocinas, como a interleucina 2 (IL-2), as quais ativam o clone de células T adjacentes que atuam na imunidade a outros patógenos (72–75,78). Além disso, os linfócitos T que atuam na resposta adaptativa clássica também podem reagir, de forma cruzada, com antígenos virais que apresentam certo grau de similaridade de aminoácidos (teoria da reatividade cruzada) (72,73,75,79).

Por outro lado, a imunidade inata tem papel de extrema importância nessa resposta heteróloga à vacinação. Após a exposição primária (infecção ou vacinação), ocorre reprogramação funcional em longo prazo das células mielóides (monócitos, macrófagos, células dendríticas e granulócitos) a nível epigenético e de imunometabolismo, criando certa “memória imunológica” dessas células representantes da imunidade inata. Dessa forma, em uma segunda exposição, independente de qual foi o gatilho inicial que estimulou a resposta inata, essa “memória imunológica” das células mielóides é ativada mais rapidamente e de forma mais eficaz e amplificada para o combate à infecção, a qual denomina-se “imunidade treinada” (Figura 1) (72,73,76–78).

Figura 1 – Representação esquemática do papel da imunidade inata na imunidade treinada



A “imunidade treinada” (do inglês *Trained Immunity*) pode ser definida como uma resposta imunológica amplificada, secundária à infecção prévia, que pode ser deflagrada pelo mesmo microrganismo que a gerou inicialmente ou por qualquer outro agente patológico ou até mesmo por vacinação (proteção cruzada). Tal classificação não se encaixa na clássica divisão imunológica das imunidades inata (induzida apenas secundariamente em hospedeiros que já apresentaram a infecção previamente) e adaptativa (especificidade imunológica pelas células T e B). Entretanto, assim como o sistema imune inato, a “imunidade treinada” tem por objetivo promover resposta rápida e efetiva contra patógenos, a fim de garantir a sobrevivência do hospedeiro (76,77).

Dentre as características da “imunidade treinada”, podemos citar (76–78):

a) Induzida após infecção primária ou vacinação e confere proteção contra infecção secundária por meio de mecanismos independentes das respostas adaptativas das células T e B;
b) Aumenta a resistência do hospedeiro à reinfecção, mas é menos específica do que a imunidade adaptativa. Pode conferir proteção cruzada para outras infecções;
c) Os mecanismos relacionados à ativação aumentada de imunidade treinada envolvem células NK (do inglês, *natural killers*) e macrófagos, melhor reconhecimento de patógenos e resposta inflamatória protetora aumentada;
d) Favorece a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α) e interleucinas 6 e 1β, pelas células do sistema imune inato.

Entretanto, as teorias envolvidas nas imunidades inata, treinada e adaptativa entre vacina influenza e infecção pelo SARS-CoV-2 ainda apresentam resultados controversos (74). Além disso, não se sabe ao certo qual a duração exata desse efeito heterólogo da vacinação, que pode ser de até cinco anos (72,77,78).

3.3.2 Vacina influenza e o efeito protetor para COVID-19 – população geral e obstétrica

A vacina contra influenza pode ser considerada um exemplo de vacinação convencional com efeito associado na “imunidade treinada”, conferindo ampla proteção imunológica por mecanismos não específicos (78). No contexto da pandemia

pelo SARS-CoV-2, tal efeito passou a ser de grande valia enquanto vacinas específicas para o novo coronavírus ainda não estavam disponíveis.

Os resultados do efeito heterólogo da vacina influenza ainda são controversos para a população geral, uma vez que alguns estudos não identificaram associação entre efeito protetor da vacina influenza e COVID-19 (22–25), embora a maioria dos trabalhos tenha identificado associação entre tal vacinação e a menor probabilidade de infecção pelo SARS-CoV-2, bem como para doença grave e mortalidade (Tabelas 1 e 2) (13–21,80–84). Vale ressaltar que tal controvérsia, sobretudo no que diz respeito à associação vacina influenza e mortalidade pela COVID-19, não se aplica às gestantes e puérperas uma vez que não dispomos na literatura de estudos que avaliam tal desfecho para a população obstétrica.

Entre os autores que identificaram esta associação, Amato et al. (16), em estudo ecológico envolvendo a população italiana acima de 65 anos em 21 províncias italianas, identificaram que, na análise univariada, a cobertura vacinal para influenza apresentou correlação negativa com todos os desfechos avaliados (Beta -134 a -0,61; p<0,001). Na análise multivariada, tal cobertura vacinal correlacionou-se de forma independente com a soroprevalência para SARS-CoV-2 (Beta (IC 95%) = -130 (-198, -62); p=0,001), a internação por COVID-19 sintomático (Beta (IC 95%) = -4,16 (-6,27, -2,05); p=0,001), a admissão em UTI (Beta (IC 95%) = -0,58 (-1,05, -0,12); p=0,017) e ao número de óbitos relacionados à COVID-19 (Beta (IC 95%) = -3,29 (-5,66, -0,93); p=0,010). Os autores concluíram que a vacinação para influenza na população italiana acima de 65 anos está associada à menor propagação e a manifestações mais leves da doença.

Em estudo retrospectivo envolvendo a população brasileira hospitalizada por SRAG por COVID-19, Fink et al. (17) demonstraram que, entre os indivíduos que receberam vacinação para influenza, houve redução de, aproximadamente, 7% na chance de admissão em UTI (IC 95% 0,87 – 0,98), 17% na chance de necessitar de suporte ventilatório invasivo (IC 95% 0,77 – 0,88) e 16% na chance de óbito (IC 95% 0,78 – 0,90), em comparação àqueles não vacinados. A taxa de vacinação na amostra analisada foi de 31,2%.

Wilcox et al. (18), em coorte retrospectiva envolvendo 6.921 participantes com COVID-19, entre os quais 38% (2.613) foram vacinados para influenza antes do diagnóstico de COVID-19, demonstraram que a vacinação contra influenza se associou à redução de 15% nas chances de hospitalização ou mortalidade por todas

as causas (ORa = 0,85, IC 95% 0,75 – 0,97; p=0,02) e de 24% nas chances de mortalidade por todas as causas (ORa = 0,76, IC 95% 0,64 – 0,90; p=0,001).

Em revisão sistemática e metanálise de 16 estudos observacionais (290.327 pacientes), Wang et al. (85) se propuseram a verificar a associação entre vacinação para influenza e 1) positividade para SARS-CoV-2 e 2) desfechos clínicos (hospitalização, admissão em UTI e mortalidade) entre os infectados. Os autores identificaram que a vacina influenza esteve associada a menor risco para infecção pelo SARS-CoV-2 (OR = 0,86; IC 95% 0,81 – 0,91), embora não tenham encontrado diferença significativa para os desfechos clínicos (admissão em UTI: ORa = 0,63; IC 95% 0,22 – 1,81 I^2 = 68.2; hospitalização: ORa = 0,74; IC 95% 0,51 – 1,06 I^2 = 87,6 e mortalidade: ORa = 0,89; IC 95% 0,73 – 1,09 I^2 = 82,5).

De todos os artigos analisados, apenas um avaliou gestantes. de La Cruz Conti et al. (22), em coorte prospectiva multicêntrica (78 hospitais espanhóis) envolvendo 1.150 gestantes positivas para SARS-CoV-2, com objetivo de encontrar possível associação entre *status* vacinal (influenza e dTpa (vacina para difteria, tétano e coqueluche acelular)) e apresentação clínica e gravidade (pneumonia, internação em UTI, necessidade de IOT ou choque séptico) de sintomas da COVID-19, verificaram que, na amostra avaliada, não houve associação entre o *status* vacinal das pacientes na gravidez atual (sem vacinação, apenas influenza, apenas dTpa e vacinação dupla) e os desfechos primários avaliados (p=0,051 e p=0,433, respectivamente). No entanto, os autores não avaliaram taxas de óbito entre gestantes vacinadas e não vacinadas.

Tabela 1 – Estudos sobre a associação entre vacina contra influenza e infecção por COVID-19

Autor /ano	Tipo de estudo	Nº de participantes	Classificação da COVID-19	Taxa de vacinação	Infecção OR (IC 95%) ou valor de p	Associação vacina influenza x INFECÇÃO COVID-19?
Jehi et al. 2020 (15)	Coorte prospectiva	2.295	290 (12,6%) teste positivo	8,4%	NM	Sim
Martínez-Baz et al., 2020 (23)	Coorte prospectiva	11.201	Diagnóstico laboratorial	NM	ORa 1,09; IC 95% 0,91 - 1,31	Não
Green et al. 2020 (80)	Coorte retrospectiva	22.563	Diagnóstico laboratorial	25,64%	OR 0,76; IC 95% 0,61 - 0,97; p=0,004	Sim
Noale et al., 2020 (82)	Estudo transversal	198.828	Diagnóstico laboratorial	16% a 53%	OR 0,85; IC 95% 0,74 - 0,98; p=0,02	Sim
Belingheri et al., 2020 (24)	Estudo transversal	3.520	Diagnóstico laboratorial	32%	OR 0,92; IC 95% 0,60 - 1,42	Não
Pawlowski et al., 2021 (84)	Coorte retrospectiva	137.037	Diagnóstico laboratorial	NM	RR 0,85; IC 95% 0,75 - 0,96; p=0,03	Sim
Huang et al., 2021 (81)	Estudo transversal	55.667.977	Grave Não grave	23,4%	(ORa 0,76; IC 95% 0,75 - 0,77)	Sim
de La Cruz Conti et al., 2021 (22)*	Coorte prospectiva multicêntrica (78 hospitais espanhóis)	1.150	Assintomático Sintomático	38%	p=0,051	Não
Domnich et al., 2022 (74)	Coorte retrospectiva	2.561	Diagnóstico laboratorial	35,6%	npHR 0,37; IC 95% 0,22 - 0,62; p<0,001	Sim

COVID-19 – *Coronavirus disease*; IC – intervalo de confiança; NM – não mencionado; Nº - número; npHR = non-proportional hazard ratio; OR – *odds ratio*; ORa – *odds ratio* ajustado; p – probabilidade; RR – risco relativo; % - porcentagem; < - menor que
*- único estudo que avaliou gestantes

Tabela 2 – Estudos sobre a associação entre vacina contra influenza e mortalidade por COVID-19 – continua

Autor /ano	Tipo de estudo	Nº de participantes	Classificação da COVID-19	Taxa de vacinação	Desfecho (cura / óbito)	Associação vacina influenza x MORTALIDADE COVID-19?
Amato et al., 2020 (16)	Ecológico	21 províncias italianas[#]	Soroprevalência Hospitalizado com sintomas Admissão em UTI Óbito	37% a 67%	Óbito: Beta (IC 95%): -3,29 (-5,66, -0,93); p=0,010	Sim
Fink et al. 2020 (17)	Observacional, retrospectivo	53.752	Hospitalizados por SRAG (79,8% teste positivo para SARS-CoV-2)	31,2%	Óbito – 46,5%	Sim
Marín-Hernández et al., 2020 (83)	Coorte retrospectiva	21	NM	NM	Óbito – correlação negativa moderada a forte (r = -0,5874; p=0,0051)	Sim
Wilcox et al., 2021 (18)	Coorte retrospectiva	6.921	774 (11,2%) – diagnóstico laboratorial 6147 (88,8%) – diagnóstico clínico	38%	Óbito Vacinados: 14,2% (372) Não-vacinados: 12,8% (553)	Sim
Candelli et al., 2021 (19)	Coorte retrospectiva	602	Diagnóstico laboratorial	24,9%	Óbitos – vacinados: 18,2% (OR 0,20; IC 95% 0,082 – 0,510; p=0,001)	Sim
Zanettini et al., 2021 (13)	Estudo ecológico	2.034	Diagnóstico laboratorial	45%	Para cada aumento 10% cobertura vacinal para influenza, tem-se redução de 28% taxas de óbito	Sim

continua

COVID-19 – *Coronavirus disease*; IC – intervalo de confiança; NM – não mencionado; Nº - número; OR – *odds ratio*; p – probabilidade; r – coeficiente de correlação de Pearson; SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2*; SRAG – síndrome respiratória aguda grave; UTI – unidade de terapia intensiva; % - porcentagem

[#] - número absoluto não informado

Tabela 2 – Estudos sobre a associação entre vacina contra influenza e mortalidade por COVID-19 – conclusão

Autor /ano	Tipo de estudo	Nº de participantes	Classificação da COVID-19	Taxa de vacinação	Desfecho (cura / óbito)	Associação vacina influenza x MORTALIDADE COVID-19?
Pedote et al. 2021 (25)	Coorte retrospectiva	662	Diagnóstico laboratorial	28,7%	Sem associação com taxa de óbito	Não
Wang et al. 2021 (85)	Revisão sistemática e metanálise	16 estudos observacionais – 290.327	NM	NM	Sem associação com taxa de óbito	Não
Conlon et al., 2021 (14)	Coorte retrospectiva	27.201	Diagnóstico laboratorial	47,8%	Sem associação com taxa de óbito	Não
Su et al., 2022 (21)	Revisão sistemática e metanálise	23 artigos (1.037.445)	NM	NM	Sem associação com taxa de óbito (RR = 0,83; IC 95% 0,68 – 1,01; I² = 90,3%)	Não
Stańczak-Mrozek et al., 2022 (20)	Coorte retrospectiva	116.277	Diagnóstico laboratorial	9,36%	↓ taxa de óbito em > 60 anos	Sim

COVID-19 – *Coronavirus disease*; IC – intervalo de confiança; NM – não mencionado; Nº - número; RR – risco relativo; % - porcentagem; ↓ - redução; > - maior que; I² - percentual de heterogeneidade

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

O presente trabalho trata-se de estudo de coorte retrospectiva cujas informações foram obtidas a partir das estatísticas da base de dados do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-Gripe).

A busca dos dados e seleção dos casos a serem avaliados limitaram-se do primeiro caso de COVID-19 notificado no Brasil, em 16 de fevereiro de 2020 (semana epidemiológica 8 de 2020) até 1 de maio de 2021 (semana epidemiológica 17 de 2021), uma vez que a vacinação para COVID-19 em gestantes teve início em 02 de maio de 2021. Os conjuntos de dados foram obtidos em 10 de agosto de 2021, no site https://opendatasus.saude.gov.br/dataset. O primeiro período (8ª a 53ª semana epidemiológica de 2020) e o segundo período (1ª a 17ª semana epidemiológica de 2021) de conjuntos de dados podem ser obtidos nos seguintes endereços eletrônicos, respectivamente:

a) https://drive.google.com/file/d/1aC3iRnIM6EQYmh97VbdhUE-ZrIGbDEYO/view?usp=sharing;
b) https://drive.google.com/file/d/12LpOfYMzFwVNFVRmJSE6X1Nmu2x4iNpP / view? Usp = sharing.

Foram analisados dados epidemiológicos e clínicos de gestantes e puérperas hospitalizadas com diagnóstico de SRAG por SARS-CoV-2, sem infecção concomitante pelo vírus influenza, que foram ou não submetidas à imunização contra influenza antes do início dos sintomas de COVID-19, e que foram avaliadas quanto aos seguintes desfechos primários: admissão em UTI, necessidade de suporte ventilatório invasivo (intubação) e óbito.

Considerando o caráter retrospectivo do estudo, além do fato da ficha para notificação dos dados do SIVEP-GRIPE ser de domínio público e não permitir identificação individual, de acordo com a legislação brasileira, não foi necessário consentimento informado prévio ou aprovação por Comitê de Ética institucional (86).

4.1.1 Seleção das pacientes

Foram selecionadas, para a presente pesquisa, gestantes e puérperas que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

a) Gestantes e puérperas em idade reprodutiva (10 a 55 anos);
b) Diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por exame de RT-PCR a partir de amostras colhidas do trato respiratório superior ou por teste para pesquisa de antígenos virais;
c) Resultado negativo para exames de RT-PCR a partir de amostras colhidas do trato respiratório superior ou teste para pesquisa de antígenos virais para influenza;
d) Desfecho final (óbito ou cura) preenchido corretamente na ficha SIVEP-Gripe;
e) Disponibilidade de informação sobre imunização contra influenza e, em caso afirmativo, imunização ocorrida antes da data de início de sintomas para COVID-19.

4.2 Método

4.2.1 Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe

O SIVEP-Gripe é um banco de dados de vigilância nacional, criado em 2000 pelo Ministério da Saúde (MS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), para monitorar infecções respiratórias agudas graves e dados sobre a circulação de vírus e infecções respiratórias no Brasil.

Os casos de gripe devem ser notificados para indivíduos com febre e tosse e/ou dor de garganta em unidades de vigilância sentinela. Em 2009, com a pandemia de Influenza A (H1N1)pdm09, foi adotada vigilância rigorosa dos casos de SRAG, com notificação compulsória de todos os casos de SRAG, definido mediante a presença de febre, tosse e dispneia. Desde 2010, apenas os casos de SRAG hospitalizados devem ser notificados, tanto em hospitais públicos quanto privados, bem como os casos de óbitos por SRAG, independentemente de internação. Uma vez que a vigilância de infecções virais, para fins de saúde pública, tem características

dinâmicas, atualizações frequentes são feitas nas diretrizes de notificação. No momento da pandemia de COVID-19, a orientação vigente determina que os casos de SRAG devem ser notificados na presença de, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: febre, calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, alterações do olfato ou paladar MAIS dispneia ou pressão torácica ou saturação menor que 95% ou coloração azul dos lábios ou rosto. Somente casos de SRAG hospitalizados ou morte relacionada a SRAG devem ser notificados.

A notificação dos casos é compulsória e ocorre mediante preenchimento de ficha padronizada (Anexo A), que contém dados demográficos, clínicos e epidemiológicos, bem como resultados de exames laboratoriais e etiológicos. Também há informações sobre internação e progressão da doença (recuperação ou óbito). O banco de dados permite acesso público gratuito pelos seguintes endereços eletrônicos:

a) https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020;
b) https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd- srag-2021.

4.3 Análise estatística

4.3.1 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi por conveniência e incluiu todas as gestantes e puérperas que preencheram os critérios de inclusão propostos pelo estudo, dentro do intervalo de tempo preconizado (16/02/2020 a 01/05/2021).

4.3.2 Variáveis de estudo

Para análise estatística dos dados, as pacientes selecionadas para estudo foram divididas em dois grupos, de acordo com o *status* vacinal para influenza:

a) Grupo VACINADO – gestantes e puérperas que receberam vacina contra influenza antes do início dos sintomas de COVID-19;
b) Grupo NÃO VACINADO – gestantes e puérperas que não receberam vacina contra influenza antes do início dos sintomas de COVID-19.

As gestantes e puérperas, segundo o desfecho principal, foram avaliadas com relação a fatores sociodemográficos e clínicos, a saber:

Variáveis Sociodemográficas:

a) Idade (anos);
b) Etnia (branca, não branca);
c) Comorbidades (sim, não):
   - Cardíaca;
   - Diabetes *mellitus*;
   - Hematológica;
   - Obesidade;
   - Asma;
   - Hepática;
   - Neurológica;
   - Outras doenças respiratórias;
   - Imunossupressão;
   - Renal;
d) Anos de estudos (até 9 anos, de 9 a 12 anos, acima de 12 anos);
e) Área de residência (urbana, periurbana, rural).

Variáveis Clínicas:

a) Sintomas de COVID-19 (sim, não):
   - Febre;
   - Tosse;
   - Odinofagia;
   - Algum sintoma respiratório (incluindo dispneia e/ou desconforto respiratório e/ou dessaturação)
   - Dispneia;
   - Desconforto respiratório;
   - Dessaturação;
   - Diarreia;
   - Vômito;
   - Dor abdominal;
   - Fadiga;
   - Anosmia;
   - Perda de paladar;
   - Qualquer sintoma;

b) Admissão em Unidade de Terapia Intensiva (sim, não);
c) Duração da internação em Unidade de Terapia Intensiva (dias);
d) Necessidade de intubação (sim, não);
e) Desfecho final (cura, óbito).

4.3.3 Análise descritiva

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software estatístico livre R (*R Foundation for Statistical Computing Platform*), versão 4.0.3 (87) e o *Propensity Score Matching* (PSM), com o pacote R Match It (88).

Apenas as respostas válidas para cada variável foram consideradas e a porcentagem de dados faltantes depende da variável em questão. Os números válidos de casos de cada variável foram informados nas tabelas.

Para análise dos dados encontrados e caracterização da amostra estudada, as variáveis categóricas foram expressas em medidas de frequências absoluta e relativa (%), enquanto as variáveis contínuas foram descritas em termos de média e desvio-padrão (dp).

4.3.4 Análise comparativa

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, conforme mais apropriado. *Odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram considerados como medida de associação. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student e o tamanho do efeito das diferenças entre os grupos foi avaliado pela medida de d-Cohen (89).

Foram considerados estatisticamente significativos testes com $p<0,05$.

O *Propensity Score Matching* (PSM) foi usado para estimar e avaliar os pesos de balanceamento das observações, com intuito de balancear os grupos VACINADO e NÃO VACINADO em relação às variáveis de confusão. O escore de propensão é estimado por meio de regressão logística e o pareamento 1:1 foi feito considerando o pareamento do vizinho mais próximo. (90) O Efeito Médio do Tratamento para os Tratados (do inglês, *Average Treatment Effect for the Treated* (ATT)) foi estimado para o efeito do grupo vacinado e as variáveis de controle consideradas foram etnia branca, escolaridade e asma, selecionadas já com base nos resultados.

4.3.5 Número necessário para tratar

O Número Necessário a Tratar (NNT) foi calculado para os desfechos admissão em UTI, intubação e óbito, pela seguinte fórmula:

Figura 2 – Cálculo do Número Necessário para Tratar

$$\text{NNT} = \frac{1}{(p_c)-(p_t)} \; x \; 100$$

p_c – probabilidade do desfecho no grupo controle; p_t – probabilidade de desfecho no grupo intervenção

Para efeito de comparação monetária, com base no NNT encontrado e à partir dos valores de custo da vacina contra influenza disponibilizado no painel de preços de materiais do Ministério da Economia (R$ 16,00 – acesso em 1 de outubro de 2021) (91), e do valor da diária em UTI COVID-19 para o Sistema Único de Saúde (SUS), disponibilizado na Portaria nº 237, de 18 de Março de 2020 – Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, para atendimento exclusivo de pacientes com diagnóstico clínico de COVID-19, da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (R$ 1.600,00 – acesso em 1 de Outubro de 2021) (92), avaliamos qual seria o gasto com vacinas contra influenza para evitar cada um dos desfechos primários avaliados.

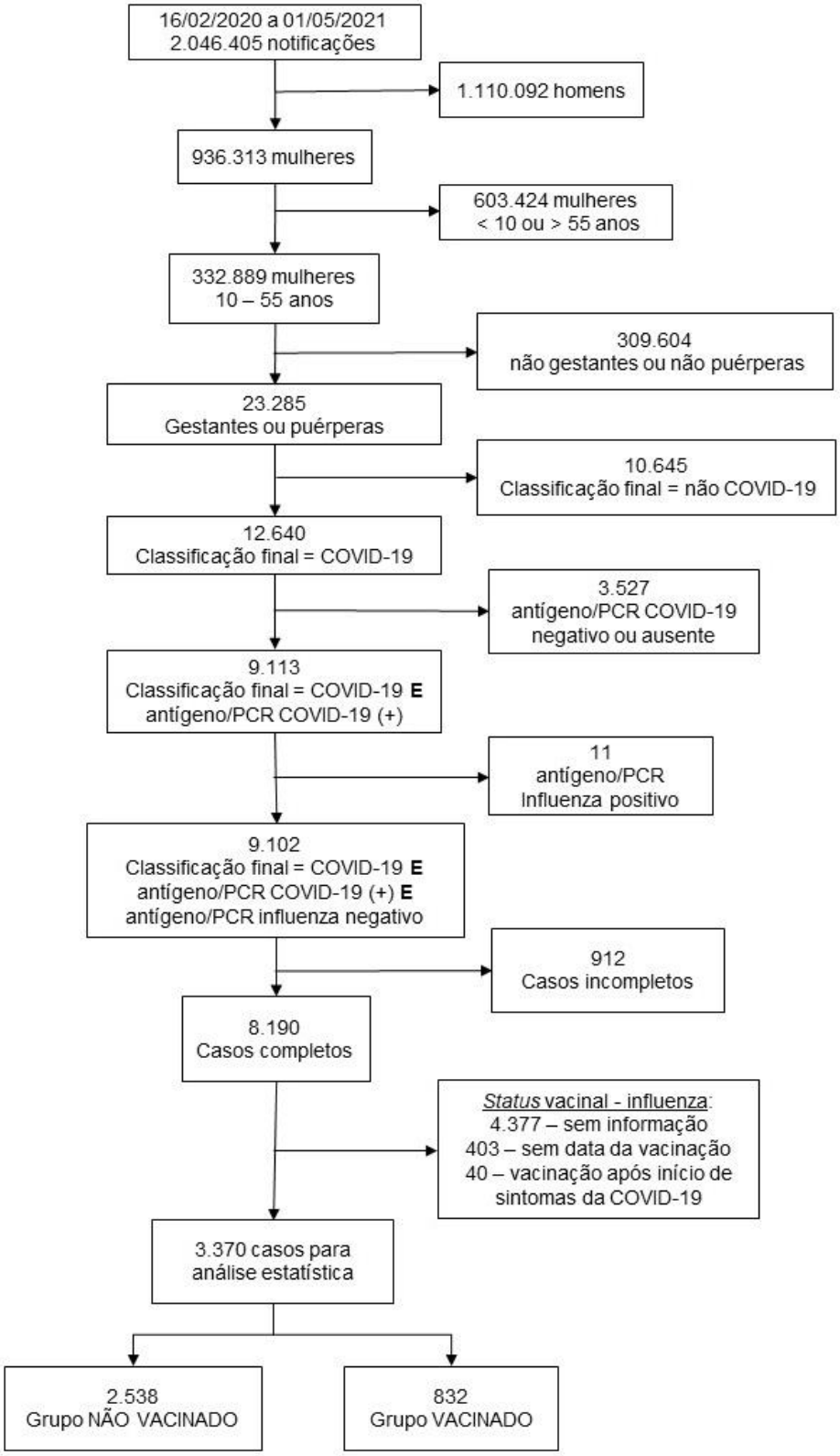
5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Composição da amostra

Durante o período do estudo e de acordo com os critérios de inclusão propostos, foram selecionadas 3.370 mulheres (Figura 2), divididas em dois grupos, de acordo com a situação vacinal contra influenza: grupo VACINADO (N = 832; 24,7%) e grupo NÃO VACINADO (N = 2.538; 75,3%).

Figura 3 – Fluxograma representando o número final de pacientes avaliadas no estudo



COVID-19 – *Coronavirus Disease* 2019; PCR – *polymerase chain reaction*; < - menor que; > - maior que; (+) - positivo

5.2 Análise estatística univariada

Para análise comparativa dos dados, as pacientes foram divididas em dois grupos, de acordo com a situação vacinal contra influenza: grupo VACINADO (N = 832; 24,7%) e grupo NÃO VACINADO (N = 2.538; 75,3%).

5.2.1 Características gerais da população

Conforme demonstrado na Tabela 3, as mulheres no grupo VACINADO eram mais jovens do que aquelas do grupo NÃO VACINADO, com diferença estatística entre os grupos (p=0,023). Embora a diferença entre os grupos tenha apresentado significância estatística em relação à idade, o tamanho do efeito foi muito pequeno, conforme evidenciado pelo coeficiente d-Cohen (d=0,009 (IC 95% 0,01 - 0,017)). Em relação à etnia, autodeclaração de etnia branca aumentou a chance de receber vacina contra influenza em 1,32 vezes (OR 1,32; IC 95% 1,12 – 1,55; p=0,001).

Com relação às comorbidades, a asma foi a única doença que apresentou diferença estatística entre os grupos, mais frequente entre as mulheres do grupo VACINADO em relação ao grupo NÃO VACINADO (12,2% vs. 7,3%; p=0,004), com razão de chance de 1,77 (IC 95% 1,20 - 2,59).

Em ambos os grupos, o início dos sintomas da COVID-19 ocorreu ainda na gravidez, com maior frequência no terceiro trimestre (54,9% vs. 46,5%; p <0,001). Além disso, houve menos gestantes no primeiro e segundo trimestres no grupo VACINADO do que no grupo NÃO VACINADO (26,7% vs. 31,5%; p <0,001).

Considerando os níveis de escolaridade, ter até nove anos de estudo foi menos frequente entre as mulheres do grupo VACINADO em comparação com o grupo NÃO VACINADO (17,9% vs. 25%), enquanto estudar mais de doze anos foi mais frequente entre os indivíduos do grupo VACINADO em comparação com o grupo NÃO VACINADO (24,1% vs. 17,8%) (p <0,001).

Tabela 3 – Características gerais das mulheres incluídas no estudo de acordo com o *status* vacinal para influenza – SIVEP-Gripe 2020 a 2021

Variáveis	VACINADO (N = 832)	NÃO VACINADO (N = 2.538)	Valor de p
Idade (anos); média ± dp$	29,81 ± 6,78	30,44 ± 7,27	***0,023¹***
Etnia, N (%)			***0,001²***
Branca	387/773 (50,1)	997/2.308 (43,2)	
Não branca	386/773 (49,9)	1.311/2.308 (56,8)	
Comorbidades, N (%):			
Cardíaca	61/371 (16,4)	149/1.143 (13,0)	0,118²
Diabetes *mellitus*	59/371 (15,9)	163/1.158 (14,1)	0,432²
Hematológica	6/359 (1,7)	14/1.122 (1,2)	0,599³
Obesidade	48/366 (13,1)	130/1.145 (11,4)	0,414²
Asma	45/368 (12,2)	83/1.135 (7,3)	***0,004²***
Hepática	1/360 (0,3)	11/1.112 (1,0)	0,313³
Neurológica	10/362 (2,8)	19/1.121 (1,7)	0,290²
Outras doenças respiratórias	9/362 (2,5)	21/1.124 (1,9)	0,608²
Imunossupressão	6/360 (1,7)	37/1.120 (3,3)	0,153²
Renal	5/358 (1,4)	13/1.113 (1,2)	0,782³
Anos de estudos, N (%)			***<0,001²***
Até 9 anos	103/577 (17,8)	351/1.406 (25,0)	
De 9 a 12 anos	335/577 (58,1)	806/1.406 (57,3)	
Acima de 12 anos	139/577 (24,1)	249/1.406 (17,7)	
Área de residência, N (%)			0,914³
Urbana	749/790 (94,8)	2270/2.388 (95,1)	
Periurbana	2/790 (0,3)	8/2.388 (0,3)	
Rural	39/790 (4,9)	110/2.388 (4,6)	

dp – desvio-padrão; N – número; p – probabilidade; 1 – teste t de Student; 2 – teste do Qui-quadrado; 3 – teste exato de Fisher; $ - coeficiente d-Cohen = 0.09 (IC 95% 0.01 – 0.17 – muito pequeno); ± - mais ou menos; % - porcentagem;

5.2.2 Dados sobre sintomas da COVID-19

Para mulheres que foram vacinadas contra influenza, a chance de apresentar algum sintoma respiratório foi menor que no grupo NÃO VACINADO (OR 0,81; IC 95% 0,67 - 0,97) (Tabela 4). Além disso, considerando o tipo de sintoma respiratório, a vacinação contra influenza esteve associada a menores taxas de dispneia (OR 0,73; IC95% 0,62 - 0,86; p<0,001) e de dessaturação (OR 0,69; IC95% 0,58 - 0,83; p<0,001).

Os dois sintomas mais típicos de COVID-19, anosmia e perda do paladar, apresentaram-se com maior frequência entre as mulheres do grupo VACINADO em comparação com o grupo NÃO VACINADO, com diferença significativa entre os grupos (31,2% vs. 20,9%; p <0,001 e 29,7 % vs. 20,2%; p <0,001, respectivamente) (Tabela 4).

Tabela 4 – Características dos sintomas de COVID-19 das mulheres incluídas no estudo de acordo com o *status* vacinal para influenza – SIVEP-Gripe 2020 a 2021

Variáveis	VACINADO (N = 832)	NÃO VACINADO (N = 2.538)	OR (IC 95%)
Sintomas, N (%)			
Febre	509/744 (66,6)	1.529/2.371 (64,5)	1,10 (0,93 – 1,31)
Tosse	593/782 (75,8)	1.808/2.402 (7,3)	1,03 (0,85 – 1,24)
Odinofagia	233/727 (32,0)	664/2.188 (30,3)	1,08 (0,90 – 1,30)
Algum sintoma respiratório[$]	570/783 (72,8)	1.865/2.427 (76,8)	***0,81 (0,67 – 0,97)***
Dispneia	418/759 (55,1)	1.477/2.358 (62,6)	***0,73 (0,62 – 0,86)***
Desconforto respiratório	411/748 (54,9)	1.198/2.269 (52,8)	1,09 (0,92 – 1,29)
Dessaturação	243/734 (33,1)	938/2.254 (41,6)	***0,69 (0,58 – 0,83)***
Diarreia	121/716 (16,9)	329/2.130 (15,4)	1,11 (0,89 – 1,40)
Vômito	109/718 (15,2)	303/2.136 (14,2)	1,08 (0,85 – 1,37)
Dor abdominal	56/440 (12,7)	187/1.597 (11,7)	1,10 (0,80 – 1,51)
Fadiga	160/450 (35,6)	516/1.633 (31,6)	1,19 (0,96 – 1,49)
Anosmia	145/465 (31,2)	340/1.628 (20,9)	***1,72 (1,36 – 2,16)***
Perda de paladar	137/461 (29,7)	329/1.631 (20,2)	***1,67 (1,32 – 2,11)***
Qualquer sintoma	781/816 (95,7)	2.415/2.517 (95,9)	0,94 (0,64 – 1,40)

IC – intervalo de confiança; N – número; OR – *odds ratio*; % - porcentagem
[$] - dispneia e/ou desconforto respiratório e/ou dessaturação

5.2.3 Desfechos da COVID-19

As taxas de admissão em UTI foram estatisticamente menores entre as mulheres do grupo VACINADO em relação ao grupo NÃO VACINADO (21,1% vs. 26,6%; p=0,002) (Tabela 5). A vacina contra influenza apresentou efeito protetor para esse desfecho (OR 0,74; IC 95% 0,61 - 0,90), com tempo de permanência em UTI menor entre as pacientes vacinadas, embora sem diferença significativa entre os grupos (11,83 ± 11,25 vs. 12,15 ± 12,63 dias; p=0,798, para VACINADOS e NÃO VACINADOS, respectivamente).

Para as mulheres que necessitaram de suporte ventilatório, a taxa de intubação foi menor no grupo VACINADO em comparação com o grupo NÃO VACINADO (8,8% vs. 14,3%; p<0,001). Novamente, ter recebido vacina contra influenza reduziu a chance de necessitar de suporte ventilatório invasivo (OR 0,58; IC 95% 0,44 - 0,77).

Em relação ao desfecho final, as mulheres vacinadas contra influenza apresentaram taxa de óbito estatisticamente inferior às que não receberam a vacina (5,3% vs. 12,8%; p<0,001). A chance de morrer entre os indivíduos que receberam a vacina contra influenza foi cerca de um terço em comparação aos que não foram vacinados (OR 0,38; IC 95% 0,27 - 0,53).

O tempo médio entre o início dos sintomas da COVID-19 e a vacinação contra a influenza foi de 118,11 ± 104,17 dias para aquelas que se recuperaram de COVID-19

grave e 129,57 ± 136,86 dias para aqueles que morreram de COVID-19 grave, sem diferença estatística entre os grupos (p=0,587).

5.3 Análise de *Propensity Score Matching*

Em relação aos desfechos da COVID-19 por grupo de vacinação, após a análise geral, realizamos análise por meio do PSM para alguns possíveis fatores de confusão que se mostraram estatisticamente relevantes à análise univariada (etnia, asma e escolaridade), a fim de verificar se o efeito no desfecho final (cura ou óbito) poderia ser atribuído à vacina influenza. Embora a idade tenha apresentado diferença estatística entre os grupos, esta variável não foi incluída como fator de confusão, pois sua significância estatística pode ser atribuída, principalmente, ao grande tamanho da amostra, conforme sugerido pelo coeficiente de efeito (d-Cohen) de tamanho muito pequeno (d-Cohen=0,09 (IC 95% 0,01 - 0,17)).

Conforme demonstrado na Tabela 5, após equilibrar as covariáveis pela análise de PSM, os três desfechos principais (admissão em UTI, intubação e óbito) permaneceram estatisticamente menos frequentes no grupo VACINADO em comparação ao grupo NÃO VACINADO. Dessa forma, para aquelas que não receberam a vacinação contra influenza, a chance de internação na UTI, intubação e mortalidade foi de 1,61 (IC 95% 1,28 - 2,04), 1,88 (IC 95% 1,39 - 2,56) e 3,03 (IC 95% 2,13 - 4,35) vezes maior em relação às vacinadas, respectivamente.

As taxas de admissão na UTI permaneceram estatisticamente inferiores entre as mulheres vacinadas em relação àquelas que não receberam vacina para influenza (21,1% vs. 30,3%; p<0,001). A vacina contra influenza ainda permaneceu com efeito protetor para esse desfecho (OR 0,62; IC 95% 0,49 - 0,78).

Em relação à necessidade de suporte ventilatório, a taxa de intubação também se manteve menor nas mulheres do grupo VACINADO em comparação com o grupo NÃO VACINADO (8,8% vs. 15,5%; p<0,001). Da mesma forma, ter sido vacinada contra influenza diminuiu a chance de suporte ventilatório invasivo (OR 0,53; IC 95% 0,39 - 0,72).

Em última análise, as mulheres que receberam a vacina contra influenza mantiveram taxa de mortalidade estatisticamente inferior em relação àquelas que não se vacinaram (5,3% vs. 14,5%; p<0,001). A chance de morrer entre as mulheres que receberam a vacina contra influenza foi de 0,33 (IC 95% 0,23-0,47).

Tabela 5 – Desfechos da COVID-19 das mulheres incluídas no estudo de acordo com o *status* vacinal para influenza – geral e após *Propensity Score Matching* – SIVEP-Gripe 2020 a 2021

Variáveis	VACINADO (N = 832)	NÃO VACINADO (N = 2.538)	OR (IC 95%)	VACINADO (N = 832) PSM	NÃO VACINADO (N = 832) PSM	OR (IC 95%) PSM
Admissão UTI (sim), N (%)	160/757 (21,1)	629/2.362 (26,6)	***0,74 (0,61 – 0,90)***	160/757 (21,1)	237/782 (30,3)	***0,62 (0,49 – 0,78)***
Intubação (sim), N (%)	68/769 (8,8)	336/2.355 (14,3)	***0,58 (0,44 – 0,77)***	68/769 (8,8)	122/786 (15,5)	***0,53 (0,39 – 0,72)***
Desfecho final, N (%)			***0,38 (0,27 – 0,53)***			***0,33 (0,23 – 0,47)***
Cura	788/832 (94,7)	2.213/2.538 (87,2)		788/832 (94,7)	711/832 (85,5)	
Óbito	44/832 (5,3)	325/2.538 (12,8)		44/832 (5,3)	121/832 (14,5)	

IC – intervalo de confiança; N – número; OR – *odds ratio*; PSM – *Propensity Score Matching*; UTI – unidade de terapia intensiva; % - porcentagem

5.4 Número Necessário para Tratar

O NNT para admissão na UTI, intubação e óbito foi 11, 15 e 11, respectivamente. Admitindo-se que, para o sistema de saúde brasileiro, a vacina contra influenza custa R$ 15,00 e a diária da UTI COVID-19, R$ 1.600,00 no período estudado, e considerando que o tempo médio de internação em UTI para o grupo NÃO VACINADO foi de 12,15 dias, para cada R$ 165,00 gastos para a vacinação contra influenza economizar-se-ia R$ 19.440,00 em gastos com internação na UTI por COVID-19.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Em um período de dez anos, gestantes e puérperas foram impactadas negativamente por duas pandemias de infecções respiratórias, a da influenza em 2009 e, mais recentemente, a da COVID-19, iniciada em 2019. São dois momentos distintos que expuseram ainda mais as fragilidades no cuidado e na assistência à população obstétrica, refletindo em números preocupantes quanto à evolução desfavorável da doença e, consequentemente, à mortalidade materna.

Sabe-se que a razão de morte materna (RMM) está atrelada ao Índice de Desenvolvimento Humano da respectiva região, em uma relação inversamente proporcional, refletindo o nível socioeconômico, a qualidade dos serviços em saúde e as desigualdades existentes. Dessa forma, a redução da mortalidade materna foi incluída como uma das metas dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas (ONU), com o Brasil tendo como proposta a redução da RMM para 30 mortes a cada 100 mil nascidos vivos até o ano de 2030 (93,94).

O caminho a ser percorrido para atingir tal meta será árduo, principalmente considerando o impacto negativo que a COVID-19 teve para a razão de morte materna brasileira. De acordo com os dados apresentados pelo Painel de Monitoramento da Mortalidade Materna, em 2021, o Brasil teve 107 mortes maternas por 100 mil nascidos vivos (95) (Acesso em 28 de agosto de 2022). Isso reforça ainda mais a necessidade de se estabelecer políticas de saúde pública eficazes na promoção à saúde de gestantes e puérperas.

No que diz respeito às infecções respiratórias, as estratégias de ampla cobertura vacinal, e principalmente aquelas destinadas aos grupos de risco, têm papel de destaque para o controle epidemiológico da doença. A implementação da cobertura vacinal para COVID-19 teve alguns aspectos controversos no Brasil, com gestantes e puérperas sendo contempladas com a vacina apenas seis meses após o início da vacinação no país.

Como gestantes e puérperas foram excluídas dos primeiros ensaios clínicos randomizados para avaliação de eficácia e segurança das vacinas contra a COVID-19, o embasamento científico para apoiar a vacinação deste grupo era escasso, sendo um dos motivos pelos quais houve atraso no início da vacinação da população obstétrica, bem como influenciou a adesão das gestantes à vacina. De acordo com os dados do OOBr, até 13 de setembro de 2022, foram aplicadas 2.540.995 doses da

vacina em gestantes e puérperas, com 934.380 gestantes e puérperas completamente imunizadas (com segunda dose ou dose única) (6). (Acesso em 19 de setembro de 2022).

Dessa forma, tornou-se necessária a busca por alternativas de cuidado que pudessem garantir proteção e reforço imunológicos às gestantes e puérperas, sobretudo se o efeito heterólogo de outras vacinas recomendadas na gravidez, como a vacina influenza, poderia oferecer efeito protetor para a COVID-19 e, consequentemente, reduzir a mortalidade pela doença.

Porém, não há na literatura nenhum trabalho que tenha avaliado a associação entre vacinação contra influenza e redução da chance de óbito por COVID-19 em gestantes e puérperas. Dessa forma, o presente estudo foi elaborado com o intuito de preencher tal lacuna e reforçar o embasamento científico voltado para as políticas de saúde pública na área da saúde da mulher, ao propor a utilização de recurso de baixo custo e disponível na rede pública do Brasil, capaz de impactar na demanda de recursos de custo mais elevado e não tão disponíveis no país, como internação em UTI.

6.1 Casuística e métodos e composição da amostra

O presente trabalho trata-se de estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva, cujos dados foram coletados por meio de formulário padrão de notificação de caso (ficha SIVEP-Gripe). Sendo assim, a análise final ficou na dependência do preenchimento adequado e completo do respectivo impresso, para que houvesse a coleta de todas as informações necessárias. Consequentemente, as fichas de notificação em que *status* vacinal não estava relatado (53,4%) ou com data da vacinação contra influenza ocorrida após o início dos sintomas de COVID-19 (0,5%) não foram incluídas na análise. Além disso, 4,9% dos relatórios não informaram a data da vacinação contra influenza e, portanto, também não foram incluídos na análise. Dessa forma, dos 8.190 casos completos, apenas 3.370 preencheram os critérios de inclusão propostos pelo estudo e foram selecionados para a análise estatística.

Apesar dos esforços para mitigar vieses clínicos e socioeconômicos que pudessem interferir nos resultados principais (a análise por meio do *Propensity Score Matching* foi realizada considerando esses possíveis fatores de confusão), alguns

dados como a renda ou o *status* de outras vacinas não estavam disponíveis no formulário SIVEP-Gripe e, portanto, não foram incluídos na avaliação. Com isso, não pudemos expandir a análise e os resultados desse estudo não podem ser extrapolados para outras vacinas recomendadas na gestação, como a dTpa.

Apenas as gestantes e as puérperas que receberam a vacinação contra influenza antes da data de início dos sintomas de COVID-19 foram incluídas na avaliação, como forma de garantir que a vacina tenha iniciado seu efeito antes da doença. Além disso, as pacientes foram rigorosamente selecionadas, com todos os dados necessários para as análises estatísticas corretamente preenchidos, sobretudo a confirmação etiológica de infecção aguda por COVID-19, a não inclusão de coinfecção pelo H1N1 e o *status* e a data de vacinação contra a gripe. Por tratar-se de formulário de coleta de dados padronizado em todo o território nacional, as informações coletadas podem refletir as diferenças nas características socioeconômicas e assistenciais em todas as regiões dos estados brasileiros.

Além do mais, apenas os dados das gestantes e das puérperas hospitalizadas devido às manifestações graves de COVID-19 foram analisados, representando um dos grupos que têm chance maior de evoluir a óbito pela doença e, portanto, que poderia se beneficiar mais de medidas preventivas, como o efeito heterólogo da vacinação contra influenza. Porém, não podemos afirmar que a vacinação contra a gripe também poderia beneficiar gestantes e puérperas com sintomas leves de COVID-19, de forma a evitar que desenvolvessem formas graves da infecção pelo SARS-CoV-2. Esta hipótese não foi escopo deste estudo, pois a base de dados SIVEP-Gripe reúne apenas informações para as infecções respiratórias agudas graves.

O presente estudo sugere que a vacinação contra a gripe pode reduzir as chances de desfechos adversos, avaliados pelas taxas de admissão em UTI, de necessidade de suporte ventilatório invasivo e de óbito, em gestantes e puérperas hospitalizadas com formas graves de COVID-19. No entanto, devido à natureza retrospectiva e observacional da análise, a causalidade não pode ser afirmada e os achados deveriam ser avaliados em estudos com desenho metodológico mais adequado para tal, como os ensaios clínicos randomizados (ECR).

Considerando a gravidade da infecção por influenza em gestantes e reconhecidas as segurança e eficácia da vacina contra influenza nesta população,

questões éticas podem surgir sobre ECR e, portanto, apenas estudos observacionais poderiam ser adequados para fornecer informações relevantes sobre esse assunto.

Excluir gestantes e puérperas, sabidamente de alto risco para infecções respiratórias, como grupo prioritário de avaliação em um ECR de vacinas, significa restringir a oportunidade deste grupo específico de receber cuidados adequados durante uma pandemia. Consequentemente, decisões equivocadas podem ocorrer devido à falta de evidências robustas (96–100). Dessa forma, a população obstétrica deveria ter a possibilidade de ser incluída nesse tipo de estudo, sempre se levando em consideração os princípios éticos da pesquisa, as características das vacinas e o contexto em que o ECR é realizado (97,100,101).

6.2 Análise estatística univariada

O presente estudo mostrou algumas evidências de disparidades sociais entre os dois grupos, como maior frequência de etnia não branca e menor escolaridade no grupo não vacinado. Tal associação poderia indicar alguns vieses, como os aspectos sociais e epidemiológicos da população analisada. Assim, pode-se especular que indivíduos com acesso mais fácil aos programas de vacinação também se beneficiariam em ter acesso mais fácil aos serviços de saúde de melhor qualidade assistencial, evitando assim desfechos piores, como o óbito. Estudos anteriores também relataram maior proporção de indivíduos caucasianos entre os vacinados (13,18,22).

Ambas questões (etnia e escolaridade) possuem impacto social notável na assistência pré-natal, especialmente considerando as taxas relativamente baixas de vacinação para influenza entre gestantes e puérperas. Embora a Organização Mundial da Saúde recomende a vacinação durante a gravidez, dado o alto risco de doença grave e morte, juntamente com os desfechos obstétricos desfavoráveis (102), a adesão à vacinação ainda é baixa.

Apesar da vacinação contra a gripe ser gratuita e padronizada para a população obstétrica em todos os estados brasileiros, apenas 24,7% das mulheres incluídas no presente estudo receberam a vacinação contra influenza, dado semelhante ao relatado no estudo de Candelli et al. (19) (24,9%), porém inferior à taxa de 38% encontrada na população obstétrica avaliada por de La Cruz Conty et al. (22). Outros estudos também relataram taxa maior de adesão à vacinação contra influenza,

variando de 31,2% a 67%. (16,17,22,82) Entretanto, vale ressaltar que 53,4% da amostra avaliada não tinha qualquer informação sobre a vacinação contra influenza, o que, possivelmente, possa ter contribuído para a baixa cobertura vacinal identificada no presente estudo, já que parte da vacinação contra influenza possa ter sido subnotificada entre as gestantes.

Doenças como a asma são fatores de risco para gripe e indivíduos que apresentam tal comorbidade fazem parte do grupo prioritário para vacinação contra influenza e tendem a ser mais favoráveis à aceitação da vacinação. Em concordância com estudos prévios publicados (13,17,18,22,81), o presente estudo documentou a asma como a principal comorbidade na população estudada, com diferença significativa entre os grupos vacinados e não vacinados, com maior proporção de asmáticos no grupo vacinado

Em relação às manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2, o presente estudo constatou que os sintomas mais graves, como dispneia e dessaturação, foram mais prevalentes entre os indivíduos do grupo não vacinado, mostrando possível efeito protetor para a ocorrência destes dois sintomas para as mulheres vacinadas, enquanto de La Cruz Conti et al. (22) não encontraram tal associação. A vacinação contra a gripe associou-se à redução das chances de desfechos mais graves da COVID-19 na população obstétrica, avaliados por meio das taxas de admissão em UTI, de necessidade de intubação e de óbito. Esses achados poderiam ser considerados na implementação de políticas públicas de saúde para gestantes, pois são mais suscetíveis às manifestações clínicas de maior gravidade das infecções respiratórias devido às alterações fisiológicas gravídicas.

Por outro lado, no presente estudo, os dois sintomas mais típicos da infecção por SARS-CoV-2, perda do olfato e perda do paladar, foram mais comuns entre as mulheres vacinadas. Embora os mecanismos imunológicos ainda permaneçam obscuros, especula-se que seja causado pela infecção das células epiteliais no bulbo olfatório, que diminui a resposta de interferons no epitélio das vias aéreas superiores, principalmente interferon alfa, beta e lambda (103).

Além disso, a resposta imunológica mais rápida e eficaz, proporcionada pelos efeitos da imunidade inata treinada a nível de barreiras epiteliais (um dos componentes da resposta imunológica inata), também poderia contribuir para “restringir” os efeitos e manifestações clínicas da COVID-19 mais a nível de trato respiratório superior e, consequentemente, menor chance de acometimento do trato

respiratório inferior e de manifestações clínicas mais graves, como dispneia e dessaturação.

No presente estudo, gestantes e puérperas, hospitalizadas com formas graves de COVID-19 e que receberam vacinação contra influenza antes da data de início dos sintomas de COVID-19, apresentaram razão de chance de 0,74 de serem admitidas em UTI, razão de chance de 0,58 de necessitarem de suporte ventilatório invasivo (intubação) e razão de chance de 0,38 de morte em comparação com aquelas que não foram vacinadas.

Esses resultados demonstram que a vacinação contra influenza pode ter algum efeito protetor sobre a gravidade das manifestações clínicas do COVID-19 na população obstétrica, reduzindo assim a chance de sucumbir à doença. Na literatura, até o momento, não encontramos outro trabalho que contemplasse a associação entre a vacinação contra influenza e a mortalidade materna devido à infecção grave por COVID-19.

Considerando a distribuição desigual e escassa das vacinas para COVID-19 em todo o mundo, e uma das metas dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas referir-se à redução da mortalidade materna (94), há a necessidade de se buscar alternativas de cuidados prontamente disponíveis para a população obstétrica durante a pandemia, incluindo a atribuição de algum grau de proteção pela vacina contra influenza.

Alguns estudos já publicados sugerem que a imunidade obtida mediante a vacinação contra influenza pode aumentar a imunidade contra o SARS-CoV-2, por meio de resposta mediada por células de proteção não específica, chamada de imunidade inata treinada, que pode ser estimulada pela vacinação (17,19,81,85,104).

Entretanto, deve-se ressaltar que essas alterações imunológicas têm sido descritas em indivíduos não gestantes e que, fisiologicamente, as gestantes apresentam alterações adaptativas no sistema imunológico que podem interferir em suas respostas imunes aos vírus e às vacinas (11).

Estudos anteriores também especularam que o comportamento possivelmente mais saudável dos indivíduos que optaram por se vacinar, incluindo a adoção de atitudes sociais básicas, como usar máscara e manter distanciamento social, poderia ter alguma associação com o efeito protetor observado da vacinação contra a gripe (16,81,82,104). Além disso, gestantes e puérperas são mais propensas a adotar e seguir medidas de segurança que possam oferecer proteção ao feto.

6.3 *Propensity Score Matching* e comparação monetária

A análise por meio do PSM foi realizada para minimizar o viés inerente aos estudos observacionais e retrospectivos, a fim de avaliar se o efeito protetor no desfecho final (cura ou óbito) poderia ser atribuído apenas à vacinação contra influenza ou se poderia ser resultado de desbalanceamento entre os grupos quanto a fatores de confusão. Os resultados sugerem que a vacinação contra a gripe parece exercer efeito protetor nas taxas de admissão em UTI, na necessidade de suporte ventilatório invasivo (intubação) e na mortalidade da população obstétrica. Gestantes e puérperas hospitalizadas com COVID-19 grave e vacinadas para influenza antes das manifestações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2, apresentaram redução de 38% na chance de admissão na UTI, redução de 47% na chance de necessitar de intubação e redução de 67% na taxa de mortalidade. Nenhum outro estudo na literatura apontou tal associação para a população obstétrica.

A avaliação do NNT mostrou quão custo-efetivo pode ser o aumento da cobertura vacinal contra influenza para a população obstétrica. Do ponto de vista da saúde pública, a implementação da vacinação contra influenza poderia facilitar a otimização dos recursos de saúde, pois houve redução de internações em UTI, modalidade de tratamento nem sempre disponível e de maior custo. Dado que apenas 11 gestantes precisam ser vacinadas para evitar uma internação na UTI, para cada investimento de R$165,00 para vacinação contra influenza poder-se-ia potencialmente economizar, pelo menos, R$19.440,00 em internação na UTI.

6.4 Considerações finais e perspectivas futuras

Este estudo piloto, cujos resultados já foram publicados (Anexo B), pode incentivar a realização de outros estudos para verificar e reforçar o efeito protetor observado para a vacinação contra influenza sobre gestantes e puérperas e fomentar a implementação de políticas públicas de saúde para promover maior adesão à vacinação contra gripe durante a gravidez. Apesar de, atualmente, termos cenário de pandemia mais bem controlado, sobretudo após a implementação da cobertura vacinal específica para COVID-19, de hoje em diante estaremos sempre sujeitos a surtos sazonais de COVID-19 e, até mesmo, de influenza, em todo o mundo.

Mais ainda, uma vez que a população não idosa e não gestante habitualmente não é elegível como grupo prioritário para vacinação contra influenza e não faz parte das populações dos estudos atualmente publicados (13,15-19,22,80-84), avaliar a possível associação entre a vacinação contra influenza e menor chance de infecção grave por COVID-19 neste grupo também se faz necessário, podendo ajudar a promover a cobertura vacinal dessa população.

Os resultados do presente estudo trazem diferencial no cuidado às gestantes e puérperas ao reforçarem a importância da implementação de medidas básicas, como a vacinação, no ciclo gravídico-puerperal, contribuindo, assim, para a redução da morte materna.

7 CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir que:

1. A administração da vacina contra influenza pode oferecer efeitos protetores em gestantes e puérperas hospitalizadas por formas graves de COVID-19, com redução de 38% nas chances de internação em UTI, redução de 47% nas chances de suporte ventilatório invasivo (intubação) e redução de 67% nas as chances de óbito em comparação com aquelas que não receberam a vacinação antes do início dos sintomas de COVID-19.

2. O Número Necessário para Tratar para evitar os desfechos de admissão em UTI, intubação e óbito são de 11, 15 e 11, respectivamente.

8 ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO A – Ficha de registro individual para casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado (SIVEP-Gripe)

Nº

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

SIVEP-Gripe - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE
FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO - 07/10/2021

CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO): Indivíduo com *SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O2 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? |__| 1-Sim 2-Não			7	CPF: __|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__
8	Estrangeiro |__| 1-Sim 2-Não				
9	Cartão Nacional de Saúde (CNS): __|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__				
10	Nome: _____			11	Sexo: |__| 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign
12	Data de nascimento: __|__|____	13	(Ou) Idade: __|__|__ 1-Dia 2-Mês 3-Ano |__|	14	Gestante: |__| 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado
15	Raça/Cor: |__| 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado				
16	Se indígena, qual etnia? _____				
17	É membro de povo ou comunidade tradicional? |__|1-Sim 2-Não			18	Se sim, qual? _____
19	Escolaridade: |__| 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: |__|1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	31	País: (se residente fora do Brasil)		
Dados Clínicos e Epidemiológicos					
32	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado				
33	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves, suínos, ou outro animal? |__| 1-Sim 2-Não |__|3- Outro, qual _____ 9-Ignorado				
34	Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado |__| Febre |__| Tosse |__| Dor de Garganta |__| Dispneia |__| Desconforto Respiratório |__| Saturação O_2< 95% |__| Diarreia |__| Vômito |__|Dor abdominal |__| Fadiga |__| Perda do olfato |__| Perda do paladar |__|Outros _____				
35	Possui fatores de risco/comorbidades? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual(is)? (Marcar X) |__| Puérpera (até 45 dias do parto) |__| Doença Cardiovascular Crônica |__| Doença Hematológica Crônica |__| Síndrome de Down |__| Doença Hepática Crônica |__| Asma |__| Diabetes *mellitus* |__| Doença Neurológica Crônica |__| Outra Pneumopatia Crônica |__| Imunodeficiência/Imunodepressão |__| Doença Renal Crônica |__| Obesidade, IMC |_____| |__| Outros _____				
36	Recebeu vacina COVID-19? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			37	Se recebeu vacina COVID-19, informar: Data da 1ª dose: ____|____|_____ Data da 2ª dose: ____|____|_____
38	Fabricante vacina COVID-19: _____			39	Lote da vacina COVID-19: Lote 1ª Dose _____ Lote 2ª Dose
40	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			41	Data da vacinação: ____|____|_____

Se < 6 meses: a mãe recebeu a vacina? \|__\| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, data: ____\|____\|_____
a mãe amamenta a criança? \|__\| 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

42 Usou antiviral para gripe? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

43 Qual antiviral? |__| 1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique:_____

44 Data início do tratamento: ____|____|_____

45 Houve internação? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

46 Data da internação por SRAG: ____|____|_____

47 UF de internação: __|__

48 Município de internação: _____ Código (IBGE):__|__|__|__|__|__

49 Unidade de Saúde de internação:_____ Código (CNES):__|__|__|__|__|__|__

50 Internado em UTI? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

51 Data da entrada na UTI: ____|____|_____

52 Data da saída da UTI: ____|____|_____

53 Uso de suporte ventilatório: |__|1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado

54 Raio X de Tórax: |__| 1-Normal 2-Inflitrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro:_____ 6-Não realizado 9-Ignorado

55 Data do Raio X: ____|____|_____

56 Aspecto Tomografia|__| 1-Tipico covid-19 2- Indeterminado covid-19 3- Atípico covid-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro_____ 6-Não realizado 9-Ignorado

57 Data da tomografia: ____|____|_____

58 Coletou amostra |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

59 Data da coleta: ____|____|__

60 Tipo de amostra: |__| 1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido *post-mortem* 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado

Dados Laboratoriais

61 Nº Requisição do GAL: _____

62 Tipo do teste para pesquisa de antígenos virais: |__| 1- Imunofluorescência (IF) 2- Teste rápido antigênico

63 Data do resultado da pesquisa de antígenos: ___|____|___

64 Resultado da Teste antigênico: |__| 1-positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado

65 Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____ Código (CNES): __|__|__|__|__|__|__

66 Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Se sim, qual influenza? |__| 1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) |__| SARS-CoV-2 |__| Vírus Sincicial Respiratório |__| Parainfluenza 1 |__| Parainfluenza 2 |__| Parainfluenza 3 |__| Adenovírus |__| Outro vírus respiratório, especifique: _____

67 Resultado da RT- PCR/outro método por Biologia Molecular: |__| 1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado

68 Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____|____|_____

69 Agente Etiológico - RT-PCR/outro método por Biologia Molecular:

Positivo para Influenza? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? |__| 1- Influenza A 2- Influenza B

Influenza A, qual subtipo? |__| 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? |__| 1-Victoria 2-Yamagatha 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____

Positivo para outros vírus? |__| 1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X)

|__| SARS-CoV-2 |__| Vírus Sincicial Respiratório |__| Parainfluenza 1 |__| Parainfluenza 2 |__| Parainfluenza 3 |__| Parainfluenza 4 |__| Adenovírus |__| Metapneumovírus |__| Bocavírus |__| Rinovírus |__| Outro vírus respiratório, especifique: _____

70 Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____ Código (CNES): __|__|__|__|__|__|__

71 Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2: |__| 1- Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado

72 Data da coleta: ____|____|_____

73 Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2: |__| 1-Teste rápido 2-Elisa 3-Quimiluminescência 4- Outro, qual?_____

Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2: |__| IgG |__|IgM |__|IgA 1-Positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9 Ignorado

74 Data do resultado: ____|____|_____

Conclusão

75 Classificação final do caso: |__| 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

76 Critério de Encerramento:|__| 1- Laboratorial 2- Clínico Epidemiológico 3- Clínico 4- Clínico-Imagem

77 Evolução do Caso:|__| 1- Cura 2-Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado

78 Data da alta ou óbito:___|___|___

79 Data do Encerramento: ____|____|_____

80 Número D.O: |__|__|__|__|__|__|__|__|__| - |__|

81 OBSERVAÇÕES:

82 Profissional de Saúde Responsável: _____

83 Registro Conselho/Matrícula: __|__|__|__|__|__|__

ANEXO B – The Influenza Vaccine May Protect Pregnant and Postpartum Women against Severe COVID-19.

vaccines MDPI

Article

The Influenza Vaccine May Protect Pregnant and Postpartum Women against Severe COVID-19

Cristiane de Freitas Paganoti [1,*], Agatha Sacramento Rodrigues [2], Rossana Pulcineli Vieira Francisco [3] and Rafaela Alkmin da Costa [1]

1 Division of Clinical Obstetrics, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo 05403-000, Brazil; rafaela.alkmin@hc.fm.usp.br
2 Department of Statistics, Federal University of Espírito Santo, Vitória 29075-910, Brazil; agatha.rodrigues@ufes.br
3 Discipline of Obstetrics, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo 05403-000, Brazil; rossana.francisco@hc.fm.usp.br
* Correspondence: c.paganotti@hc.fm.usp.br; Tel.: +55-11-2661-6209

IMPACT FACTOR 4.961 Indexed in: PubMed

Data da publicação: 28/01/2022

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de COVID-19 – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_de_recomendações_para_a_assistência_ da_gestante_%0Ae_puerpera_frente_a_Pandemia_de_Covid-19_v.1.pdf

2.Nakamura-Pereira M, Andreucci CB, Menezes MO, Knobel R, Takemoto MLS. Worldwide maternal deaths due to COVID-19: A brief review. Int J Gynaecol Obs. 2020;15(01):148–150.

3.Thaddeus S, Maine D. Too Far To Walk: Maternal Mortality in Context. Soc Sci Med. 1994;38(8):1091–110.

4.Andreucci CB, Knobel R. Social determinants of COVID-19-related maternal deaths in Brazil. Lancet Reg Health Am. 2021;3:100104.

5.Diniz D, Brito L, Rondon G. Maternal mortality and the lack of women-centered care in Brazil during COVID-19: Preliminary findings of a qualitative study. Lancet Reg Health Am. 2022;10:100239.

6.Rodrigues, A. and Lacerda, L. and Francisco RP. Brazilian Obstetric Observatory arXiv preprint arXiv:2105.06534 (2021) [Internet]. Disponível em: https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br/. Acesso em 19 de setembro de 2022

7.Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Data on COVID-19 during pregnancy: severity of maternal illness [Internet]. Disponível em: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/119588. Acesso em 19 de setembro de 2022.

8.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 651/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS [internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-651-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf. Acesso em 19 de Maio de 2021.

9.Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. Gabinete. NOTA TÉCNICA Nº 2/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/sei-ms--0021464579--nota--tecnica-gestantes.pdf. Acesso em 6 de Julho de 2021.

10.Comitê Extraordinário de Monitoramento COVID-19 da Associação Brasileira (CEM COVID_AMB), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e Febrasgo. ATUALIZAÇÃO DO BOLETIM 011/2021: CEM COVID_AMB Gestantes e puérperas incluídas nos grupos prioritários para vacinas contra COVID-19 no Plano Nacional de Imunização [internet]. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-conjnta-sbim-sbp-amb-febrasgo-

covid19-astrazeneca-gestantes.pdf. Acesso em 6 de Julho de 2021.

11.Saeed Z, Greer O, Shah NM. Is the Host Viral Response and the Immunogenicity of Vaccines Altered in Pregnancy? Antibodies. 2020;9(3):38.

12.Mackin DW, Walker SP. The historical aspects of vaccination in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2021;76:13-22.

13.Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza vaccination and covid-19 mortality in the usa: An ecological study. Vaccines. 2021;9(5):1–17.

14.Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. Am J Infect Control. 2021;49:694–700.

15.Jehi L, Ji X, Milinovich A, Erzurum S, Rubin BP, Gordon S, et al. Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results From 11,672 Patients. Chest. 2020;158(4):1364–75.

16.Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: An italian ecological study. Vaccines. 2020;8(3):1–11.

17.Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. BMJ Evidence-Based Med. 2021;26(4):192–3.

18.Wilcox CR, Islam N, Dambha-Miller H. Association between influenza vaccination and hospitalisation or all-cause mortality in people with COVID-19: A retrospective cohort study. BMJ Open Respir Res. 2021;8(1):e000857.

19.Candelli M, Pignataro G, Torelli E, Gullì A, Nista EC, Petrucci M, et al. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study. Intern Emerg Med. 2021;16(7):1849-1855.

20.Stańczak-Mrozek KI, Sobczak A, Lipiński L, Sienkiewicz E, Makarewicz D, Topór-Mądry R, et al. The potential benefits of the influenza vaccination on COVID-19 mortality rate—A retrospective analysis of patients in Poland. Vaccines. 2022;10(1):1–10.

21.Su W, Wang H, Sun C, Li N, Guo X, Song Q, et al. The Association Between Previous Influenza Vaccination and COVID-19 Infection Risk and Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Prev Med. 2022;63(1):121-130.

22. de la Cruz Conty ML, Encinas Pardilla MB, Garcia Sanchez M, Gonzalez Rodriguez L, Muner-Hernando ML, Royuela Vicente A, et al. Impact of recommended maternal vaccination programs on the clinical presentation of SARS-CoV-2 infection: A prospective observational study. Vaccines. 2021;9(1):1–10.

23.Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Arregui I, Navascués A, Adelantado M, Indurain J, et al. Influenza vaccination and risk of SARS-Cov-2 infection in a cohort of health workers. Vaccines. 2020;8(4):1–7.

24.Belingheri M, Paladino ME, Latocca R, de Vito G, Riva MA. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers. Occup Med (Chic Ill). 2020;70(9):665–71.

25.Pedote PD, Termite S, Gigliobianco A, Lopalco PL, Bianchi FP. Influenza vaccination and health outcomes in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. Vaccines. 2021;9(4):1–8.

26.Vousden N, Knight M. Lessons learned from the A (H1N1) influenza pandemic. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;76: 41–52.

27.Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. Matern Child Health J. 2020;24(2):229–40.

28.Sebghati M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;76: 53–65.

29.Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–93.

30.Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. Covid-19 pandemic: From origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Le Infez Med. 2021;29(1):20–36.

31.Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Heal. 2020;8:1–20.

32.Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. FEBS J. 2020;287(17):3633–3650.

33.Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19 : A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses. 2021;13(2):202.

34.Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(5):601–21.

35.To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Emerg Microbes Infect. 2021;10(1):507–35.

36.Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, Thomas S, Frisch D, George G, et al. A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. Am J Med Sci. 2020;360(1):5–34.

37.da Silva SJR, Nascimento JCF, Mendes RPG, Guarines KM, da Silva CTA, da Silva PG et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. ACS Infect Dis. 2022;8(9):1758–1814.

38.World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [Internet]. Disponível em: https://covid19.who.int/. Acesso em 21 de setembro de 2022.

39.Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021;19(7):877–88.

40. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. Obs Gynecol. 2021;137(3):408–14.

41.Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. Clin Med. 2021;21(5):E446–50.

42.Kadiwar S, Smith JJ, Ledot S, Johnson M, Bianchi P, Singh N, et al. Were pregnant women more affected by COVID-19 in the second wave of the pandemic? Lancet. 2021;397(10284):1539–40.

43.Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. Am J Obs Gynecol. 2022;226(2):177–86.

44.Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obs Gynecol. 2020;222(6):521–31.

45.Plante L, Metz TD. Critical Care in Pregnancy - ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Obs Gynecol Gynecol. 2019;133(5):e303–19.

46.Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, et al. Cardiac arrest in pregnancy: A scientific statement from the American heart association. Circulation. 2015;132(18):1747–73.

47.Nogueira AA, Reis FJC, Reis PAS. A Paciente Gestante: Na Unidade De Terapia Intensiva. Med (Ribeirao Preto Online). 2001;34(2):123–32.

48.Faraz S, Aftab N, Ammar A, Al Mulai I, Paulose L, Fernandes S. An Insight on the Maternal-Fetal Outcomes of Critically Ill Pregnant Women During the Second Wave of COVID-19. Cureus. 2022;14(1):1–9.

49.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;395:809–15.

50.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(8):727–33.

51.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 Gynecol Obs. 2020;151(3):415–23.

52.Takemoto MLS, 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;127:1618–26.

53.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.

54.Baptista FS, Paganoti CF, Gomez UT, Peres SV, Malbouisson LM, Brizot M de L, et al. Risk factors for oxygen requirement in hospitalized pregnant and postpartum women with COVID-19. Clinics. 2022;77:100072.

55.Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. Biochem Biophys Res Commun. 2020;538:180–6.

56.Hojo-souza S, Guidoni DL, da Silva M, de Souza FSH. A temporal study of Brazilian pregnant and postpartum women vulnerability for COVID-19: Characteristics , risk factors and outcomes. Lancet Reg Heal - Am. 2022;9:100197.

57.Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. Am J Obs Gynecol. 2020;68(1):1–12.

58.Martinez-Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres-Torres J, Espino y Sosa S, Sandoval-Mandujano K, 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 Obs Gynecol. 2021;57:224–31.

59.Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. JAMA. 2022;327(8):748–59.

60.DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, et al. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. Am J Obs Gynecol. 2021;224:510.e1-12.

61.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.

62.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 Obs Hum Reprod. 2020;49:101826.

63.Brandt JS, Hill J, Reddy A, Do MS, Patrick HS, Rosen T, et al. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. Am J Obs Gynecol. 2021;224:389.e1-9.

64.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.

65.Siqueira TS, Rodrigo J, Silva S, Souza R, Cristina D, Leite F, et al. Spatial clusters, social determinants of health and risk of maternal mortality by COVID-19 in Brazil: a national population-based ecological study. Lancet Reg Heal - Am. 2021;100076.

66.Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, Schaar M van der. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. Lancet Glob Heal. 2020;8:e1018-26.

67.Scheler CA, Discacciati MG, Vale DB, Lajos GJ, Surita F, Teixeira JC. Mortality in pregnancy and the postpartum period in women with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Brazil, 2020. Int J Gynecol Obs. 2021;155:475–82.

68.Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LAR, Katz L, et al. Maternal mortality and COVID-19. J Matern Neonatal Med. 2022;35(12):2355–61

69.Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. Am J Obs Gynecol. 2020;223:109.e1-1

70.Knobel R, Takemoto MLS, Nakamura-Pereira M, Menezes MO, Borges VK, Katz L, et al. COVID-19-related deaths among women of reproductive age in Brazil: The burden of postpartum. Int J Gynaecol Obs. 2021;155:101–9.

71.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(12):e0261492.

72.Marín-Hernández D, Nixon DF, Hupert N. Heterologous vaccine interventions: boosting immunity against future pandemics. Mol Med. 2021;27:54.

73.Van Aalst S, Ludwig IS, Van Der Zee R, Van Eden W, Broere F. Bystander activation of irrelevant CD4+ T cells following antigen-specific vaccination occurs in the presence and absence of adjuvant. PLoS One. 2017;12(5):e0177365.

74.Domnich A, Orsi A, Sticchi L, Panatto D, Dini G, Ferrari A, et al. Effect of the 2020/21 season influenza vaccine on SARS-CoV-2 infection in a cohort of Italian healthcare workers. Vaccine. 2022;40:1755–60.

75.Domnich A, Orsi A, Trombetta CS, Guarona G, Panatto D, Icardi G. COVID-19 and Seasonal Influenza Vaccination: Cross-Protection, Co-Administration, Combination Vaccines, and Hesitancy. Pharmaceuticals. 2022;15:322.

76.Netea MG, Quintin J, Van Der Meer JWM. Trained immunity: A memory for innate host defense. Cell Host Microbe. 2011;9:355–61.

77.Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):375–88.

78.Sánchez-Ramón S, Conejero L, Netea MG, Sancho D, Palomares Ó, Subiza JL. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. Front Immunol. 2018;9:2936.

79.Frankild S, de Boer RJ, Lund O, Nielsen M, Kesmir C. Amino acid similarity accounts for T cell cross-reactivity and for “holes” in the T cell repertoire. PLoS One. 2008;3(3):e1831.

80.Green I, Ashkenazi S, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A. The association of previous influenza vaccination and coronavirus disease-2019. Hum Vaccines Immunother. 2021;17(7):2169–75.

81.Huang K, Lin SW, Sheng WH, Wang CC. Influenza vaccination and the risk of COVID-19 infection and severe illness in older adults in the United States. Sci Rep. 2021;11(1):1–6.

82.Noale M, Trevisan C, Maggi S, Incalzi RA, Pedone C, Di Bari M, et al. The association between influenza and pneumococcal vaccinations and sars-cov-2 infection: Data from the epicovid19 web-based survey. Vaccines. 2020;8(3):471.

83.Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. J Med Virol. 2021;93(1):64–5.

84.Pawlowski C, Puranik A, Bandi H, Venkatakrishnan AJ, Agarwal V, Kennedy R, et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. Sci Rep. 2021;11(1):1–20.

85.Wang R, Liu M, Liu J. The association between influenza vaccination and covid-19 and its outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Vaccines. 2021;9(5):529.

86.Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no 510, de 7 de abril de 2016. Diário Oficial da União. Brasília, 24 Maio de 2016. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-

%0A/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22917581. Acesso em 01 de outubro de 2021.

87.R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for 353 Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020. Version 4.0.3 [software].

88.Ho DE, Imai K, Gary-King EAS. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. J Stat Softw [Internet]. 2011;42(8):1–28. Disponível em: https://www.jstatsoft.org/v42/i08/

89.Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. ISBN 978-1. Routledge: New York, NY, USA; 1988.

90.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.

91.Brasil. Ministério da Economia. Painel de preços - análise de materiais [Internet]. 2021. Disponível em: https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/graficos/detalhe?idSeq=220076&painel=MATERIAIS. Acesso em 01 de outubro de 2021.

92.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA Nº 237, DE 18 DE MARÇO DE 2020 - Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, para atendimento exclusivo de pacientes com diagnóstico clínico de COVID- 19. 2020. Disponível em: https://brasilsus.com.br/index.php/pdf/portaria-no-237-3/. Acesso em 01 de Outubro de 2021.

93.Souza JP. A mortalidade materna e os novos objetivos de desenvolvimento sustentável (2016–2030). Rev Bras Ginecol Obs. 2015;37(12):549–51.

94.World Health Organization. Sustainable Development Goals (SDGs) [Internet]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/sustainable-development-goals#tab=tab_3

95.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Painel de Monitoramento da Mortalidade Materna. [Internet]. Disponível em: https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/materna/. Acesso em 28 de agosto de 2022.

96.Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, Lyerly AD, Hughes B, Riley L, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. Vaccine. 2021;39:868–70.

97.Garg I, Shekhar R, Sheikh AB, Pal S. COVID-19 vaccine in pregnant and lactating women: A review of existing evidence and practice guidelines. Infect Dis Rep. 2021;13(3):685–99.

98.Krubiner CB, Faden RR, Karron RA, Little MO, Lyerly AD, Abramson JS, et al. Pregnant women & vaccines against emerging epidemic threats: Ethics guidance for preparedness, research, and response. Vaccine. 2021;39(1):85–120.

99.Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. Am J Obs Gynecol. 2022;226(2): 236.e1-236.e14.

100.Modi N, Ayres-de-Campos D, Bancalari E, Benders M, Briana D, Di Renzo GC, et al. Equity in coronavirus disease 2019 vaccine development and deployment. Am J Obs Gynecol. 2021;224(5):423–7.

101.Beeler JA, Lambach P, Fulton TR, Narayanan D, Ortiz JR, Omer SB. A systematic review of ethical issues in vaccine studies involving pregnant women. Hum Vaccines Immunother. 2016;12(8):1952–9.

102.World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record: Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(47):461–76. Disponível em: http://orton.catie.ac.cr/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=KARDEX.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=003687

103.Bridges JP, Vladar EK, Huang H, Mason RJ. Respiratory epithelial cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19. Thorax. 2022; 77(2):203-209.

104.Ragni P, Marino M, Formisano D, Bisaccia E, Scaltriti S, Bedeschi E, et al. Association between exposure to influenza vaccination and COVID-19 diagnosis and outcomes. Vaccines. 2020;8(4):1–12.