

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Fernanda Spadotto Baptista**

**Fatores de risco para necessidade de uso de oxigênio  
em gestantes e puérperas não vacinadas com  
diagnóstico de Covid-19**

Versão original



**São Paulo  
2023**

**Fernanda Spadotto Baptista**

**Fatores de risco para necessidade de uso de oxigênio  
em gestantes e puérperas não vacinadas com  
diagnóstico 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

**Orientador:** Prof Dra Rossana P. Vieira Francisco

**SÃO PAULO**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Baptista, Fernanda Spadotto  
Fatores de risco para necessidade de uso de  
oxigênio em gestantes e puérperas não vacinadas com  
diagnóstico de Covid-19 / Fernanda Spadotto  
Baptista. -- São Paulo, 2023.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.  
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Covid-19 2.Mortalidade materna  
3.Suporte ventilatório 4.Suplementação de oxigênio  
5.Unidade de terapia intensiva 6.Síndrome  
respiratória aguda grave

USP/FM/DBD-204/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Ao meu filho Arthur e ao meu marido Maurício que me fizeram acreditar que  
sonhos foram feitos para se tornarem reais.

Aos meus pais Gisleine e Arthur que me ensinam todos os dias o valor da  
perseverança.

## **AGRADECIMENTOS**

À Clínica Obstétrica do HCFMUSP e ao Prof. Marcelo Zugaib, pela oportunidade de fazer parte de um modelo de atendimento de excelência e acolhimento às gestantes.

À Profa. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, amiga, orientadora, confidente e conselheira. Sem sua liderança e presença não teríamos vencido as batalhas contra o Covid-19 na Clínica Obstétrica HCFMUSP

Às Dras. Cristiane de Freitas Paganotti e Úrsula Trovato Gomes que desempenharam papel importante na coleta dos dados.

À Prof. Maria de Lurdes Brizot, por todo o incentivo à pesquisa e a inestimável contribuição na elaboração do artigo escrito com os dados dessa pesquisa.

Ao **Grupo de Estudo HC-FMUSP-Obstetrícia COVID-19**: Aline Scalisse Bassi; Amanda Wictky Fabri; Ana Claudia Rodrigues Lopes Amaral de Souza; Ana Claudia Silva Farche; Ana Maria Kondo Igai; Ana Maria da Silva Sousa Oliveira; Adriana Lippi Weissman; Carlos Eduardo do Nascimento Martins; Danielle Rodrigues Domingues; Fernanda Cristina Ferreira Mikami; Jacqueline Kobayashi Cippiciani; Jéssica Gorrão Lopes Albertini; Joelma Queiroz de Andrade; Juliana Ikeda Niigaki; Marco Aurélio Knippel Galletta; Mariana Yukie de Fátima Maeda; Mariana Yumi Miyadahira; Mariana Vieira Barbosa; Monica Fairbanks de Barros; Nilton Hideto Takiuti; Sckarlet Ernandes Biancolin Garavazzo; Silvio Martinelli; Tiago Pedromonico Arrym; Veridiana Freire Franco.

Às queridas Valeria Bigliani e Lea Nuss de Bigliani que nos ajudaram na travessia turbulenta do atendimento das pacientes críticas com Covid-19.

À querida Maria Rita Figueiredo Lemos Bortolotto que me inspirou e me inspira todos os dias a ser o melhor de mim mesma. À também querida Carolina Burgarelli Testa, pela sua incansável alegria e apoio.

A todos os funcionários da Clínica Obstétrica do HCFMUSP que não medem esforços em auxiliar os pesquisadores que a eles recorrem.

Aos assistentes e docentes da Clínica Obstétrica do HCFMUSP que se tornaram ao longo dos anos, mais que colegas de trabalho, um grupo de amigos queridos sempre dispostos a ajudar nas dificuldades, seja na vida acadêmica ou pessoal.

À minha família, a consanguínea e a que construí ao longo da vida, incluindo os amigos que se tornaram irmãos. Vocês são meu esteio!

A todas as pacientes que tivemos internadas durante a pandemia do Covid-19, aos seus filhos e aos seus familiares. Que a dor que sentimos pelas que se foram, nos sirvam de incentivo sempre e nos inspirem a buscar conhecimento.

## **AGRADECIMENTO AO ORGÃO FINANCIADOR**

O estudo teve o financiamento do Fundo CAPES (88881.504727/2020-01).

Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados.

*“Não existe docência sem discência. Ninguém educa ninguém, ninguém educa a si mesmo, os homens educam-se entre si, mediatizados pelo mundo. A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.”*

Paulo Freire  
(1921 – 1997)



## Sumário

Lista de Siglas

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	<b>Pag.1</b>
2. Objetivos.....	<b>Pag.10</b>
3. Revisão de Literatura:.....	<b>Pag.12</b>
Fatores de risco para as formas críticas da Covid-19.....	<b>Pag.13</b>
3.1. Fatores Demográficos, características individuais e hábitos.....	<b>Pag. 13</b>
A) Idade.....	<b>Pag. 13</b>
B) Índice de Massa Corpórea.....	<b>Pag. 16</b>
C) Tabagismo.....	<b>Pag. 18</b>
D) Tipo Sanguíneo.....	<b>Pag. 19</b>
3.2. História Obstétrica e Comorbidades.....	<b>Pag. 22</b>
A) Paridade e Idade Gestacional.....	<b>Pag. 22</b>
B) Intercorrências na gestação: Diabetes Gestacional e Pré-eclâmpsia.....	<b>Pag. 24</b>
C) Doenças pré-existentes.....	<b>Pag. 24</b>
3.3. Apresentação Clínica da Doença.....	<b>Pag. 28</b>
A) Sintomas.....	<b>Pag. 28</b>
B) Sinais Vitais à Admissão Hospitalar.....	<b>Pag. 30</b>
C) Achados da Tomografia Computadorizada.....	<b>Pag. 31</b>
D) Parâmetros Laboratoriais.....	<b>Pag. 32</b>

4. Método.....	<b>Pag. 43</b>
4.1. Critérios de Inclusão.....	<b>Pag. 44</b>
4.2. Tamanho da Amostra.....	<b>Pag. 45</b>
4.3. Ética.....	<b>Pag. 45</b>
4.4. Dados Analisados.....	<b>Pag. 45</b>
<b>4.4.1. Antecedentes pessoais e história clínica.....</b>	<b>Pag. 47</b>
4.4.1.1. Dados Demográficos, características individuais e hábitos.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.1.2. Comorbidades.....	<b>Pag. 43</b>
4.4.1.3. História Obstétrica e Intercorrências nessa gestação.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.2. Dados da internação.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.2.1. Motivo da Internação.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.2.2. Idade gestacional no Início dos sintomas do Covid-19.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.2.3. Dias de sintomas na internação.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.2.4. Admissão em Unidade de Terapia Intensiva.....	<b>Pag. 47</b>
4.4.2.5. Tempo de Internação Hospitalar em dias.....	<b>Pag. 48</b>
4.4.3. Apresentação Clínica da doença .....	<b>Pag. 48</b>
4.4.3.1. Sintomas do Covid-19.....	<b>Pag. 48</b>
4.4.3.2. Parâmetros clínicos na admissão.....	<b>Pag. 48</b>
4.4.3.3. Achados de tomografia computadorizada.....	<b>Pag. 49</b>
4.4.3.4. Achados laboratoriais na admissão.....	<b>Pag. 49</b>
A) Avaliação contínua dos parâmetros laboratoriais.....	<b>Pag. 49</b>
B) Avaliação categorizada dos parâmetros laboratoriais relevantes após avaliação contínua.....	<b>Pag. 50</b>
C) Avaliação combinada dos parâmetros laboratoriais categorizados mais relevantes.....	<b>Pag. 50</b>
4.5. Análise Secundária.....	<b>Pag. 50</b>

4.6. Análise Estatística dos Dados.....	<b>Pag. 50</b>
5. Resultados.....	<b>Pag. 52</b>
5.1. Antecedentes pessoais e história clínica.....	<b>Pag. 55</b>
5.1.1. Dados Demográficos, características individuais e hábitos.....	<b>Pag. 55</b>
5.1.2. Comorbidades.....	<b>Pag. 55</b>
5.1.3. História Obstétrica e intercorrências nessa gestação.....	<b>Pag. 55</b>
5.2. Dados da internação.....	<b>Pag. 57</b>
5.2.1. Motivo da Internação.....	<b>Pag. 57</b>
5.2.2. Idade Gestacional no Início dos Sintomas do Covid-19.....	<b>Pag. 57</b>
5.2.3. Dias de sintomas na Admissão.....	<b>Pag. 57</b>
5.2.4. Admissão em Unidade de Terapia Intensiva.....	<b>Pag. 57</b>
5.2.5. Tempo de Internação Hospitalar em dias.....	<b>Pag. 58</b>
5.3. Avaliação Clínica da Doença .....	<b>Pag. 58</b>
5.3.1. Sintomas.....	<b>Pag. 58</b>
5.3.2. Parâmetros Clínicos na admissão.....	<b>Pag. 60</b>
5.3.3. Achados de tomografia computadorizada.....	<b>Pag. 61</b>
5.3.4. Achados laboratoriais na admissão.....	<b>Pag. 62</b>
A) Avaliação contínua dos parâmetros laboratoriais.....	<b>Pag. 62</b>
B) Avaliação categorizada dos parâmetros laboratoriais relevantes após avaliação contínua.....	<b>Pag. 64</b>
C) Avaliação combinada dos parâmetros laboratoriais categorizados mais relevantes.....	<b>Pag. 65</b>
5.4. Análise Secundária: risco de IOT segundo características de suplementação de oxigênio recebida.....	<b>Pag. 66</b>

6. Discussão.....	<b>Pag. 68</b>
7. Conclusão.....	<b>Pag. 78</b>
8. Anexos.....	<b>Pag. 80</b>
9. Referências .....	<b>Pag. 94</b>
Apêndice	

Lista de Abreviações	
<b>ACOG</b>	“American College of Obstetricians and Gynecologists”
<b>ALT</b>	Alanino Aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferase
<b>b.p.m.</b>	Batimentos por Minuto
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CIVD</b>	Coagulação Intravascular Disseminada
<b>Covid-19</b>	“ <b>Coronavirus disease</b> 2019”
<b>CPK</b>	Creatinofosfoquinase
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctea
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>ECA</b>	Enzima Conversora da Angiotensina
<b>ECA-2</b>	Enzima Conversora da Angiotensina 2
<b>ECMO</b>	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>FiO2</b>	Fração inspirada de oxigênio
<b>FMUSP</b>	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>FR</b>	Frequência Respiratória
<b>g/dL</b>	Grama por decilitro
<b>HAC</b>	Hipertensão Arterial Crônica
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HELLP SINDROME</b>	Síndrome HELLP (“Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets counts”)
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IIQ</b>	Intervalo Interquartil
<b>ILA</b>	Índice de Líquido Amniótico
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IOT</b>	Intubação Orotraqueal
<b>I.p.m.</b>	Incurções por minuto
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	Quilograma por metro quadrado
<b>Ly</b>	Linfócitos
<b>ODM-WHO</b>	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio-WHO
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>mg/dL</b>	Miligrama por decilitro
<b>mg/L</b>	Miligrama por litro

<b>mil/mm<sup>3</sup></b>	Mil por milímetro cúbico
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>Min-Max</b>	Menor e Maior valor de uma Mediana
<b>ng/dL</b>	Nanograma por decilitro
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PAd</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAI-1</b>	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
<b>PAI-2</b>	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 2
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	Relação: pressão parcial arterial de O <sub>2</sub> / fração inspirada de O <sub>2</sub>
<b>PAs</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Pressão parcial arterial de gás carbônico
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>RT-PCR</b>	<i>reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>
<b>SRRA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>SRAG</b>	Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>U/L</b>	Unidade por litro
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>WHO</b>	World Health Organization

<b>Lista de Quadros, Figuras e Tabelas</b>		
<b>Quadro 1</b>	Ordem filogenética do SARS-CoV-2	Pág. 3
<b>Figura 1</b>	População estudada – Internação de gestantes e puérperas não vacinadas com suspeita de Covid-19 – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.53
<b>Tabela 1</b>	Gestantes e Puérperas não vacinadas internadas com Covid-19: tempo de hospitalização, mortalidade materna, admissão em UTI, e uso de oxigênio durante a internação hospitalar– HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.54
<b>Tabela 2</b>	Comparação das características demográficas, comorbidades, história obstétrica e intercorrências na gestação entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar– HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.56
<b>Tabela 3</b>	Comparação dos motivos para a internação e aspectos relacionados à doença entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.58
<b>Tabela 4</b>	Comparação dos sintomas encontrados entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a setembro de 2020	Pág.59
<b>Tabela 5</b>	Comparação dos parâmetros clínicos na admissão hospitalar entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a setembro de 2020	Pág.61
<b>Tabela 6</b>	Comparação dos achados de TC de tórax entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a setembro de 2020	Pág.62
<b>Tabela 7</b>	Comparação dos parâmetros laboratoriais na admissão entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar, análise contínua – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.63

<b>Tabela 8</b>	Comparação dos parâmetros laboratoriais na admissão hospitalar entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar, análise categorizada – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.65
<b>Tabela 9</b>	Riscos estimados para uso de oxigênio e a combinação de parâmetros laboratoriais para gestantes e puérperas não vacinadas internadas com diagnóstico de Covid-19– HCFMUSP abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.66
<b>Tabela10</b>	Necessidade Intubação orotraqueal (IOT) de acordo com as características da suplementação de oxigênio para gestantes e puérperas não vacinadas internadas com diagnóstico de Covid-19 – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020	Pág.67



## RESUMO

Baptista F S, *Fatores de risco para necessidade de uso de oxigênio em gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2023.

**Objetivos:** identificar os fatores de risco para necessidade de uso de oxigênio (O<sub>2</sub>), durante a internação hospitalar em gestantes e puérperas com Covid-19, não vacinadas. Como objetivo secundário o estudo correlacionou o tipo de suporte de O<sub>2</sub> e o risco de intubação oro traqueal (IOT). **Métodos:** coorte prospectiva envolvendo gestantes internadas com Covid-19 no período de abril a setembro de 2020. Gestantes e puérperas não vacinadas que usaram O<sub>2</sub> foram comparadas às que não usaram O<sub>2</sub> quanto aos fatores de risco: características demográficas, hábitos de vida, comorbidades, história obstétrica, sintomas de Covid-19, parâmetros clínicos e laboratoriais na admissão hospitalar e achados de tomografia computadorizada (TC) de tórax. A análise univariada de Poisson foi utilizada para estimar o risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. **Resultados:** 145 pacientes, 80 que usaram O<sub>2</sub> e 65 sem uso de O<sub>2</sub> foram incluídas na análise. Índice de massa corpórea (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, tabagismo e hipertensão crônica aumentaram risco de necessidade de O<sub>2</sub> em 1,86 (1,10 – 3,21), 1,57 (1,16-2,12) e 1,46 (1,09-1,95) vezes respectivamente. Frequência respiratória maior ou igual a 24 incursões por minuto e saturação de O<sub>2</sub> menor do que 95% apresentaram riscos relativos para necessidade de O<sub>2</sub> de 2,55 (1,82-3,56) e 1,68 (1,27 – 2,20), respectivamente. Achados de TC de tórax com lesões em “vidro fosco”  $< 50\%$  e com lesões em “vidro fosco”  $\geq 50\%$  os riscos de necessidade de O<sub>2</sub> foram respectivamente 3,41 vezes e 5,33 vezes maior do que pacientes que não apresentaram sinais de pneumonia viral à TC. A combinação de PCR  $\geq 21$  mg/L, hemoglobina  $< 11,0$  g/dL e linfopenia  $< 1500/\text{mm}^3$  na admissão hospitalar aumentou 4,97 vezes o risco de necessidade de uso de O<sub>2</sub>. **Conclusões:** Em pacientes obstétricas internadas com Covid-19, história clínica, parâmetros laboratoriais, clínicos e radiológicos na admissão foram identificados como fatores de risco para necessidade de O<sub>2</sub>, selecionando a população com maior chance de piora. Qualquer tipo de suporte de O<sub>2</sub> aumenta o risco de IOT nessas pacientes.

**Descritores:** Covid-19, Mortalidade materna, Suporte ventilatório, Suplementação de oxigênio, Unidade de terapia intensiva, Síndrome respiratória aguda grave.

## ABSTRACT

Baptista F S, *Risk factors for the need for oxygen use in unvaccinated pregnant and postpartum women with a diagnosis of Covid-19* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2023

**Objectives:** To identify the risk factors for the need to use oxygen (O<sub>2</sub>) during hospitalization in Covid-19 unvaccinated pregnant and postpartum women. As a secondary objective, the study correlated the type of O<sub>2</sub> support in unvaccinated pregnant and postpartum women and the risk of orotracheal intubation (OTI). **Methods:** prospective cohort involving pregnant women hospitalized with Covid-19 from April to September 2020. Unvaccinated patients who received O<sub>2</sub> have been compared to those who did not receive O<sub>2</sub> regarding risk factors: demographic characteristics, lifestyle habits, comorbidities, obstetric history, symptoms of Covid-19, clinical and laboratory parameters at hospital admission, and CT findings. Poisson univariate analysis was used to estimate the relative risk (RR) and their respective 95% confidence intervals. **Results:** 145 patients, 80 who used and 65 who did not use O<sub>2</sub>, were included. BMI  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, smoking, and chronic hypertension increased the risk of O<sub>2</sub> need by 1.86 (1.10 – 3.21), 1.57 (1.16-2.12), and 1.46 (1.09-1.95), respectively. Respiratory rate  $\geq 24$  breaths/min and O<sub>2</sub> saturation  $< 95\%$  presented RR for O<sub>2</sub> requirements of 2.55 (1.82-3.56) and 1.68 (1.27 – 2.20), respectively. Regarding CT findings with ground glass (GG)  $< 50\%$  and with GG  $\geq 50\%$ , the risk of O<sub>2</sub> requirement were respectively 3.41-fold and 5.33-fold higher than in patients who haven't viral pneumonia on CT. The combination of CRP  $\geq 21$  mg/L, hemoglobin  $< 11.0$  g/dL, and lymphopenia  $< 1500/\text{mm}^3$  on hospital admission increased the risk of O<sub>2</sub> use by 4.97 times. **Conclusions:** In obstetric patients hospitalized with Covid-19, clinical history, laboratory, clinical and radiological parameters at admission were identified as a risk for O<sub>2</sub> need, selecting the population with the greatest chance of worsening. Any type of O<sub>2</sub> support increases the risk of OTI in these patients.

**Descriptors:** Covid-19, Maternal mortality, Ventilatory support, Oxygen supply. Intensive care unit, Severe acute respiratory syndrome.

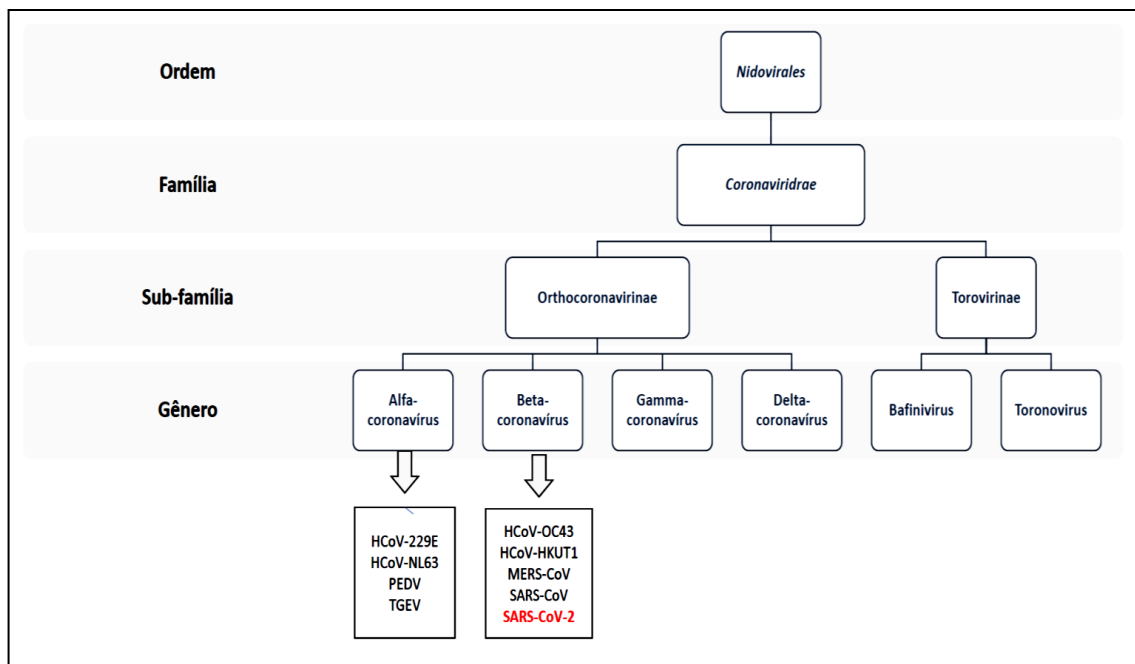
# 1. Introdução

A pandemia do Covid-19, ou “*Coronavirus disease-19*” foi causada por um Coronavírus, o SARS-CoV-2. Trata-se de um RNA (*Ribonucleic acid*) vírus de fita simples envelopado, pertencente à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*. Essa subfamília é dividida em 4 gêneros: alfa, beta, delta e gama (Quadro 1)(1–3). Normalmente, os Coronavírus que infectam humanos pertencem ao gênero alfa ou beta e caracterizam-se por serem vírus zoonóticos, ou seja, acometem animais silvestres e, em dado momento, podem infectar humanos por transbordamento. Sequenciamento genético dos Beta-Coronavírus mostram uma afinidade por células de morcegos, mas podendo usar outros animais não domésticos como transmissores intermediários. Alfa-Coronavírus e Beta-Coronavírus já são conhecidos desde 1960 como possíveis agentes causadores de infecções respiratórias, porém existem dois registros de epidemias progressas por Beta-Coronavírus. Em 2003, um Beta-Coronavírus, o SARS-CoV, causou a epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a partir de um reservatório natural de morcegos tendo como hospedeiro intermediário os gatos civetas. Registraram-se 800 mortes em 8000 casos no mundo, conferindo a esse vírus uma letalidade de 10%. Já em 2012, um outro beta-Coronavírus, o MERS-CoV, que infectava, a princípio, morcegos e, posteriormente, dromedários, também sofreu fenômeno de transbordamento, sendo responsável por 800 mortes em 2500 casos (35% de letalidade) da epidemia respiratória conhecida por Síndrome Respiratória do Oriente Médio (1,2,4). No mundo todo, até 31 dezembro de 2022, o número total de casos de SARS-CoV-2 ultrapassou 660 milhões, totalizando mais de 6,6 milhões de óbitos, conferindo, então, uma letalidade a esse Coronavírus de, aproximadamente, 1% (5).

O SARS-CoV-2 é um Beta-Coronavírus que, inicialmente, tinha como reservatório natural morcegos *Rhinolophus*, encontrados na Ásia, África, Oriente Médio e Europa. Nunca foi encontrado em animais domésticos, e, provavelmente, por serem muito bem adaptados a receptores de células humanas, tiveram o seu transbordamento e a sua disseminação facilitados. O sequenciamento do vírus e suas mutações sugerem que a infecção no primeiro caso humano se deu no último trimestre de 2019 em Wuhan, China. As

investigações iniciais concluem que os primeiros casos aconteceram no Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, em Wuhan, infectando, primeiramente, donos de barracas, funcionários ou visitantes assíduos. Após algumas incertezas quanto a um hospedeiro intermediário entre os morcegos e os humanos, acredita-se que um mamífero silvestre, o pangolin-chinês, tenha desempenhado esse papel (2). Outros casos isolados, na mesma cidade, sem relação com o mercado, também foram identificados em novembro e dezembro de 2019 (1,2,4,6). A partir do primeiro caso em Wuhan, pouco mais de 3 meses depois, o vírus havia se espalhado, sendo declarada instalada a pandemia pelo SARS-CoV-2 em 11 de março de 2020 (6).

**Quadro 1. Ordem filogenética do SARS-CoV-2**



Fonte: Adaptado de Galanopoulos *et al.* (2)

O SARS-CoV-2 se dissemina por aerossóis, gotículas respiratórias, fômites e contato pessoa a pessoa. O vírus possui uma proteína chamada “*spike*” que se liga ao receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA-2) e, dessa maneira, entra na célula hospedeira. A proteína *spike* usa a transmembrana

serina protease 2 (TMPRSS2) para o processo de clivagem e replicação do RNA viral na célula infectada. O receptor da ECA-2 está presente em vários tecidos, tais quais rins, coração, cérebro, trato gastrointestinal e pulmões, podendo haver manifestações clínicas nos diversos órgãos. Entretanto, é nos pulmões e no trato gastrointestinal que ele se encontra mais prevalente, sendo, portanto, as manifestações pulmonares e gastrointestinais da doença as mais observadas (2,3,7–9). Os pulmões apresentam 75% da expressão dos receptores da ECA-2, explicando, assim, o quadro clínico respiratório ser tão frequente entre os pacientes infectados. O vírus já apresentou várias mutações, mas suas características patogênicas continuam similares, observando-se um período de incubação de 3 a 7 dias, seguido de 7 dias de replicação viral, do 7º ao 10º dia a dita fase pulmonar caracterizada por sintomas respiratórios e, após o 10º dia, a fase citoquinica com agravamento inflamatório multissistêmico, com liberação de interleucina 6-12-17-18, interferon I, fator de necrose tumoral  $\alpha$ - $\beta$ , e quimiocina CXCL 8-9-10 e quimiocina CCL 2-3-5, atraindo macrófagos, monócitos e células T para os tecidos infectados. Esse último evento, juntamente com um estado microtrombótico sistêmico, é responsável pelo agravamento da doença culminando com a deterioração da função respiratória nos pacientes que desenvolvem a forma crítica da doença (2,3,8–10). Porém, a doença cursa não só com o agravo respiratório, caracterizado pela SRAG, mas pode cursar com injúria renal, hepática, miocárdica, trombocitopenia, hipertensão, e alterações neurológicas e psiquiátricas(7).

A ECA-2 é uma monocarboxipeptidase, considerada a principal enzima do controle do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Quando temos uma queda de pressão arterial sistólica abaixo de 100 mmHg, o organismo ativa o SRAA, com liberação de renina, que promoverá vasoconstrição, hipertrofia muscular de camada média de vasos, fibrose e apoptose inflamatória. Além disso, a renina ativa o angiotensinogênio que vai resultar num produto de clivagem, a angiotensina I. A angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA), e ambas, angiotensina I e II atuando em seus receptores, promoverão o braço vasoconstritor e inflamatório do SRAA, com vasoconstrição, antinatriurese, antidiurese, fibrose e proliferação celular,

bem como, liberação de vasopressina e aldosterona (3,11). Esse é o braço vasoconstritor e inflamatório do SRAA, que é regulado pelo braço da ECA-2. A ECA-2 transforma angiotensina I em angiotensina (1-9) e angiotensina II em angiotensina (1-7), e essas vão se ligar ao MAS receptor (polipeptídeo acoplado à proteína G e presente em vários tecidos do corpo), fazendo a contrarregulação da angiotensina I/II. Assim, o braço controlado pela ECA-2 vai proporcionar um efeito cardioprotetor, anti-inflamatório e de diminuição da pressão arterial (7). Paradoxalmente, estudos mostraram que quanto maior a expressão tecidual e níveis séricos de ECA-2, maior a proteção para a infecção pelo SARS-CoV-2. Isso, talvez, pelo balanço ECA/ECA2, privilegiando um braço anti-inflamatório (7,8). Dessa maneira, podemos explicar por que alguns pacientes são menos ou mais susceptíveis a desenvolverem formas graves do Covid-19. Jovens têm uma alta expressão de ECA-2 e isso diminui com o passar dos anos; crianças, além de ter uma alta expressão de ECA-2, tem um sistema imunológico não totalmente maduro com menor capacidade de resposta inflamatória e ativação do SRAA em alvéolos pulmonares; ao longo da vida, homens, quando comparados a mulheres, têm uma menor expressão de ECA-2, se tornando um grupo de pacientes com maior risco para formas graves; alguns indivíduos com comorbidades, como *diabetes mellitus*, têm também expressão de ECA-2 reduzida; algumas etnias, como mulheres orientais, têm uma maior expressão de ECA-2, conferindo uma certa proteção para as formas graves (7).

Gestantes são ou não um grupo de risco para formas graves? Desde que a World Health Organization (WHO) decretou instalada a pandemia do novo SARS-CoV-2, em março de 2020 (6), uma avalanche de conhecimentos e descobertas surgiu em forma de publicações. Inicialmente, os relatos que chegavam dos casos na China e no Norte da Itália eram que gestantes, por serem uma população mais jovem, teriam uma evolução mais favorável da doença, não representando um grupo de risco, diferente do que havia acontecido na epidemia de H1N1, em 2010, em que, desde o início da epidemia, gestantes foram tratadas como uma população com maior chance de piora clínica (12,13).

Porém, já no primeiro semestre de 2020, e principalmente em publicações a partir de setembro de 2020, foi ficando claro, que quando se comparavam

gestantes com mulheres não gestantes, na mesma idade e com mesmas comorbidades, gestantes tinham um risco quase 3 vezes maior de evoluírem com uma forma mais grave da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2 (14).

A gestação determina uma série de modificações no organismo da mulher e que contribuem para uma pior evolução das infecções virais respiratórias (8,15). Do ponto de vista imunológico, a gestante apresenta uma maior proliferação de linfócitos T Helper 2 que linfócitos T Helper 1, menor liberação de células “*natural killer*” e fator de necrose tumoral, privilegiando, assim, uma maior resposta humoral em detrimento da resposta imunológica inicial celular (8,9,11,16). As modificações cardiovasculares são bem peculiares, conferindo maior susceptibilidade para deterioração circulatória nas formas graves da doença. Essas modificações incluem: aumento de volume sanguíneo caracterizado por aumento em torno de 40% do volume plasmático e de 20% da massa eritrocitária, resultando em uma anemia dilucional, mais observada a partir da 28ª semana de gestação; aumento da frequência cardíaca em 15 a 20 batimentos por minuto; aumento do débito cardíaco em 30 a 50%; diminuição da pressão arterial em 10 a 15 mmHg; diminuição da pressão coloidosmótica; diminuição da pressão capilar pulmonar e, ainda, diminuição da resistência vascular (8,15,17–19). Do ponto de vista respiratório, as modificações incluem: elevação do diafragma, aumento do consumo de oxigênio em 30 a 40%, aumento do volume corrente em 30 a 40%, aumento do esforço respiratório por ação da progesterona em centro respiratório (Sistema Nervoso Central), diminuição de volume residual, diminuição da capacidade residual funcional em 10 a 25%, diminuição do volume de reserva expiratório em 20% e diminuição da capacidade pulmonar total em 200 ml (8,15,17–19). Ainda, a gestação se caracteriza por um estado de hipercoagulabilidade e ocorre o aumento dos seguintes fatores da coagulação: I, II, VII, VIII, IX e X; redução da Proteína S; aumento da resistência à Proteína C ativada; aumento da atividade dos inibidores da fibrinólise, PAI-1 e PAI-2; aumento progressivo do dímero D, mostrando claramente o incremento da atividade fibrinolítica ao longo dos 3 trimestres da gestação. Além disso, ocorre estase venosa progressiva e lesão endotelial por ocasião do parto, conferindo à



gestação um estado pró-trombótico, com aumento do risco de fenômenos tromboembólicos em 5 vezes (20–23).

Pelo acima exposto, fica claro que gestantes são grupo de risco para evolução para as formas graves da doença e, portanto, com maior risco de precisarem de suporte de oxigênio e de intubação orotraqueal (11,24–26). Países em desenvolvimento, que já apresentavam dificuldades em reduzir os índices de morte materna e *near miss*, rapidamente, se depararam com o aumento da razão de morte materna por Covid-19. No Brasil, esse aumento de mortalidade materna foi apontado por estudos que reforçam as desigualdades socioeconômicas e a dificuldade em se estruturar o sistema de saúde para atenção a gestantes e puérperas com as formas graves da doença (27–30). Estudo brasileiro mostra que 30% das gestantes e puérperas que morreram por Covid-19 em nosso país não tiveram acesso à intubação orotraqueal, que 19% sequer foram admitidas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e mesmo aquelas que deram entrada em uma UTI, com formas críticas da doença, tiveram uma taxa de mortalidade de, aproximadamente, 28%, sendo que, em alguns estados do Brasil, essa porcentagem de óbitos em UTI chegou a 71% (31,32). Isso, na verdade, só é o reflexo do que já vínhamos enfrentando, demonstrando, ainda, as inúmeras falhas no processo assistencial de uma gestante e puérpera de alto risco.

No Brasil, havíamos pactuado reduzir a razão de morte materna (RMM) para 30/100.000 nascimentos até 2030, por ocasião da reunião da *World Health Organization* que estabeleceu os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (33). Apesar de imensos esforços nesse sentido, em 2019, fechamos o ano com uma RMM de 55,31/100.000 nascimentos com um total de mortes maternas em números absolutos de 1575. Ao analisarmos os dados da RMM de 2020, vemos que essa foi de 71,97/100.000 nascimentos, com um número total de 1965 mortes, sendo 462 dessas por Covid-19. A situação fica ainda mais crítica quando observamos os dados ainda não consolidados de 2021, em que a projeção da RMM é de 113/100.000 nascimentos e com um número total de óbitos de 2796, sendo 1524 por Covid-19 (31,32). Ou seja, dobramos o número

de óbitos maternos em 2021 quando comparamos ao cenário de 2019, prévio à pandemia.

É certo que a vacinação de gestantes para o Covid-19 impactou tanto na diminuição do número de novos casos como também na gravidade desses (34,35). Trabalho nacional, utilizando dados do Observatório Obstétrico SRAG, demonstrou que, em uma população de 2.284 gestantes com Covid-19, a vacinação contra o SARS-CoV-2 reduziu internação em unidade de terapia intensiva (UTI), intubação orotraqueal (IOT) e óbito em 46%, 81% e 79%, respectivamente (35). Outro trabalho do mesmo grupo reforça os achados que puérperas vacinadas são protegidas e que as não vacinadas tinham mais chance de ventilação invasiva e admissão em UTI, principalmente relacionadas às infecções pela variante original e pela variante Gamma (36).

No Brasil, entretanto, passamos de 2050 casos de óbitos em gestantes e puérperas; e, apesar da vacinação de gestantes que se iniciou em maio de 2021, ao olharmos para o número de óbitos em 2022, nos deparamos com 75 óbitos por Covid-19 em gestantes e puérperas (31,32). Tal situação, em parte, pode estar ligada à baixa aderência da população em receber doses de reforço da vacina, ou, ainda, ao aumento da circulação do vírus por arrefecimento nas medidas sanitárias e de distanciamento (37).

Um exemplo da baixa aderência à vacinação, seja por questões culturais seja, ainda, econômicas é o que acontece no continente africano, em que apenas 67% das doses de vacina adquiridas foram efetivamente aplicadas, perfazendo um total de apenas 23% da população vacinada com, pelo menos, duas doses (38).

A despeito da vacinação ter causado uma significativa redução no número de casos e da menor gravidade desses, com o aumento da circulação do vírus, com a diminuição à aderência às doses de reforço da vacina, e, ainda, considerando as fragilidades do nosso sistema de saúde em relação à gestação de alto risco, um estudo que observasse fatores de risco e evolução da doença em gestantes não vacinadas é de extrema importância. Posto isso, a necessidade de

estabelecermos algoritmos para a identificação precoce de gestantes que podem agravar é urgente e necessária.

A identificação de pacientes com maior risco de deterioração clínica foi largamente investigada, especialmente em mulheres não grávidas (39,40). Vários estudos propuseram fatores de risco para internação em UTIs, intubação orotraqueal e morte (26,40,41). Entretanto, fazem-se necessárias avaliações de gestantes e que também incluam critérios de piora da doença em estágios mais precoces, como a necessidade de uso de oxigênio (42), para possibilitar melhor assistência ao binômio materno-fetal, especialmente maior acesso a unidades de terapia intensiva e intubação orotraqueal.

Assim, considerando que a deterioração clínica da doença se traduz, na grande maioria das vezes, pela instalação da Síndrome Respiratória Aguda Grave, com a necessidade de suporte de oxigênio (10,40,42–44), o presente estudo teve por objetivo identificar os fatores de risco para necessidade de uso de oxigênio durante a internação hospitalar em gestantes e puérperas com Covid-19 não vacinadas.

## 2. Objetivos

Este estudo teve por objetivo avaliar os fatores de risco determinantes para a necessidade de uso de oxigênio em gestantes e puérperas internadas com Covid-19 e não vacinadas.

Como objetivo secundário, esse estudo correlacionou os tipos de suporte de oxigênio em gestantes e puérperas não vacinadas internadas com Covid-19 e o risco de intubação orotraqueal.

## **3. Revisão de Literatura**

## **Fatores de risco para formas críticas da Covid-19**

Um paciente que se infecta pelo SARS- CoV-2 pode ter evolução diversa desde assintomático até a forma crítica da doença, traduzida pela SRAG. Embora o conhecimento sobre todos os pormenores da fisiopatologia da doença, incluindo identificar os diferentes desfechos entre os acometidos, sejam processos ainda em evolução, fatores de risco para essa deterioração clínica foram observados ao longo desses 36 meses. Estabelecer esses fatores de risco e identificar o paciente com maior chance de piora é um desafio mundial, no sentido de organizar os serviços de saúde, considerando que temos ainda vários países com taxas baixas de vacinação da população (38). Fatores de risco já foram demonstrados tanto na população geral quanto em gestantes, entretanto, existem lacunas na literatura quando se trata de estudos com maior número de pacientes gestantes. Alguns autores dizem não ter diferença nos fatores de risco entre gestantes e puérperas e pacientes não gestantes (8), apenas reafirmam que a gestação e puerpério por si só seriam fator de risco para evolução desfavorável (14). Assim, trazemos, a seguir, fatores de risco já estudados, na população geral e em gestantes e puérperas, divididos pelos seguintes tópicos: fatores demográficos, história obstétrica e comorbidades, e apresentação clínica da doença.

### **3.1 Fatores demográficos, características individuais e hábitos**

#### **A) Idade**

Desde as primeiras publicações, a idade do paciente com Covid-19 se mostrou como um fator de risco para desenvolver formas mais graves da doença.

Sun e colaboradores (45), ao estudarem 84 pacientes não gestantes com Covid-19, 23 com a forma grave da doença e 61 com a forma leve, encontraram mediana de idade maior no grupo com a forma grave da doença, de 54 anos (intervalo interquartil-IIQ 45-68) em comparação à mediana de idade de 44 anos (IIQ 34-50) no grupo com a forma leve ( $p < 0,001$ ).

Cantenys-Molina *et al.* (46), em uma coorte de 701 pacientes não gestantes com Covid, compararam os 112 que morreram com os 590 que se curaram e observaram que, entre os pacientes que foram a óbito, a mediana de idade foi maior de 79 (IIQ 72-84) comparada aos que tiveram alta em que a mediana da idade foi de 61 (IIQ 48-72),  $p < 0,001$ .

Uma coorte chinesa (47) de 63 pacientes não gestantes com Covid-19, sendo 8 com doença leve, 36 com doença moderada, 10 com doença grave e 9 com doença crítica, demonstrou medianas (mínimo/máximo: mín.-máx.) de idade em anos progressivamente maior, a saber: 23 anos (3-48), 47 anos (13-78), 59 (33-85) e 69 (34-79), respectivamente,  $p = 0,0001$ .

Zhu *et al.* (48) compararam 111 pacientes não gestantes com Covid-19 forma não grave com 16 com a forma grave e encontraram uma média (DP) de idade em anos menor entre os pacientes com as formas mais leves da doença [49,95(15,52) x 57,50 (11,70),  $p = 0,03$ ].

Em uma coorte italiana (49) que comparou 98 gestantes assintomáticas, com 110 gestantes com doença não grave e 42 com doença grave, ao categorizar as pacientes em  $\leq 29$  anos, 30 a 34 anos e  $\geq 35$  anos, os autores não encontraram diferença entre os grupos. O mesmo grupo de pesquisadores já tinha publicado uma coorte menor de 77 gestantes, e não encontraram diferença na idade materna nos grupos com e sem gravidade (50).

Knight e colaboradores (51), em uma coorte de 427 gestantes positivas para o SARS-CoV-2 no Reino Unido, estudaram o risco de hospitalização por Covid-19 e categorizaram as pacientes em faixas etárias, menor que 20 anos (4 pacientes), de 20 a 34 anos (248 pacientes) e maior ou igual a 35 anos (175 pacientes). Os autores usaram a faixa de 20 a 34 anos como referência, e, embora não tenham encontrado diferença em relação à faixa etária menor que 20 anos, eles demonstraram um risco relativo (RR) de hospitalização de 2,3 (intervalo de confiança (IC) 95% 1,8 – 2,7) para o grupo com mais de 35 anos.

Takemoto *et al.* (29), em um estudo brasileiro que comparou 124 gestantes que morreram por Covid-19 com 854 que evoluíram para cura,



observaram que a mediana da idade materna nos dois grupos foi, respectivamente, 32 anos (IIQ 25-37) e 30 anos (IIQ 25 – 35),  $p=0,0039$ , portanto, maior no grupo que evoluiu com óbito.

Uma coorte estadunidense envolvendo 66 gestantes positivas para a Covid-19, sendo 44 com doença grave e 20 com doença crítica, também encontrou idade materna maior no grupo de maior gravidade. Pierce-Williams e colaboradores (52) encontraram média de idade materna de 32 anos ( $\pm 6$ ) no grupo grave e de 35,9 anos ( $\pm 4,3$ ) no grupo de gestantes críticas,  $p=0,011$ .

Cohen e colaboradores (53), em uma coorte de gestantes francesas, compararam 82 pacientes com Covid-19 em formas leves ou assintomáticas com seis que apresentaram a forma grave da doença, e demonstraram uma mediana de idade materna menor no grupo de menor gravidade [31 anos (IIQ 38-33) X 34 anos (IIQ 32-40),  $p<0,01$ ].

Grechukhina *et al.* (54) testaram 1567 gestantes, resultando em 141 positivas para o SARS-CoV-2, essas foram divididas em 44 (31,2%) assintomáticas, 82 (58,2%) com sintomas leves, nove (6,4%) com sintomas moderados e seis (4,3%) com a forma grave da doença. O estudo não encontrou diferença nem quando analisou as medianas das idades nos grupos ( $p=0,62$ ) nem quando categorizou por frequência de faixas etárias ( $p=0,40$ ).

Lokken *et al.* (55), em uma coorte de 240 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, compararam as características de 216 pacientes ambulatoriais com 24 pacientes hospitalizadas. Em relação à idade materna, os autores encontraram no grupo das pacientes ambulatoriais e hospitalizadas uma mediana (IIQ) de idade em anos, respectivamente, de 28 (24-33) e 32 (26-35),  $p=0,04$ , ou seja, maior no grupo das hospitalizadas.

Estudo com dados nacionais dos Estados Unidos da América (56) resgatou os dados da evolução clínica de 7.950 gestantes infectadas com SARS-CoV-2, sendo 1.659 com as formas críticas e graves da doença, e 6.291 assintomáticas ou com formas leves e moderadas. Os autores usaram as gestantes com menos de 20 anos como referência e categorizaram em 20 a 25

anos, 26 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos e maior ou igual 40 anos. Exceto na faixa de 20 a 25 anos, em que não houve diferença estatisticamente significativa, nas demais faixas etárias, os autores demonstraram RR progressivos para as formas graves da doença, a saber, 26 a 29 anos (RR 1,32; IC 95% 1,02-1,71), 30 a 24 anos (RR 1,43; IC 95% 1,10-1,85), 35 a 39 anos (RR 1,53; IC 95% 1,16-2,00) e  $\geq 40$  anos (RR 1,66; IC 95% 1,19-2,32).

## **B) Índice de Massa Corpórea (IMC)**

Muitas publicações, desde fevereiro de 2020, correlacionam a obesidade como fator de risco para a Covid-19 grave.

Zhu *et al.* (48), em uma coorte que comparou 111 pacientes não gestantes com Covid forma não grave com 16 com a forma grave, encontraram uma média (DP) de IMC em Kg/m<sup>2</sup> maior entre os pacientes com as formas mais graves da doença [23,71(3,04) x 26,04 (5,63),  $p=0,013$ ].

Di Martino e colaboradores (49) estudaram 250 gestantes positivas para SARS-CoV-2, conforme já descrito, sendo 98 assintomáticas, 110 com quadro leve e moderado e 42 com quadro grave. Ao compararem as graves com as assintomáticas, encontraram um RR 1,8 (IC 95% 1,1-3,2) de piora nas pacientes obesas.

Knight *et al.* (51), em uma coorte inglesa de 427 gestantes positivas para o SARS-CoV-2 já citada anteriormente, estudaram o risco de internação hospitalar e compararam as pacientes em 3 grupos divididas por índice de massa corpórea (IMC), a saber: menor que 25 Kg/m<sup>2</sup>, maior ou igual a 25 e menor que 30 Kg/m<sup>2</sup>, e maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>. Usando as pacientes com IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup> como referência, encontraram um risco de internação 2 vezes maior (RR 2,0 IC 95% 1,5 – 2,5) nas pacientes com IMC  $\geq 25$  <30 Kg/m<sup>2</sup>, e 2,5 vezes maior (RR 2,5 IC 95% 2,0 – 3,2) naquelas com IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>.

Coorte brasileira também já citada, que comparou gestantes com Covid-19, sendo 124 que evoluíram a óbito e 854 que evoluíram com cura da doença, encontrou, respectivamente, 12 (9,7%) e 31 (3,6%) de pacientes obesas,

$p < 0,0001$ . Os autores demonstram um *odds ratio* (OR) de 2,31 (IC 95% 1,10-4,84) para óbito entre as gestantes obesas(29).

Lokken *et al.* (57) descrevem uma coorte de 46 gestantes positivas para SARS-CoV-2, sendo 6 (15%) com a forma grave da doença, e, entre essas 6 pacientes, a obesidade foi a comorbidade mais prevalente. Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores publicou casuística maior, de 240 gestantes, em que obesidade grave (IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>) esteve presente em 13 (6,3%) das 216 pacientes não hospitalizadas e em 4 (21,1%) das 24 pacientes hospitalizadas,  $p=0,02$ (55).

Savasi e colaboradores (50) compararam 63 gestantes com Covid-19 leve ou assintomático, com 14 gestantes com a forma grave da doença. No primeiro grupo, encontraram uma mediana menor de IMC de 22,8 Kg/m<sup>2</sup> (mín.- máx.: 17,5 Kg/m<sup>2</sup> – 54,1 Kg/m<sup>2</sup>) e, no segundo grupo, 30 Kg/m<sup>2</sup> (mín.-máx.: 19,4 Kg/m<sup>2</sup> – 54,1 Kg/m<sup>2</sup>),  $p=0,02$ .

Cohen *et al.* (53) compararam 82 gestantes com quadro leve da doença com seis gestantes que apresentaram a forma grave. Comparou-se a frequência da variável IMC maior ou igual a 25, em dois grupos: em 31 (38%) com menor gravidade x cinco (83%) com a forma grave do Covid-19,  $p < 0,05$ . Porém, os autores não encontraram diferença ao estudar as pacientes com IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>.

Grechukhina *et al.* (54), em uma coorte de 141 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, as dividiu em assintomáticas (31,2%), com sintomas leves (58,2%), com sintomas moderados (6,4%) e com a forma grave da doença (4,3%). Os autores estudaram obesidade como fator de risco para a piora, sendo que encontraram IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> pré-gestacional nas respectivas frequências nesses 4 grupos: 28,6%, 42,5%, 57,1% e 100% ( $p=0,01$ ). Ao categorizarem as pacientes com IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> em faixas (30-35 Kg/m<sup>2</sup>, 35-40 Kg/m<sup>2</sup> e  $> 40$  Kg/m<sup>2</sup>), essa diferença se torna ainda mais evidente ( $p < 0,01$ ).

La Verde e colaboradores (41) mostraram em uma metanálise com 154 gestantes com Covid-19 que a obesidade (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) apresentou um RR=2,48 (IC 95% 1,41-4,36) para morte materna.

Galang *et al.* (56), em coorte estadunidense de 7950 gestantes, sendo 1659 pacientes com a forma grave ou crítica do Covid-19, mostram que as pacientes que apresentavam IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> pré-gestacional tiveram um RR= 1,33 (IC 95% 1,19-1,49) de desenvolver maior gravidade da doença.

Reichelt e colaboradores (58) publicaram uma metanálise de gestantes com Covid-19 em dois recortes, estudos caso-controle e coortes públicas. Na metanálise de estudos individuais, encontraram 143 gestantes obesas em 356 gestantes com Covid-19, com maior risco para as obesas de doença grave (RR 1,23; IC 95% 1,12 – 1,36) e admissão em UTI (RR 2,39; IC 95% 1,49 – 3,83). Já no braço que reuniu resultados de coortes públicas nacionais, os autores, ao estudarem 596 gestantes com Covid-19, sendo 62 obesas, encontraram um risco de morte maior entre as obesas (RR 2,26; IC 95% 1,03 – 4,96).

### **C) Tabagismo**

A Organização Mundial de Saúde reconheceu, desde o início dos casos, o tabagismo como fator de risco para piora dos pacientes com Covid-19. Metanálise controversa incluindo cinco estudos, quatro que falavam contra o tabagismo ser fator de risco para evolução crítica da Covid-19 e 1 estudo que falava a favor, num total de 1399 pacientes, concluiu que não havia desfecho de maior gravidade da doença em fumantes (OR 1,69; IC 95% 0,41-6,92)(62). Esse trabalho foi largamente criticado por outros pesquisadores que apontam inclusive erros nos métodos estatísticos. Patanavanich e colaboradores (63) publicaram uma metanálise mais robusta, incluindo 19 estudos e 11.590 pacientes e mostram o tabagismo como fator de risco claro de desenvolver formas graves da Covid-19 (OR 1,91; IC 95%1,42-2,59), e, ainda, alertam para a grande perda de dados quanto à informação sobre tabagismo, inferindo que o risco pode ser ainda maior.

Tao e colaboradores (64) acompanharam 70 pacientes não gestantes positivas para o SARS-CoV-2 assintomáticos e perceberam que história de tabagismo aumentava o risco de se tornarem sintomáticos (RR 4,495, IC 95% 1,18 – 17,08).

Alguns trabalhos estudaram o tabagismo como fator de risco para Covid-19 grave em gestantes, porém a grande maioria não mostrou relação quanto à piora da evolução do Covid-19 associada a esse fator. Savasi *et al.*, em sua coorte de 77 gestantes, tinham apenas uma fumante no grupo não grave, e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (50). Cohen e colaboradores, em uma coorte de 88 gestantes, seis com doença grave, também descrevem o tabagismo entre gestantes como não sendo um fator de risco para Covid grave (53). Grechukhina *et al.* (54), em sua coorte já citada de 141 positivas para o SARS-CoV-2, divididas em assintomáticas, com sintomas leves, com sintomas moderados e com a forma grave da doença, não encontraram diferença de frequência de tabagismo entre os grupos ( $p=0,19$ ). Cohen e colaboradores (53), ao compararem 82 gestantes com Covid-19 não grave com seis gestantes com a forma grave da doença (com necessidade de suplementação de O<sub>2</sub>), também não encontraram diferença entre os dois grupos quanto ao tabagismo.

#### **D) Tipo Sanguíneo**

No passado, o polimorfismo que determina o tipo sanguíneo já foi associado com maior ou menor susceptibilidade a outras doenças infecciosas, devido às particularidades imunológicas presentes nesses grupos: maior susceptibilidade dos grupos B e AB a infecções por *E. coli*, maior susceptibilidade dos grupos O e A a infecções por *Salmonella*, etc. (65).

Assim, desde o início da pandemia por Covid-19, vários grupos têm pesquisado tanto a resistência à infecção pelo SARS-CoV-2 quanto o maior risco de evoluir para uma forma crítica da doença, de acordo com o tipo sanguíneo. Porém, até o momento, temos resultados bastante conflitantes.

Latz *et al.* (66), em uma coorte de 7648 pacientes não gestantes positivas para o SARS-CoV-2, resgataram os dados de 1289 deles, sendo que 484 (37,4%) foram hospitalizados, 123 (9,5%) em UTI, 108 (8,4%) com ventilação mecânica invasiva e 3 (0,2%) em ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea). Os autores constataram maior risco de positividade para o

SARS-CoV-2 entre os pacientes com tipo sanguíneo AB (RR 1,37; IC 95% 1,02 – 1,83) e menor risco de positividade para os pacientes do tipo sanguíneo O (RR 0,84; IC 95% 0,75 – 0,95), sem diferença para os grupos A e B. O mesmo estudo, entretanto, mostra que, rigorosamente, não havia nenhum tipo de associação entre o tipo sanguíneo e a chance de piora clínica entre os positivos, seja ventilação mecânica invasiva seja morte.

Niles e colaboradores (67), em uma coorte envolvendo os 50 estados estadunidenses incluindo 276.536 mulheres não gestantes, sendo 34.178 positivas para o SARS-CoV-2, estudaram o risco de testar positivo para a doença de acordo com o tipo sanguíneo. Encontraram um maior risco de testar positivo para SARS-CoV-2 se o paciente tivesse o tipo sanguíneo O (RR 1,07; IC 95% 1,03 – 1,11). Porém, os autores também perceberam que a positividade entre a população hispânica era maior, assim, refizeram a análise com ajuste para raça e encontraram resultados diferentes, em que o tipo O passou a ter menor risco de ser positivo para o SARS-CoV-2 (RR 0,92; IC 95% 0,92 – 0,99).

Halim *et al.* (68) estudaram 771 pacientes não gestantes em UTI positivas para o SARS-CoV-2 e encontraram grupos sanguíneos A, B, AB e O, respectivamente, 37,3%, 17,38%, 26,46% e 18,81%. O estudo demonstra que vários parâmetros de piora clínica eram mais frequentes de serem vistos em pacientes com tipagem sanguínea do tipo A, a saber: tosse ( $p=0,038$ ), febre ( $p=0,045$ ), cefaleia ( $p=0,015$ ), fadiga ( $p=0,006$ ), leucocitose ( $p<0,001$ ), aumento de ferritina ( $p<0,001$ ) e maior suplementação de  $O_2$  ( $p=0,002$ ). O estudo faz, ainda, um cálculo de risco para morte entre os pacientes do grupo sanguíneo A e encontra OR 3,49 (IC 95% 1,57 – 7,73). Entretanto, doença renal crônica foi mais prevalente entre os indivíduos com tipo sanguíneo A, e os autores não fazem ajuste dos cálculos corrigindo parâmetros como comorbidades e prevalência dos grupos sanguíneos no estudo e na população local.

Sardu e colaboradores (69) estudaram o risco de piora clínica em pacientes hipertensos não gestantes, positivos para o SARS-CoV-2, de acordo com o tipo sanguíneo. Os autores compararam 72 pacientes com tipo sanguíneo O com 92 pacientes do tipo sanguíneo não O (A/ B/ AB). Os autores

encontraram, no grupo não O, uma maior incidência de ativação da protrombina ( $p=0,002$ ), aumento de dímero D ( $p=0,009$ ), aumento do fator de Von Willebrand ( $p=0,007$ ) e aumento do fator VII da coagulação ( $p=0,008$ ). Os autores ainda encontraram no grupo não O uma maior frequência de injúria cardíaca (29,3% x 13%,  $p= 0,014$ ) e de morte (19,6% x 8,3%,  $p=0,034$ ). Na análise multivariada para risco de injúria cardíaca, os autores encontraram, entre o grupo não O, um OR 2,574 (IC 95% 1,207 – 5,490). Esses autores também não corrigem a prevalência dos vários tipos sanguíneos na população geral local para a comparação.

Matzhold e colaboradores (70) estudaram 338 pacientes caucasianos não gestantes positivas para o SARS-CoV-2, sendo 105 pacientes ambulatoriais e 233 hospitalizados (10 em UTI sem intubação orotraqueal, 17 em UTI com intubação orotraqueal, 18 mortes). Esses 338 pacientes foram estudados e foi avaliado o risco de piora clínica e hospitalização baseado nos seus respectivos tipos sanguíneos, porém os autores corrigiram a distribuição dos tipos sanguíneos levando em consideração a frequência desses em um registro nacional de 250.298 de doadores de sangue da população. Entre os grupos A e B, os autores não encontraram diferença estaticamente significativa para hospitalização. Entre os grupos O e AB, os autores encontraram, respectivamente, RR 0,71 (IC 95% 0,556 – 0,990) e RR 1,519 (IC 95% 1,014 – 2,203) para hospitalização, sendo o tipo O um fator protetivo e o tipo sanguíneo AB, um fator de risco. Não houve diferença entre os grupos quando se estudou agravo da doença entre pacientes internados.

Ahmed e colaboradores (71) compararam 269 gestantes com pesquisa negativa para o SARS-CoV-2, com 86 gestantes positivas, e correlacionaram com o grupo sanguíneo. Os autores encontraram maior risco de positividade para a Covid-19 entre as gestantes do grupo sanguíneo A (RR 1,71; IC 95% 1,05 – 2,78), e nenhuma diferença para os outros grupos sanguíneos

Uma coorte multicêntrica espanhola (72) estudou 1278 gestantes positivas para o SARS-CoV-2 e 1453 gestantes negativas, avaliou o risco de contrair o vírus de acordo com o tipo sanguíneo, bem como, o risco das pacientes



positivas se tornarem sintomáticas, também levando em consideração o tipo sanguíneo. Os autores não encontraram diferença quanto a se tornar positiva, porém perceberam uma maior chance de se tornarem sintomáticas quando as gestantes apresentavam o tipo sanguíneo O (OR 1,37; IC 95% 1,10 – 1,71). Porém, os autores perceberam que a incidência de sintomas sofria influência da idade e da etnia, assim, após ajuste para idade e raça, os riscos mudaram: o tipo sanguíneo O deixou de ter diferença estatisticamente significativa (OR 1,19; IC 95% 0,94 – 1,51).

Covali e colaboradores (65), em uma coorte de 457 gestantes que eram internadas para parto na Romênia, encontraram 46 positivas para o SARS-CoV-2 e 411 negativas; os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando analisaram os tipos sanguíneos. Da mesma maneira, Lehrer & Rheinstein (73) descreveram uma coorte de 23.165 pacientes e não encontraram diferença entre os grupos sanguíneos nem para a positividade para o SARS-CoV-2 nem para risco de morte entre os acometidos.

## **3.2 História Obstétrica e Comorbidades**

### **A) Paridade e idade gestacional**

San-Juan e colaboradores (42), ao compararem 18 gestantes que usaram O<sub>2</sub> com 14 que não usaram O<sub>2</sub>, encontraram as seguintes medianas (IIQ) de idade gestacional em semanas: 28,9 (27 – 29,2) e 28,3 (27-29), p=0,8, sem diferença entre os dois grupos.

Di Martino e colaboradores (49) estudaram 250 gestantes positivas para SARS-CoV-2, conforme já descrito, sendo 98 assintomáticas, 110 com quadro leve e moderado, e 42 com quadro grave, não encontraram diferença quanto à paridade nem quando compararam as formas não graves com as assintomáticas (RR 0,8; IC 95% 0,7-1,1), nem na comparação das graves com assintomáticas (RR 1,0; IC 95% 0,6-1,7).



Takemoto *et al.* (29), em uma coorte já citada na qual compararam 124 gestantes que morreram por Covid-19 com 854 que evoluíram para cura, ao estudarem as frequências dividindo as pacientes por trimestre gestacional, não encontraram diferença quanto à idade gestacional,  $p=0,1662$ .

Oakes e colaboradores (74) compararam 22 gestantes sintomáticas com 240 não gestantes. Entre as 22 gestantes, encontraram a mediana (mín.-máx.) das idades gestacionais no grupo com a forma grave da doença e nas que apresentaram a forma não grave, respectivamente, 33,2 semanas (24,3 - 35,4) e 33 semanas (15,7 – 39,6),  $p=0,57$ , sem diferença entre os grupos.

Grechukhina *et al.* (54), em sua coorte já citada de 141 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, divididas em assintomáticas, com sintomas leves, com sintomas moderados e com a forma grave da doença, encontraram as seguintes medianas (IIQ) de idade gestacional em semanas nos quatro grupos por ocasião do diagnóstico do Covid-19: 39 (38 - 39), 27,5 (17 - 36), 35 (30 - 36) e 26 (22 - 31),  $p<0,001$ . Ou seja, os autores demonstraram que idades gestacionais por ocasião do diagnóstico eram progressivamente menores nos grupos com maior gravidade da doença.

Savasi e colaboradores (50), em coorte já citada de 77 gestantes internadas por Covid-19, sendo 14 gestantes com a forma grave, não encontraram diferença no grupo mais grave quando analisaram a paridade e a idade gestacional do início dos sintomas.

Pierce-Williams e colaboradores (52), em coorte já citada, estudaram 66 gestantes positivas para a Covid-19 (44 com doença grave e 20 com doença crítica) e não encontraram diferença quanto à condição de multiparidade nem da idade gestacional no início dos sintomas.

Lokken *et al.* (55), em uma coorte de 240 gestantes positivas para SARS-CoV-2, não encontraram diferenças entre as 24 gestantes hospitalizadas e as 216 acompanhadas ambulatorialmente em relação à paridade. Porém, ao estudarem a distribuição das idades gestacionais por trimestre da gestação nos dois grupos, encontraram frequência progressivamente maior de segundo e

terceiro trimestre entre as hospitalizadas. Entre as 24 hospitalizadas, as frequências no primeiro, segundo e terceiro trimestre da gestação foram, respectivamente, de uma (4,2%), cinco (20,8%) e 18 (75,1%); entre as 216 pacientes ambulatoriais, essa mesma distribuição foi de 37 (17,1%), 62 (28,7%) e 117 (54,2%),  $p < 0,001$ .

Galang e colaboradores (56), em uma coorte estadunidense robusta, envolvendo 20 estados norte-americanos, compararam 1659 gestantes com Covid-19 formas graves ou críticas, com 6291 gestantes com as formas leves ou assintomáticas da doença, não evidenciaram a idade gestacional como fator de risco para evolução desfavorável.

## **B) Intercorrências na gestação: Diabetes Gestacional e Pré-eclâmpsia**

Papageorghiou e colaboradores (75), em coorte multicêntrica com 2184 gestantes, 725 positivas para Covid-19, estudaram o risco de positividade associado à pré-eclâmpsia e o risco de desfechos gestacionais piores na associação de pré-eclâmpsia e Covid-19. Não estudaram pré-eclâmpsia como fator de risco para piora do Covid-19.

Galang e colaboradores (56), já citados, em uma coorte estadunidense, envolvendo 20 estados norte-americanos, compararam 1659 gestantes com Covid-19 formas graves ou críticas, com 6291 gestantes com as formas leves ou assintomáticas da doença. Os autores não encontraram a presença de diabetes gestacional e de hipertensão gestacional como fatores de risco para o agravamento do quadro clínico.

## **C) Doenças pré-existent**

As comorbidades sempre estiveram no escopo dos fatores de risco para agravo da Covid-19. Doenças como hipertensão, diabetes, pneumopatias, doenças cardiovasculares, pelas próprias alterações imunológicas que acarretam aos seus portadores, é de se esperar que piorem a evolução da

infecção pelo SARS-CoV-2(3,7,8). Porém, alguns autores não conseguiram demonstrar tal relação em alguns trabalhos, os quais serão relatados a seguir.

Zhu *et al.* (48) compararam 111 pacientes não gestantes com Covid-19 forma não grave com 16 com a forma grave e, ao correlacionarem *diabetes mellitus*, doença cardiovascular e pneumopatia, não comprovaram maior incidência de nenhuma dessas comorbidades prévias no grupo de doentes mais graves.

Sun e colaboradores (45), já citados, ao estudarem 84 pacientes não gestantes com Covid-19, 23 com a forma grave da doença e 61 com a forma leve, não encontraram diferença entre os grupos quanto à frequência de diabetes, hipertensão, doença cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Lokken *et al.* (55), em uma coorte de 240 gestantes positivas para SARS-CoV-2, não encontraram diferenças entre as 24 gestantes hospitalizadas e as 216 acompanhadas ambulatorialmente em relação à antecedente de *diabetes mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular.

La Verde e colaboradores (41), em uma metanálise que comparou 131 gestantes que morreram por Covid-19 com 1155 que se curaram, não encontraram história de asma e diabetes como fatores de risco para o pior desfecho.

Grechukhina *et al.* (54), em sua coorte já citada de 141 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, divididas em assintomáticas, com sintomas leves, com sintomas moderados e com a forma grave da doença, não encontraram diferença de frequência de asma entre os grupos ( $p=0,20$ ), nem hipertensão arterial prévia ( $p=0,21$ ), tampouco de cardiopatia ( $p=0,74$ ).

Pierce-Williams e colaboradores (52), em coorte já citada de 66 gestantes positivas para a Covid-19 (44 com doença grave e 20 com doença crítica), não encontraram diferença quanto a qualquer tipo de pneumopatia, seja asma seja doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), entre os grupos grave e crítico com frequências, respectivamente, de 27% e 20%,  $p=0,76$ . Os autores também não

encontraram diferença quanto à doença cardíaca entre os grupos grave e crítico com frequências, respectivamente, de 18% e 15%,  $p=1,0$ .

Estudos que demonstraram doenças pré-existentes como fatores de risco para evolução desfavorável da Covid-19 são descritos a seguir.

- **Hipertensão arterial**

Zhu *et al.* (48) compararam 111 pacientes não gestantes com Covid forma não grave com 16 com a forma grave e encontraram uma maior frequência de hipertensos entre os pacientes mais críticos: 23/111 (20,72%) x 8/16 (50%),  $p=0,025$ . Em uma análise secundária, os autores encontraram uma chance de piora clínica entre os hipertensos quatro vezes maior (OR=4,38; IC 95% 1,012 – 18,993).

Lokken e colaboradores (55), já citados, encontraram frequência de história hipertensão arterial crônica entre gestantes positivas para SARS-CoV-2 hospitalizadas maior que entre as acompanhadas ambulatorialmente [5/24 (20,8%) x 6/216 (2,8%),  $p<0,001$ ].

Galang e colaboradores (56), na coorte envolvendo 20 estados norte-americanos, composta por 1659 gestantes com Covid-19 formas graves ou críticas, e 6291 gestantes com as formas leves ou assintomáticas da doença, encontraram um risco maior de formas graves para as pacientes previamente hipertensas, RR 1,40 (IC 95% 1,14 – 1,71).

- **Pneumopatias**

Tao e colaboradores (64), já citados, também perceberam que, entre os 70 pacientes não gestantes positivas para o SARS-CoV-2, havia um risco maior de se tornarem sintomáticos entre os pacientes com pneumopatias prévias (RR 7,09, IC 95% 1,12 – 44,9).

Lokken *et al.* (55), em uma coorte de 240 gestantes positivas para SARS-CoV-2, encontraram maior incidência de história asma entre as hospitalizadas

que as acompanhadas ambulatorialmente [5/24 (20,8%) x 16/216 (8,3%),  $p=0,02$ ].

Em uma coorte de 7950 gestantes com Covid-19, sendo 1659 com a forma crítica ou grave da doença, Galalng *et al.* (56) encontraram um RR para as formas graves de 1,41 (IC 95% 1,20 – 1,61) entre as pacientes com história clínica de DPOC.

- **Cardiopatias**

Takemoto *et al.* (29), em coorte já citada que comparou 124 gestantes que morreram por Covid-19 com 854 que evoluíram para cura, ao estudarem a presença de doença cardiovascular como comorbidade, encontraram 26 mulheres com doença cardiovascular (21%) entre as gestantes que morreram e 91 (10,7%) entre as gestantes que se curaram,  $p<0,0001$ .

Testa e colaboradores (76), em uma coorte de 3562 gestantes e puérperas positivas para o SARS-CoV-2, encontraram 602 mulheres com doença cardiovascular. Os autores observaram, entre as gestantes e puérperas com doença cardiovascular, uma maior idade materna ( $p<0,001$ ), maior prevalência de diabetes pré-gestacional ( $p<0,001$ ), obesidade ( $p<0,001$ ), sintomas respiratórios e sistêmicos ( $p<0,001$ ), admissão em UTI ( $p<0,001$ ) e suporte ventilatório ( $p=0,004$ ). Os autores também mostraram que as pacientes com doenças cardiovasculares apresentam uma maior chance de intubação orotraqueal no 3º trimestre da gestação (OR 1,32; IC 95% 1,16 – 1,50) e de mortalidade (OR 1,32; IC 95% 1,40 – 1,50).

- **Diabetes Mellitus**

Reichelt e colaboradores (58) publicaram metanálise com 356 gestantes com Covid-19, das quais 151 tinham diabetes pré-gestacional com RR de admissão em UTI para essas de 1,86 (IC 95% 1,11 – 3,11).

Takemoto *et al.* (29), em coorte já citada que comparou 124 gestantes que morreram por Covid-19 com 854 que evoluíram para cura, encontraram 21

(16,9%) gestantes com diabetes entre as que morreram e 65 (7,6%) entre as que se curaram,  $p < 0,0001$ , portanto, frequência maior no grupo que foi a óbito.

Cohen e colaboradores (53) compararam 82 gestantes com Covid-19 não grave com 6 gestantes com a forma grave da doença (necessidade de suplementação de O<sub>2</sub>) e encontraram frequência de diabetes maior nas pacientes com a doença mais grave [4/82 (4,8%) X 3/6 (50 %),  $p < 0,01$ ].

Galang e colaboradores (56), na coorte que comparou 1659 gestantes com Covid-19 formas graves ou críticas com 6291 gestantes com as formas leves ou assintomáticas da doença, encontraram um risco de pior evolução para as pacientes que tinham história prévia de *diabetes mellitus* tipo 1 ou tipo 2, RR 1,57 (IC 95% 1,25 – 1,97).

- **Colagenoses e doenças autoimunes**

Lokken e colaboradores (55) encontraram frequência de história doença autoimune entre gestantes positivas para SARS-CoV-2 hospitalizadas, maior que entre as acompanhadas ambulatorialmente [2/24 (8,3%) x 2/216 (0,9%),  $p < 0,01$ ].

### **3.3 Apresentação Clínica da Doença**

#### **A) Sintomas**

Alguns estudos correlacionam sintomas iniciais como preditores de piora, outros descrevem os sintomas mais prevalentes.

Karimi e colaboradores (77) publicaram um estudo descritivo de uma coorte de 571 gestantes (51 estudos), e encontraram como sintomas mais comuns febre (65,8%), tosse (61,6%), dispneia (6,4%), fadiga (6,1%) e mialgia (3,8%). Muito pouco encontrado: diarreia, vômitos, cefaleia, anosmia, congestão nasal e falta de ar. Da mesma forma, Aski *et al.* (78) estudaram uma coorte de 70 gestantes, em que observaram como sintomas mais comuns: febre (17%), dispneia (16%) e tosse (15%).

Jafari e colaboradores (3) publicaram uma metanálise (349 estudos) comparando 128.176 pacientes com Covid-19 não gestantes *versus* 10.000 gestantes com Covid-19 e encontraram: mialgia (26,5%) e calafrio (25%) mais prevalentes em gestantes; disgeusia (27%) e fadiga (26,5%) em não gestantes; os sintomas mais prevalentes nos dois grupos foram febre (75% das gestantes; 74% dos não gestantes) e tosse (48,5% das gestantes; 53,5% dos não gestantes).

Liu *et al.* (79), em uma coorte de não gestantes com 107 pacientes com doença moderada comparada a 33 pacientes com doença grave, identificaram sintomas mais comuns às formas críticas: fadiga [11(10,3%) x 10(30,3%),  $p=0,001$ ], dispneia [3(2,2%) x 6(18,2%),  $p=0,006$ ] e dor torácica [6(5,6%) x 8(24,2%),  $p=0,005$ ].

Ying Sun e colaboradores (47) analisaram uma coorte chinesa de 63 pacientes não gestantes comparando pacientes com formas leve (8/63), moderada (36/63), grave (10/63) e crítica (9/63). Os autores demonstraram que os sintomas mais correlacionados com gravidade foram: febre ( $p=0,004$ ) e dispneia ( $p=0,000$ ).

Savasi e colaboradores (50) estudaram 77 gestantes internadas por Covid-19, sendo 14 gestantes com a forma grave. Os autores encontraram febre [41(54%) x 13 (93%),  $p <0,01$ ] e dispneia [19(25%) x 8(57%);  $p<0,01$ ] mais presentes nas pacientes mais críticas.

Coorte francesa de março a abril de 2020, incluindo 82 gestantes não críticas e 6 gestantes críticas (53) demonstrou que alguns sintomas eram mais frequentes entre as mais graves, tais quais dispneia [34(41%) x 6(100%),  $p<0,01$ ], diarreia [23(28%) x 5(83%),  $p<0,05$ ] e vômito [10(12%) x 4(67%),  $p<0,01$ ].

Villar e colaboradores (80) compararam 706 gestantes com Covid-19 a 1424 gestantes sem Covid-19 e concluíram que febre e dispneia aumentavam complicações maternas [RR 2,56 (IC 95% 1,92 - 3,40)] e complicações neonatais [RR 4,97 (IC 95% 2,11 - 11,69)].

Grechukhina *et al.* (54), em sua coorte de 141 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, 97 foram sintomáticas e, entre essas, os sintomas que se associaram com piora clínica ( $p < 0,05$ ) foram: mialgia, febre, dispneia, náusea, dor torácica e dor abdominal.

San-Juan e colaboradores (42), ao estudarem uma coorte de 32 gestantes positivas para SARS-CoV-2, encontraram 18 que necessitaram de O<sub>2</sub> e 14 que não necessitaram. Os sintomas dispneia (100% x 50%,  $p = 0,003$ ) e mialgia (61,1% x 14,3%,  $p = 0,02$ ) foram significativamente mais presentes em quem usou oxigênio.

## **B) Sinais Vitais à Admissão Hospitalar**

Alguns trabalhos procuraram avaliar se os sinais vitais à admissão, tais quais Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR), Pressão arterial sistólica (PAs), Pressão arterial diastólica (PAd), Temperatura corpórea e Taxa de saturação de O<sub>2</sub> (sat. O<sub>2</sub>) poderiam ajudar a triar os pacientes de maior risco. Os resultados são diversos.

Pan e colaboradores (81) estudaram 124 pacientes não gestantes com Covid-19 grave, desses, 34 se recuperaram e 89 evoluíram a óbito. Ao avaliar os sinais vitais à admissão, os autores não encontraram diferenças entre os grupos quanto à presença de temperatura corpórea  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{FC} > 90$  b.p.m., ou níveis de PAs, porém encontraram diferenças significativas entre os dois grupos ao analisarem os parâmetros: sat. O<sub>2</sub>, FR e PAd. A frequência de pacientes com  $\text{sat. O}_2 \leq 89\%$  entre os pacientes recuperados e os que morreram foi, respectivamente: nove (25,7%) e 53 (59,6%),  $p = 0,001$ . Ao estudarem a FR à admissão, os autores encontraram uma mediana (IIQ) entre recuperados de 25 i.p.m. (20 i.p.m. – 30 i.p.m.) e entre os que evoluíram para óbito de 30 i.p.m. (25 i.p.m. – 34 i.p.m.),  $p = 0,001$ . Os autores ainda observaram que a ocorrência de  $\text{FR} > 30$  i.p.m. nos grupos de recuperados e de óbitos, foi de cinco (14,3%) e 35 (39,3%),  $p = 0,007$ . Ao analisarem a mediana da PAd nos dois grupos, não houve diferença, porém, observaram que a frequência de ocorrência de  $\text{PAd} \leq 80$



mmHg foi maior no grupo dos que evoluíram a óbito [14 (40%) x 54 (60,7%),  $p=0,037$ ].

Gestantes têm esses parâmetros modificados devido às mudanças fisiológicas da gestação, entretanto, existem poucos trabalhos que avaliaram esses parâmetros em gestantes e serão descritos a seguir.

San-Juan e colaboradores (42) compararam 18 gestantes com Covid-19 que usaram  $O_2$  durante a internação com 14 que não usaram  $O_2$ . Os autores encontraram a média (DP) da relação  $PaO_2/FiO_2$  na admissão, respectivamente, nos grupos: 426 (44,6) x 456 (4,8),  $p=0,012$ , valores menores entre as gestantes que usaram  $O_2$ .

Savasi e colaboradores (50), em uma coorte já citada de 77 gestantes internadas por Covid-19, sendo 14 gestantes com a forma grave, analisaram FC, FR e sat.  $O_2$  à admissão hospitalar, encontrando diferenças significativas nos parâmetros FC e FR no grupo de pacientes mais graves. A mediana da frequência respiratória (FR) nas 63 gestantes com quadro leve e nas 14 mais graves foi, respectivamente, 18 i.p.m. (mín.-máx.: 7 -30) e 25 i.p.m. (mín.-máx: 18 - 30), ainda a ocorrência de  $FR > 20$  i.p.m. foi de 43% e 77%, respectivamente ( $p<0,01$ ). A mediana da frequência cardíaca (FC) no grupo geral e nas 14 mais graves, bem como, a ocorrência de  $FC > 100$  b.p.m., foi, respectivamente, 95 b.p.m. (mín.-máx.: 57 - 144) X 110 b.p.m. (mín.-máx.: 57 - 130) e 37% x 58%,  $p=0,02$ . Não houve diferença entre os grupos quando os autores analisaram a sat.  $O_2$  à admissão.

### **C) Achados da Tomografia Computadorizada**

Classicamente, o achado nomeado como “opacidades em vidro fosco”, desde os primeiros casos acompanhados, foi descrito como típico de infecção pulmonar pelo SARS-CoV-2 caracterizando-se por envolvimento intersticial pulmonar, bilateral e com predominância periférica, basal e posterior (82,83). Trata-se da representação de uma pneumonite viral e têm sido descritos em literatura como um fator de risco para agravo, quanto maior a percentagem de

acometimento pulmonar, maior o risco de deterioração para uma forma crítica da doença (45,82,83).

A Sociedade Francesa de Imagem Torácica correlaciona o grau de envolvimento pulmonar à gravidade da doença da seguinte forma: <10% (mínima), 10 a 25% (moderada), 25 a 50% (extrema), 50 a 75% (grave) e > 75% (crítica)(83).

Sun e colaboradores estudaram 84 pacientes com Covid-19, 23 com doença grave e 61 com doença não grave. Os autores observaram que, em tomografia inicial à admissão hospitalar, o grupo de maior gravidade apresentava 13,3% (IIQ: 8,3% – 18,6%) de opacidade pulmonar em vidro fosco comparado a 1,7% (IIQ: 0,9% – 4,3%) no grupo de menor gravidade ( $p < 0,001$ )(45).

Relatos em literatura também reportam para o fato de que gestantes podem apresentar, mais frequentemente, achados de “vidro fosco” precoce, bem como, associação a consolidações, um achado típico de infecção bacteriana associada (82,84).

San-Juan e colaboradores (42), conforme já citado, compararam 18 gestantes com Covid-19 que usaram  $O_2$  com 14 que não usaram, e encontraram, mais frequentemente, acometimento com infiltrado bilateral naquelas que fizeram uso de  $O_2$  (55,6% x 0%,  $p=0,003$ ).

## **D) Parâmetros Laboratoriais**

Alguns autores que tentaram correlacionar alterações laboratoriais à admissão como possíveis fatores de risco de agravo não obtiveram sucesso. Esses estão descritos a seguir.

Zhu *et al.* (48) compararam 111 pacientes não gestantes com Covid-19 forma não grave com 16 com a forma grave. Os autores não encontraram diferença entre os grupos para as médias de contagem de leucócitos, de neutrófilos, nem na dosagem de dímero D.

Pan e colaboradores (81), entre 124 pacientes não gestantes com Covid-19 grave em que 34 se recuperaram e 89 evoluíram a óbito, não encontraram diferenças entre os grupos quanto aos seguintes parâmetros laboratoriais à admissão hospitalar: dosagem de hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos, e dosagem de alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST).

Liu *et al.* (85) compararam 43 pacientes não gestantes com a forma leve da doença com 65 com a forma grave. Os autores não encontraram diferença entre os grupos em relação à dosagem de creatinina, dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) e de ALT.

Savasi e colaboradores (50), em coorte já citada, resgataram parâmetros laboratoriais de 56 das 77 gestantes inicialmente estudadas, e não observaram diferenças no grupo de pacientes mais graves nos seguintes parâmetros: contagem de leucócitos, linfopenia, hemoglobina > 11 g/dL, ALT ou AST > 40 UI/L, desidrogenase láctea (DH)L > 250 UI/L, dosagem de creatinina e PCR > 10 mg/L.

Shmakov e colaboradores (86) estudaram 66 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, sendo 15 assintomáticas, 25 com sintomas leves, 20 com sintomas moderados e 6 com a forma grave. Os autores não encontraram diferença nos grupos quanto aos seguintes parâmetros laboratoriais: contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, dosagem de AST, DHL, Dímero D, troponina e creatinina.

Pierce-Williams e colaboradores (52), de 66 gestantes positivas para a Covid-19, 44 com doença grave e 20 com doença crítica, não encontraram diferença nos dois grupos quanto aos seguintes parâmetros laboratoriais: AST, ALT e Dímero D.

San-Juan *et al.* (42), ao compararem 18 gestantes positivas que usaram O<sub>2</sub> com 14 que não usaram, não encontraram diferença para contagem de linfócitos entre os grupos.

A seguir, trabalhos que identificaram alterações laboratoriais precoces como fator de risco para piora clínica da Covid-19.

- **Hemoglobina**

Shmakov e colaboradores (86), nas 66 gestantes positivas para o SARS-CoV-2, classificadas em 4 grupos (assintomáticas, com sintomas leves, com sintomas moderados e com a forma grave), não encontraram diferença para mediana da Hemoglobina, porém encontraram diferença na contagem de eritrócitos, sendo progressivamente menor à medida que piorava a gravidade da doença nos grupos. As respectivas medianas (IIQ) da contagem de eritrócitos em  $10^{12}/L$ , nos 4 grupos, foi: 4,4 (3,46-4,76), 4,1 (3,8-4,5), 4 (3,8-4,2) e 3,4 (2,8-4),  $p=0,0024$ .

- **Leucócitos**

Uma metanálise que incluiu 29 estudos e que comparou 379 pacientes não gestantes com Covid-19 grave com 1459 pacientes com quadro leve ou moderado encontrou maior chance de formas graves entre pacientes com leucócitos aumentados (OR 2,92; IC 95% 1,96 – 4,35)(87).

Liu *et al.* (85) compararam 43 pacientes (não gestantes) com doença leve e 65 com doença grave, e encontraram uma maior mediana (IIQ) da contagem de leucócitos entre os pacientes graves [ $5,30 \times 10^9/L$  (4,05 – 6,70) e  $6,63 \times 10^9/L$  (5,06 – 9,37),  $p=0,007$ ].

Han e colaboradores (88) estudaram 107 pacientes não gestantes com Covid-19, sendo 48 deles com a forma grave da doença. Entre os pacientes graves, a mediana (IIQ) da contagem de leucócitos foi maior:  $5,38 \times 10^9/L$  (4,23 – 7,26) e  $7,11 \times 10^9/L$  (4,22 – 10,4),  $p=0,032$ .

- **Linfócitos**

Zhu *et al.* (48), já citado, ao comparar 111 pacientes com Covid forma não grave com 16 com a forma grave, encontraram uma mediana (IIQ) da contagem

de linfócitos menor entre os pacientes mais graves:  $1,23 \times 10^9/L$  (0,9 – 1,53) e  $0,74 \times 10^9/L$  (0,47 – 1,18), respectivamente,  $p=0,04$ .

Pan e colaboradores (81), já citados, entre 124 pacientes não gestantes com Covid-19 grave em que 34 se recuperaram e 89 evoluíram a óbito, observaram uma menor mediana (IIQ) da contagem de linfócitos entre os pacientes que tiveram desfecho pior:  $0,88 \times 10^9/L$  (0,66 – 1,27) entre os recuperados e  $0,56 \times 10^9/L$  (0,39 – 0,83) entre os que morreram,  $p=0,0001$ .

Feng *et al.* (87), em uma metanálise de pacientes com Covid-19 não gestantes, compararam 365 pacientes com formas graves da doença com 1375 com a forma leve. Os autores encontraram uma maior chance de formas graves entre pacientes com contagem de linfócitos diminuída (OR 4,97; IC 95% 3,53 – 6,99).

Liu *et al.* (85), já citados, compararam 43 pacientes (não gestantes) com doença leve e 65 com doença grave. Os autores encontraram uma menor mediana (IIQ) da contagem de linfócitos entre os pacientes graves [ $1,13 \times 10^9/L$  (1,01 – 1,71) e  $0,67 \times 10^9/L$  (0,49 – 0,99),  $p<0,001$ ].

Han e colaboradores (88), em uma coorte de 107 pacientes não gestantes com Covid-19, sendo 48 com doença grave, constataram mediana (IIQ) da contagem de linfócitos menor entre os mais graves:  $1,3 \times 10^9/L$  (1,23 – 7,26) e  $0,72 \times 10^9/L$  (0,58 – 0,92),  $p<0,001$ .

Shmakov e colaboradores (86), na coorte de 66 gestantes divididas por gravidade em 4 grupos (assintomático, sintomas leves, quadro moderado e quadro severo), encontraram mediana (IIQ) da porcentagem de linfócitos progressivamente menor nos grupos com sintomas moderados e severos, em relação aos grupos assintomáticos e sintomas leves, a saber, 19,29% (14,8% – 23,8%), 22,5% (12,8% – 30%), 15,5% (10,6% – 18,3%) e 11,9% (5,9% -15,5%),  $p=0,04$ .

- **Neutrófilos**

Pan e colaboradores (81), ao compararem 34 pacientes não gestantes com Covid-19 grave que se recuperaram e 89 que evoluíram a óbito, observaram uma maior mediana (IIQ) da contagem de neutrófilos no segundo grupo:  $5,09 \times 10^9/L$  ( $3,73 \times 10^9/L - 8,23 \times 10^9/L$ ) e  $7,03 \times 10^9/L$  ( $4,17 \times 10^9/L - 10,23 \times 10^9/L$ ),  $p=0,037$ .

Liu *et al.* (85), já citados, compararam 43 pacientes (não gestantes) com doença leve e 65 com doença grave e demonstraram uma maior mediana (IIQ) da contagem de neutrófilos entre os pacientes graves [ $3,51 \times 10^9/L$  ( $2,46 \times 10^9/L - 4,96 \times 10^9/L$ ) e  $5,59 \times 10^9/L$  ( $3,61 \times 10^9/L - 8,54 \times 10^9/L$ ),  $p<0,001$ ].

Han e colaboradores (88) estudaram 107 pacientes não gestantes com Covid-19, sendo 48 deles com a forma grave da doença. Entre os pacientes graves, a mediana (IIQ) da contagem de neutrófilos foi maior:  $3,41 \times 10^9/L$  ( $2,14 \times 10^9/L - 4,64 \times 10^9/L$ ) e  $5,67 \times 10^9/L$  ( $3,22 \times 10^9/L - 9,57 \times 10^9/L$ ),  $p<0,0001$ .

- **Relação Neutrófilo/Linfócito**

Zhu *et al.* (48), já citados, ao compararem 111 pacientes com Covid forma não grave com 16 com a forma grave, encontraram uma mediana (IIQ) da relação neutrófilo/linfócito maior entre os pacientes mais graves: 2,75 (1,90 – 3,95) x 4,24 (3,00 – 10,87),  $p=0,015$ .

Feng *et al.* (87) estudaram, em uma metanálise já citada, 1141 pacientes não gestantes com Covid-19 e encontraram uma maior chance de formas graves entre pacientes com relação neutrófilo/linfócito aumentada (OR 2,50; IC 95% 2,04 – 3,06).

Liu *et al.* (85), já citados, ao compararem 43 pacientes (não gestantes) com doença leve e 65 com doença grave, encontraram uma maior mediana (IIQ) da relação neutrófilo/linfócito no grupo mais grave [ $3,11$  (1,96 – 5,00) e  $8,83$  (4,20 – 15,53),  $p<0,001$ ].

- **Plaquetas**

Zhu *et al.* (48), já citados, ao compararem 111 pacientes não gestantes com Covid forma não grave com 16 com a forma grave, encontraram uma mediana (IIQ) da contagem de plaquetas menor entre os pacientes mais graves: 205,0 x 10<sup>9</sup>/L (165 - 146) e 155,0 x 10<sup>9</sup>/L (125,75 – 206,00), respectivamente, p=0,01.

Pierce-Williams e colaboradores (52) compararam 44 gestantes com Covid-19 grave e 20 gestantes com Covid-19 crítica, e encontraram diferença nos dois grupos na média da contagem de plaquetas, com contagem maior no grupo de maior gravidade [307,8 mil/mm<sup>3</sup> (DP:123,2) no grupo grave e 441,2 mil/mm<sup>3</sup> (DP: 173,7) no grupo crítico, p=0,001].

- **Proteína C Reativa (PCR)**

Zhu *et al.* (48), já citados, ao compararem 111 pacientes não gestantes com Covid forma não grave com 16 com a forma grave, encontraram uma mediana (IIQ) da dosagem de PCR maior entre os pacientes mais graves: 8,47mg/L (2,79 – 16,19) x 36,64 mg/L (15,33 – 69,94), p<0,001. Em uma análise secundária, os autores encontraram a dosagem de PCR aumentada como fator de aumento de chance para agravo (OR 1,030; IC 95% 1,005 – 1,055).

Pan e colaboradores (81), ao compararem 34 pacientes não gestantes com Covid-19 grave que se recuperaram e 89 que evoluíram a óbito, observaram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de PCR no segundo grupo: 53,57 mg/L (30,28-78,56) X 85,86 mg/L (51,35 – 116,83), p=0,001.

Feng *et al.* (87) conduziram uma metanálise com 2591 pacientes não gestantes com Covid-19 e encontraram uma maior chance de formas graves entre pacientes com dosagem de PCR aumentada (OR 3,51; IC 95% 2,38 – 5,16).

Huang e colaboradores (89) publicaram uma metanálise na qual estudaram risco de resultados adversos compostos da Covid-19, ou seja, desenvolver forma grave, ou internação em UTI ou, ainda, morte. Os autores compararam 612

pacientes não gestantes que cursaram com desfecho pior com 988 pacientes não gestantes que evoluíram favoravelmente. O aumento da taxa de PCR conferiu um risco quase duas vezes maior de apresentar resultado adverso (RR 1,84; IC 95% 1,45 – 2,33).

Liu *et al.* (85) estudaram 108 pacientes não gestantes, sendo 65 com doença grave. Os autores encontraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de PCR no grupo mais grave [18,6 mg/L (2,9 – 63,2) x 80,7 mg/L (31,7 – 160,0),  $p < 0,001$ ].

Han e colaboradores (88), ao estudarem 107 pacientes não gestantes com Covid-19 (48 com doença grave), encontraram mediana (IIQ) da dosagem de PCR maior no grupo mais grave: 6,35 mg/L (5,0 – 38,18) x 93,4 mg/L (37,73 – 158,38),  $p < 0,001$ .

San-Juan *et al.* (42) compararam 18 gestantes com Covid-19 que necessitaram de O<sub>2</sub> com 14 que não necessitaram e a média da dosagem do PCR foi, respectivamente, de 9,7 mg/dL ( $\pm$  5,6) e 4,3 mg/dL ( $\pm$  2,9),  $p = 0,002$ . Quando os autores analisaram a frequência de PCR > 10 mg/dL, os achados foram 6/18 (33%) x 0/14 (0%),  $p = 0,05$ . Ou seja, os autores mostram, claramente, medianas maiores no grupo que necessitou de O<sub>2</sub>, bem como, o corte de 10 mg/dL como sinal de atenção para o agravo.

Pierce-Williams e colaboradores (52), já citados (44 gestantes com Covid-19 grave X 20 gestantes com Covid-19 crítica), encontraram diferença nos dois grupos nos valores médios do PCR, com valor maior no grupo de maior gravidade: 43,3 mg/dL ( $\pm$  25,9) no grupo severo e 141,9 mg/dL ( $\pm$  88,6) no grupo crítico,  $p = 0,0001$

Shmakov e colaboradores (86), na coorte de 66 gestantes divididas por gravidade em 4 grupos (assintomático, sintomas leves, quadro moderado e quadro severo), encontraram mediana (IIQ) da dosagem de PCR progressivamente maior nos 4 grupos, a saber, 3,2 mg/L (1,7 – 5,3), 5,4 mg/L (0,7 – 10,1), 19 mg/L (2,5 - 24) e 58,5 mg/L (4,8 - 105),  $p = 0,03$ .



- **Aspartato aminotransferase (AST)**

Liu *et al.* (85), ao compararem 43 pacientes não gestantes com a forma leve da doença com 65 com a forma grave, encontraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem da AST entre os pacientes com as formas mais graves da doença [28 U/L (23-49) x 40 U/L (32 -66),  $p < 0,001$ ].

Han e colaboradores (88), ao estudarem 107 pacientes não gestantes com Covid-19 (48 com doença grave), encontraram mediana (IIQ) da dosagem de AST maior no grupo mais grave: 21 U/L (17 – 25,27) x 39 U/L (29 - 56),  $p < 0,001$ .

San-Juan e colaboradores (42) compararam 18 gestantes com Covid-19 que usaram O<sub>2</sub> durante a internação com 14 que não usaram O<sub>2</sub>, encontraram média (DP), respectivamente, nos dois grupos: 48,6 U/L (3,5) x 23,5 U/L (5,7),  $p = 0,01$ .

- **Alanina aminotransferase (ALT)**

Han e colaboradores (88), já citados, demonstraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de ALT entre os 48 doentes graves dos 107 pacientes não gestantes: 19,5 U/L (16 – 29,5) x 29 U/L (21 - 51),  $p = 0,001$ .

San-Juan e colaboradores (42) também encontraram diferença quanto à dosagem de ALT entre as 18 gestantes com Covid-19 que usaram O<sub>2</sub> durante a internação e as 14 que não usaram O<sub>2</sub>, com média (DP), respectivamente, nos dois grupos: 43,2 U/L (34) x 23,3 U/L (12),  $p = 0,02$ .

Shmakov e colaboradores (86), na coorte de 66 gestantes divididas por gravidade em 4 grupos (assintomático, sintomas leves, quadro moderado e quadro severo), encontraram mediana (IIQ) da dosagem de ALT progressivamente maior nos 4 grupos, a saber, 10,16 UI/L (7,25 – 12,7), 18,6 UI/L (11,8 - 22), 21,3 UI/L (11,2 -27) e 26,4 UI/L (16 – 33,4),  $p = 0,04$ .

- **Desidrogenase láctea (DHL)**

Pan e colaboradores (81), ao compararem 34 pacientes não gestantes com Covid-19 grave que se recuperaram e 89 que evoluíram a óbito, observaram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de DHL no grupo com desfecho fatal: 393 U/L (244 - 497) X 519 U/L (395 - 634),  $p=0,001$ .

Liu *et al.* (85) estudaram 108 pacientes não gestantes, sendo 65 com doença grave, e encontraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de DHL no grupo mais grave [238 U/L (197 - 320) x 408 U/L (305,5 – 493,3),  $p<0,001$ ].

Han e colaboradores (88), já citados, demonstraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de DHL entre os 48 doentes graves dos 107 pacientes não gestantes: 206 U/L (174 - 272) x 426 U/L (298,25 – 516,25),  $p<0,001$ . Os autores identificaram, na análise multivariada, que o DHL foi um excelente preditor de risco, e, a partir de um valor de corte de 344,5 U/L, construiu-se uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com especificidade de 96,9% e área sob a curva de 0,879.

Pierce-Williams e colaboradores (52) compararam 44 gestantes com Covid-19 grave e 20 com Covid-19 crítica, e encontraram diferença nos dois grupos nos valores médios do DHL, com valor maior no grupo de maior gravidade: 317,0 U/L (DP: 157,6) no grupo severo e 467,6 U/L (DP: 131,2) no grupo crítico,  $p=0,0004$ ].

- **Creatinofosfoquinase (CPK)**

Pierce-Williams e colaboradores (52) compararam 44 gestantes com Covid-19 grave e 20 com Covid-19 crítica, e encontraram diferença nos dois grupos nos valores médios da CPK, com valor maior no grupo de maior gravidade [92,8 U/L (DP: 83,7) no grupo grave e 485,1 U/L (DP: 290,9) no grupo crítico,  $p=0,0001$ ].

- **Dímero D**

Ao compararem 34 pacientes não gestantes com Covid-19 grave que se recuperaram e 89 que evoluíram a óbito, Pan e colaboradores (81) observaram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de dímero D no segundo grupo: 1,12 mg/L (0,43 – 5,42) X 3,97 mg/L (0,78 – 8,00),  $p=0,010$ .

Huang e colaboradores (89), já citados, demonstraram, ao compararem 739 pacientes não gestantes com evolução desfavorável do Covid-19 (forma grave, ou internação em UTI ou morte) com 1780 pacientes sem complicações, que a elevação de dímero D aumentava quase 3 vezes o risco do paciente apresentar resultado adverso (RR 2,93; IC 95% 2,40 – 4,01).

Liu *et al.* (85), ao estudarem 108 pacientes não gestantes, 65 com doença grave, encontraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de dímero D no grupo mais grave [0,59 µg/mL (0,32 – 1,19) x 1,06 µg/mL (0,62 – 4,25),  $p=0,011$ ].

Trabalhos em gestantes que estudaram o papel da dosagem do dímero D como fator de risco para agravo falharam ao tentar estabelecer a correlação e já foram citados.

- **Troponina**

Wibowo *et al.* (90) incluíram 13 estudos em uma metanálise que totalizou 12.262 pacientes não gestantes com Covid-19, e demonstraram que doentes que apresentavam níveis de troponina aumentados tinham mais chance de evoluir a óbito (OR 4,75; IC 95% 4,07 – 5,53).

Liu *et al.* (85), ao estudarem 108 pacientes não gestantes, 65 com doença grave, encontraram uma maior mediana (IIQ) da dosagem de troponina no grupo mais grave [2,7 pg/mL (0,6 – 9,9) x 10,3 pg/mL (3,5 – 23,1),  $p=0,004$ ].

Pierce-Williams e colaboradores (52) encontraram diferença nos valores médios da troponina nos dois grupos de gestantes com Covid-19 estudados (44

com doença grave e 20 com doença crítica), com valor maior [0,01 mg/dL (DP: 0,01) X 1,5 mg/dL (DP: 4,5)] no grupo com maior gravidade,  $p=0,03$ .

- **Ureia e Creatinina**

Han e colaboradores (88), ao estudarem 107 pacientes não gestantes com Covid-19 (48 com doença grave), encontraram mediana (IIQ) da dosagem de ureia maior no grupo mais grave: 4,39 mmol/L (3,82 – 5,84) x 6,3 mmol/L (4,2 – 8,4),  $p=0,006$ . Os autores não encontraram diferença entre os grupos quanto à dosagem de creatinina.

## 4. Método

Os dados analisados no presente estudo fazem parte do estudo de coorte prospectiva “Estudo exploratório em Covid-19 na gestação” conduzido pela Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e analisados retrospectivamente.

A Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) integra o Sistema Único de Saúde como referência no estado de São Paulo para acompanhamento de gestações de alto risco. O Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP) atende as gestações de baixo risco da USP e bairros referência do entorno. Assim que se instalou a pandemia, e durante o período do estudo, o atendimento de alto e baixo risco de gestante sem suspeita de Covid-19 foi realizado no Hospital Universitário, e as pacientes de alto e baixo risco com suspeita de Covid-19 foram encaminhadas todas para o HCFMUSP. O HCFMUSP também foi, durante o período do estudo, referência para receber gestantes e puérperas com Síndrome Respiratória Aguda Grave internadas em outros hospitais do Estado de São Paulo. Assim, a coorte prospectiva que gerou o presente estudo inclui pacientes internadas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com suspeita ou confirmação de Covid-19, provindas do Hospital Universitário ou da rede estadual de saúde. Essas pacientes foram seguidas mediante protocolo de acompanhamento institucional descritos no item: “4.4. Dados Analisados” (página 45).

Foram selecionados os dados de mulheres gestantes e puérperas não vacinadas internadas com sintomas de Covid-19 no período de 01/04/2020 a 01/10/2020 na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

#### **4.1. Critérios de Inclusão (seleção inicial)**

Foram incluídas todas as gestantes e puérperas, internadas no HCFMUSP, com confirmação laboratorial para SARS-CoV-2, por meio do RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*)(91,92), com detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra de raspado de nasofaringe ou lavado traqueal.

## 4.2. Tamanho da Amostra

Foram incluídas todas as gestantes e puérperas com confirmação laboratorial positiva para o SARS-CoV-2 no período, ou seja, amostra por conveniência.

## 4.3. Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas sob o número CAAE: 30270820.3.0000.0068 (Anexo 1). Durante a internação hospitalar, após informação e leitura, todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Nos casos em que a gestante ou puérpera chegou agravada, incapacitada de ler e assinar o TCLE, o responsável legal por sua internação forneceu o consentimento.

## 4.4. Dados Analisados

Foram acompanhadas as gestantes e puérperas não vacinadas, internadas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período, bem como, consultados os respectivos prontuários e registros eletrônicos (SILOG, HCMED, SI3, Prontuário Eletrônico MV).

Dividimos a população em dois grupos:

- As pacientes que apresentaram necessidade de suplementação de oxigênio durante a internação (com O<sub>2</sub>);
- As pacientes que não apresentaram necessidade de suplementação de oxigênio durante a internação (sem O<sub>2</sub>).

### **Oxigenioterapia**

Do ponto de vista assistencial, o uso de O<sub>2</sub> durante a gravidez foi indicado para garantir os seguintes parâmetros clínicos (10,15,44):

- Saturação de O<sub>2</sub> maior ou igual a 95% (se pós-parto, maior ou igual a 92%);
- Frequência respiratória < 24 i.p.m.;
- Evitar hipercapnia (pCO<sub>2</sub> > 45mmHg) durante a ventilação assistida;
- Correção e tratamento do esforço respiratório; e
- Suporte da estabilidade cardiovascular.

Para garantir esses parâmetros, o fornecimento de O<sub>2</sub> ocorre de forma progressiva, e, quando o fornecimento máximo de cada dispositivo é atingido, passa-se para o próximo passo. Inicia-se com cateter nasal (aumentando, gradativamente, até um fluxo máximo de 6 litros/minuto) e progride, respectivamente, para máscara facial (máximo de 15 litros/minuto com fração inspirada de O<sub>2</sub> a 50%), cânula nasal de alto fluxo (máximo de 40 a 70 litros/minuto a depender o modelo utilizado), ventilação não invasiva e, finalmente, intubação orotraqueal.

### **Indicação de internação em UTI**

As indicações para admissão na unidade de terapia intensiva por Covid-19 incluíram (10,15,44):

- Saturação de O<sub>2</sub> < 95% apesar do cateter de O<sub>2</sub> a 6 litros/minuto;
- Esforço ventilatório apesar da oferta de O<sub>2</sub>;
- Relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (pressão parcial arterial de O<sub>2</sub>/fração inspirada de O<sub>2</sub>) < 200;
- Hipotensão (pressão arterial média < 65 mmHg);
- Perfusão periférica alterada;
- Nível de consciência alterado; e
- Disfunção renal.



#### **4.4.1. Antecedentes pessoais e história clínica**

##### 4.4.1.1. Dados demográficos, características individuais e hábitos

- Idade em anos;
- Índice de Massa Corpórea (Kg/m<sup>2</sup>):
  - Análise contínua;
  - Categorias: < 25; ≥25 e <30; ≥ 30.
- Tabagismo;
- Tipo Sanguíneo:
  - Tipo O;
  - Outros tipos sanguíneos.

##### 4.4.1.2. Comorbidades

- Hipertensão Arterial Crônica;
- Pneumopatia;
- Cardiopatia;
- Diabetes;
- Outras doenças: reumatológicas e neurológicas.

##### 4.4.1.3. História Obstétrica e intercorrências nessa gestação

- Nulípara ou não;
- Puérpera ou gestante;
- Pré-eclâmpsia;
- Diabetes Gestacional.

#### **4.4.2. Dados da internação**

##### 4.4.2.1. Motivo da internação:

- Internação para parto;
- Internação por complicações obstétricas: descompensação clínica, rotura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro etc.;
- Internação por Síndrome Respiratória Aguda Grave.

##### 4.4.2.2. Idade gestacional no início dos sintomas do Covid-19 (semanas);

##### 4.4.2.3. Tipo de paciente: puérpera ou gestante;

##### 4.4.2.4. Dias de sintomas na Internação;

##### 4.4.2.5. Admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI);

4.4.2.6. Tempo de internação Hospitalar em dias.

#### **4.4.3. Apresentação clínica da doença**

4.4.3.1. Sintomas do Covid-19:

- Dispneia;
- Tosse;
- Febre;
- Astenia;
- Fadiga;
- Mialgia;
- Diarreia;
- Cefaleia;
- Coriza;
- Anosmia;
- Odinofagia;
- Disgeusia.

4.4.3.2. Parâmetros clínicos na admissão:

- Frequência Cardíaca em batimentos por minuto: análise contínua;
- Frequência respiratória em incursões por minuto (i.p.m.):
  - Análise contínua;
  - Análise por categoria: < 24 i.p.m. e ≥24 i.p.m.
- Pressão arterial sistólica (mmHg): análise contínua;
- Pressão artéria diastólica (mmHg): análise contínua;
- Temperatura corpórea (°Celsius): análise contínua;
- Taxa de saturação de O<sub>2</sub>:
  - Análise contínua;
  - Análise por categoria: ≥ 95% e < 95%.

#### 4.4.3.3. Achados de tomografia computadorizada

Analizamos o risco de uso de O<sub>2</sub> nas pacientes com achados tomográficos categorizados em:

- Sem lesões sugestivas de pneumonite viral (TC normal, ou com derrame pleural, ou, ainda, com sinais de infecção bacteriana);
- Presença de lesão em vidro fosco com acometimento menor que 50% do parênquima pulmonar;
- Presença de lesão em vidro fosco com acometimento maior ou igual a 50% do parênquima pulmonar.

#### 4.4.3.4. Achados laboratoriais na admissão

A) Avaliação contínua dos parâmetros laboratoriais:

- Hemoglobina (g/dL);
- Leucócitos (mil/mm<sup>3</sup>);
- Linfócitos (mil/mm<sup>3</sup>);
- Neutrófilos (mil/mm<sup>3</sup>);
- Relação Neutrófilo/Linfócito (85,93,94);
- Plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>);
- Proteína C Reativa (PCR): (mg/L);
- Aspartato aminotransferase (AST) (U/L);
- Alanina aminotransferase (ALT) (U/L);
- Desidrogenase láctea (DHL) (U/L);
- Creatinofosfoquinase (CPK) (U/L);
- Dímero D (ng/mL);
- Troponina (ng/mL);
- Creatinina (mg/dL);
- Ureia (mg/dL).

B) Avaliação categorizada dos parâmetros laboratoriais relevantes após a avaliação contínua

Aqueles parâmetros laboratoriais que se mostraram relevantes à avaliação dos seus valores contínuos foram, posteriormente, categorizados em cortes de relevância clínica já conhecida, ou em tercís da amostra estudada.

C) Avaliação combinada dos parâmetros laboratoriais categorizados mais relevantes.

Os parâmetros laboratoriais que se mostraram mais relevantes na avaliação categorizada foram, posteriormente, analisados de forma combinada.

#### **4.5. Análise Secundária**

Para aquelas pacientes que tiveram necessidade da suplementação de oxigênio, também foi realizada análise do tipo de suporte de oxigênio e o risco de intubação oro traqueal, considerando os seguintes parâmetros:

- Número de dias de uso de O<sub>2</sub>;
- Uso de O<sub>2</sub> na admissão hospitalar;
- Uso de cateter de O<sub>2</sub>;
- Uso de máscara facial de O<sub>2</sub>; e
- Uso de cateter nasal de alto fluxo de O<sub>2</sub>.

#### **4.6. Análise Estatística dos Dados**

Para a análise estatística dos dados, foram usados os programas Excel versão 2007 para construção do banco de dados e SPSS versão 20.0 (IBM SPSS Statics para Windows, versão 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) para cálculos estatísticos.

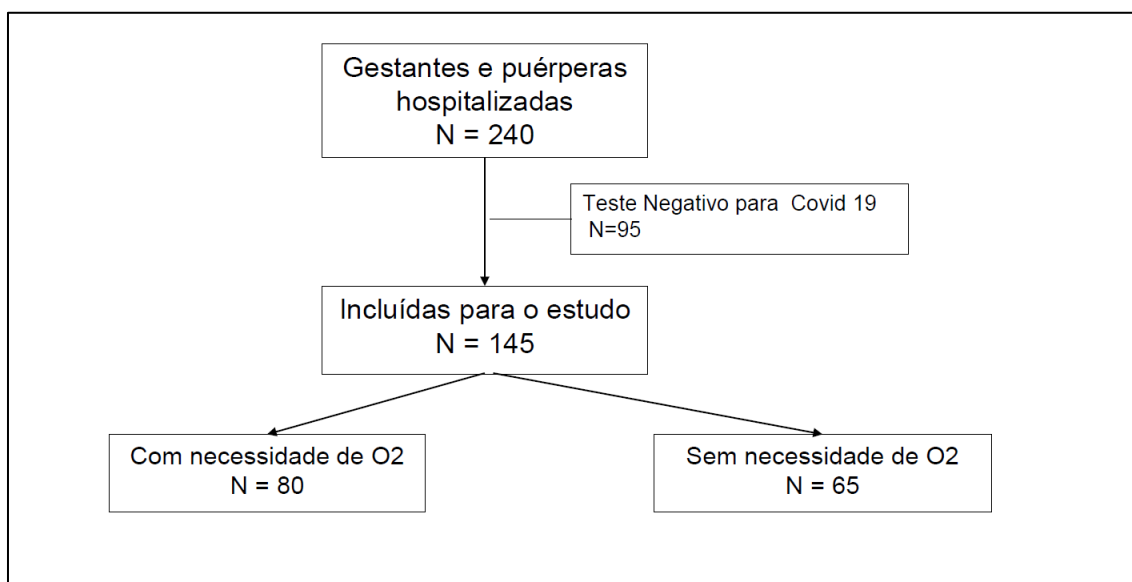
As variáveis quantitativas paramétricas foram expressas em valores de média e desvio padrão, e as não paramétricas, em medianas com os respectivos intervalos interquartis. As variáveis categóricas foram apresentadas em

frequências absolutas e relativas. A análise univariada de Poisson com função logarítmica e variância robusta foi realizada para estimar o risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Foi utilizado o teste de Wald para significância estatística, com determinação de  $p \leq 0,05$ . Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes (95–97).

## 5. Resultados

Durante o período do estudo, foram internadas 240 gestantes/puérperas com sintomas gripais, não vacinadas, destas, 95 testaram negativo para SARS-CoV-2. Portanto, foram incluídas para a análise 145 pacientes, 80 com necessidade de uso ou de suporte de oxigênio e 65 sem necessidade de oxigênio durante a internação hospitalar (Figura 1).

**Figura 1. População estudada – Internação de gestantes e puérperas não vacinadas com suspeita de Covid-19 – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**



Entre as 145 pacientes, encontramos mediana do tempo de internação hospitalar de 7 dias (intervalo interquartil: 4-12), taxa de admissão em UTI de 33,1% (n = 48) e de mortalidade materna entre pacientes críticas (internadas em UTI) de 12,5% (n = 6), sendo de 4,1% na população geral. No total, 80 pacientes (55,2%) usaram oxigênio durante a internação, sendo que 41,4% (n = 60) foram admitidas em uso de O<sub>2</sub>. A mediana do tempo de uso de O<sub>2</sub> foi de 7,5 dias

(intervalo interquartil: 5-15 dias). Os tipos de suplementação de O<sub>2</sub> usados foram: cateter de O<sub>2</sub> em 47,6% (n = 69), máscara facial em 29% (n = 42), cateter nasal de alto fluxo em 11% (n = 16) e intubação orotraqueal em 20% (n = 29) (Tabela 1).

**Tabela 1. Gestantes e Puérperas não vacinadas internadas com Covid-19: tempo de hospitalização, mortalidade materna, admissão em UTI, e uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N=145</b>
Tempo de hospitalização, dias	7 (4-12)
Mortalidade Materna	6 (4,1)
Admissão em UTI	48 (33,1)
Mortalidade Materna pacientes críticas n=48	6 (12,5)
Uso de O <sub>2</sub>	80 (55,2)
Uso de O <sub>2</sub> à admissão hospitalar	60 (41,4)
Uso de O <sub>2</sub> , dias	7,5 (5 - 15)
Cateter de O <sub>2</sub>	69 (47,6)
Máscara Facial de O <sub>2</sub>	42 (29)
Cateter Nasal de Alto Fluxo	16 (11)
Intubação Orotraqueal	29 (20)

Dados apresentados como número (%) ou mediana (intervalo interquartil); O<sub>2</sub>: Oxigênio; UTI: Unidade de Terapia Intensiva



## **5.1. Antecedentes pessoais e história clínica**

### **5.1.1. Dados demográficos, características individuais e hábitos**

Pacientes que necessitaram de O<sub>2</sub> durante a internação tiveram idade materna maior do que aquelas que não necessitaram de O<sub>2</sub> (31,5 anos ± 6,5 *versus* 27,7 anos ± 7,4; RR 1,034; IC 95% 1,014-1,054). Pacientes com IMC maiores ou iguais a 30 Kg/m<sup>2</sup> apresentaram risco para uso de O<sub>2</sub> de 1,864 (IC 95% 1,081 – 3,214). Além disso, aquelas que fumavam necessitaram 1.571 (IC 95% 1,165 – 2,121) vezes mais de O<sub>2</sub> em relação às que não fumavam. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tipo sanguíneo (Tabela 2).

### **5.1.2. Comorbidades**

Pacientes com histórico de hipertensão crônica usaram 1,464 (IC 95% 1,096 -1,954) vezes mais O<sub>2</sub> em relação às sem hipertensão crônica. Quando comparamos a presença de pneumopatias, cardiopatias, diabetes pré-existente, doenças reumatológicas e desordens neurológicas, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 2).

### **5.1.3. História Obstétricas intercorrências nessa gestação**

Quando analisamos a frequência de pré-eclâmpsia e de diabetes gestacional nos grupos com e sem necessidade de suplementação de O<sub>2</sub>, não observamos diferença estatisticamente significativa. Já ao analisarmos a paridade, observamos 11 (13,8%) nulíparas entre as pacientes que necessitaram de O<sub>2</sub> e 27 (41,5%) entre as que não necessitaram de O<sub>2</sub>, com RR de 0,449 (IC 95% 0,268 – 0,753), ou seja, essa característica da gestação se mostrou fator protetor para o uso de O<sub>2</sub> entre as pacientes. Não houve diferença para uso de O<sub>2</sub> quando comparamos pacientes admitidas puérperas e aquelas admitidas gestantes (Tabela 2).

**Tabela 2. Comparação das características demográficas, comorbidades, história obstétrica e intercorrências na gestação entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

Características	Com O <sub>2</sub> (N= 80)	Sem O <sub>2</sub> (N=65)	RR (IC 95%)
<b>DEMOGRÁFICAS, INDIVIDUAIS E HÁBITOS</b>			
Idade materna, anos <sup>a</sup>	31,5 (6,5)	27,7 (7,4)	<b>1,034 (1,014 – 1,054)</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	32,1 (28,71-37,32)	28,7 (25,08-31,23)	<b>1,042 (1,024 – 1,060)</b>
< 25	9 (11,2)	16(24,6)	Referência
≥25<30	18 (22,5)	23 (35,4)	1,220 (0,652 – 2,282)
≥ 30	53 (66,2)	26 (40,0)	<b>1,864 (1,081 – 3,214)</b>
Tabagismo (N=144)	10 (12,5)	2 (3,1)	<b>1,571 (1,165 – 2,121)</b>
<b>Tipo sanguíneo (N=142)</b>			
Tipo O	32 (41,0)	29 (45,3)	0,924 (0,681 – 1,253)
Outros tipos	46 (59,0)	35 (54,7)	
<b>COMORBIDADES</b>			
Hipertensão arterial	18 (22,5)	6 (9,2)	<b>1,464 (1,096 – 1,954)</b>
Pneumopatia	8 (10,0)	11 (16,9)	0,737 (0,426 – 1,275)
Cardiopatía	5 (6,3)	3 (4,6)	1,142 (0,653 – 1,995)
Diabetes	4 (5,0)	3 (4,6)	1,038 (0,537 – 2,006)
Outras*	2 (2,5)	4 (6,2)	0,594 (0,190 – 1,859)
<b>História Obstétrica e Intercorrências na gestação</b>			
Nulípara	11 (13,8)	27 (41,5)	<b>0,449 (0,268 – 0,753)</b>
<b>Tipo de paciente</b>			
Puérpera	5 (45,5)	6 (54,5)	1,231 (0,634 – 2,393)
Gestante	75 (56)	59 (44)	
Pré-eclâmpsia	6 (7,5)	4 (6,2)	1,095 (0,645 – 1,857)
Diabetes Gestacional	21 (26,3)	13 (20)	1,162 (0,846 – 1,595)

Dados apresentados como número (%), <sup>a</sup> média (desvio padrão) ou <sup>b</sup> mediana (intervalo interquartil); IC: intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corpórea; RR: risco relativo.

\*Outras: doenças reumáticas, desordens neurológicas.

## **5.2. Dados da internação**

### **5.2.1. Motivo da internação**

As pacientes em que o motivo da internação foi a Covid-19 e aquelas que internaram por motivos obstétricos apresentaram 8,242 (IC 95% 2,797-24,290) e 3,444 (IC 95% 1,049-11,306) vezes, respectivamente, mais uso de O<sub>2</sub> em relação às pacientes em que o motivo da internação foi o parto (Tabela 3).

### **5.2.2. Idade gestacional no início dos sintomas do Covid-19 (semanas)**

Em relação à idade gestacional no início dos sintomas do Covid, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos dois grupos (RR 1,007 IC 95% 1,000-1,015) (Tabela 3).

### **5.2.3. Dias de sintomas na Internação**

Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos dois grupos em relação ao intervalo entre o início de sintomas e o dia da internação (RR 1,021; IC 95% 0,997-1,046), resultado demonstrado na Tabela 3.

### **5.2.4. Admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)**

Aproximadamente dois terços (57,5%) das pacientes que necessitaram O<sub>2</sub> foram internadas em UTI comparado a 3% das que não usaram O<sub>2</sub> conferindo risco 2,734 vezes maior (IC 95% 2,072 – 3,608) (Tabela 3). Duas pacientes que não necessitaram de O<sub>2</sub> foram encaminhadas para a UTI. Estas pacientes encontravam-se no pós-parto imediato, uma apresentou taquicardia supraventricular com necessidade de cardioversão medicamentosa e a outra apresentou crise hipertensiva refratária com necessidade de uso de nitroglicerina.

### 5.2.5. Tempo de internação Hospitalar em dias

Em relação ao tempo de internação hospitalar, a mediana (intervalo interquartil) foi de 9 dias (7-18 dias) para as pacientes que necessitaram de O<sub>2</sub> e de 4 dias (3 -7dias) para as que não necessitaram (RR 1,008; IC 95% 1,003 – 1,014) (Tabela 3).

**Tabela 3. Comparação dos motivos para a internação e aspectos relacionados a doença entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020.**

	Com O <sub>2</sub> (N= 80)	Sem O <sub>2</sub> (N=65)	RR (IC 95%)
<b>Razões para Internação</b>			
Admissão Hospitalar para parto	3 (3,8)	28 (43,1)	Referência
Admissão Hospitalar por razões Obstétricas	10 (12,5)	20 (30,8)	<b>3,444 (1,049-11,306)</b>
Admissão Hospitalar pelo Covid-19	67 (83,8)	17 (26,2)	<b>8,242 (2,797-24,290)</b>
<b>Covid-19</b>			
Idade Gestacional no início dos sintomas, semanas (N= 144)	30,42 (25,14-33,00)	33,57 (27,43-37,71)	1,007 (1,000-1,015)
Intervalo entre início de sintomas e internação (N=143)	8 (5-10)	5 (4-8)	1,021 (0,997-1,046)
Admissão em UTI	46 (57,5)	2 (3,1)	<b>2,734 (2,072-3,608)</b>
Tempo de hospitalização, dias	9 (7-18)	4 (3-7)	<b>1,008 (1,003-1,014)</b>

Dados apresentados como número (%), ou mediana (intervalo interquartil); IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

## 5.3. Avaliação Clínica da Doença

### 5.3.1. Sintomas

Os sintomas de Covid-19 com maior risco de necessidade de O<sub>2</sub> foram dispneia (RR 4,594; IC 95% 2,412-8,750), tosse (RR 3,704; IC 95% 1,874-7,321),

febre (RR 2,203; IC 95% 1,485-3,267), astenia (RR 1,856; IC 95% 1,453-2,373), fadiga (RR 1,799; IC 95% 1,406-2,302) e odinofagia (RR 1,394; IC 95% 1,033-1,880). Os sintomas de anosmia (RR 0,681; IC 95% 0,494-0,940) e coriza (RR 0,699; IC 95% 0,491-0,995) estiveram associados com uma necessidade menor de uso de O<sub>2</sub>. Ao se comparar as pacientes com necessidade de O<sub>2</sub> e sem necessidade de O<sub>2</sub> quanto à presença dos sintomas mialgia, diarreia, cefaleia e disgeusia; não encontramos diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4).

**Tabela 4. Comparação dos sintomas encontrados entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

Sintomas	Com O <sub>2</sub> (N= 80)	Sem O <sub>2</sub> (N=65)	RR (IC 95%)
Dispneia	72 (90,0)	24 (36,9)	<b>4,594 (2,412-8,750)</b>
Tosse	73 (91,3)	34 (52,3)	<b>3,704 (1,874-7,321)</b>
Febre	61 (76,3)	25 (38,5)	<b>2,203 (1,485-3,267)</b>
Astenia	29 (36,3)	5 (7,7)	<b>1,856 (1,453-2,373)</b>
Fadiga	27(33,8)	5 (7,7)	<b>1,799 (1,406-2,302)</b>
Mialgia	44 (55,0)	26 (40,0)	1,310 (0,974-1,762)
Diarreia	4 (5,0)	3 (4,6)	1,038 (0,537-2,006)
Cefaleia	29 (36,3)	28 (43,1)	0,878 (0,643-1,198)
Coriza	22 (27,5)	29 (44,6)	<b>0,699 (0,491-0,995)</b>
Anosmia	28 (35,0)	36 (55,4)	<b>0,681 (0,494-0,940)</b>
Odinofagia	18 (22,5)	7 (10,8)	<b>1,394 (1,033-1,880)</b>
Disgeusia	21 (26,3)	24 (36,9)	0,781 (0,556-1,125)

Dados apresentados como número (%) IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

### 5.3.2. Parâmetros Clínicos na admissão

Na Tabela 5, são apresentados os resultados das comparações entre os grupos que usaram e não usaram O<sub>2</sub> em relação aos parâmetros clínicos na admissão hospitalar. A frequência respiratória (FR) à admissão hospitalar foi maior no grupo que recebeu suplementação de O<sub>2</sub>, com RR de 1,035 (IC 95% 1,020 – 1,049). A FR ≥ 24 i.p.m. conferiu RR de uso de O<sub>2</sub> de 2,548 (IC 95% 1,823 – 3,562).

Ainda na Tabela 5, o parâmetro saturação de O<sub>2</sub> à admissão hospitalar apresentou mediana de 96% (intervalo interquartil: 95%-98%) nas pacientes que receberam suplementação de O<sub>2</sub>, e mediana de 98% (intervalo interquartil: 98%-99%) naquelas que não receberam suplementação de O<sub>2</sub> [RR 0,985 (IC 95% 0,974 – 0,996)]. Ao adotarmos o parâmetro fisiológico de saturação de O<sub>2</sub> ≥ 95% à admissão hospitalar como referência, comparamos os grupos de pacientes que necessitaram O<sub>2</sub> e as que não necessitaram, e encontramos um RR para o uso de O<sub>2</sub> de 1,679 (IC 95% 1,269 – 2,202), quando esse parâmetro era < 95%.

Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos dois grupos em relação aos demais parâmetros, a saber: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e temperatura corpórea, à admissão hospitalar (Tabela 5).

**Tabela 5. Comparação dos parâmetros clínicos na admissão hospitalar entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

	Com O <sub>2</sub> (N= 80)	Sem O <sub>2</sub> (N=65)	RR (IC 95%)
<b>AValiação Clínica à Admissão</b>			
Frequência Cardíaca <sup>a</sup> (b.p.m.)	96,5 (16,8)	92,1 (14,6)	1,008 (0,999-1,016)
Frequência Respiratória <sup>b</sup>	26 (21-32)	20 (18-22)	<b>1,035 (1,020-1,049)</b>
< 24 i.p.m	26 (32,9)	54 (83,1)	Referência
≥ 24 i.p.m.	53 (67,1)	11(16,9)	<b>2,548 (1,823 -3,562)</b>
Pressão arterial sistólica (mmHg) <sup>b</sup>	117 (106-130)	117 (110-122)	1,000 (0,991-1,009)
Pressão arterial diastólica (mmHg) <sup>b</sup>	71 (69-81)	70 (66-80)	1,002 (0,990-1,014)
Temperatura Corpórea (°Celsius) <sup>b</sup>	36,4 (36-36,5)	36 (36-36,5)	1,284 (0,958-1,721)
Saturação de O <sub>2</sub> <sup>b</sup>	96 (95-98)	98 (98-99)	0,985 (0,974-0,996)
≥ 95%	72 (90)	64 (98,5)	Referência
< 95%	8 (10)	1 (1,5)	<b>1,679 (1,269 – 2,202)</b>

Dados apresentados como número (%), <sup>a</sup> média (desvio padrão) ou <sup>b</sup> mediana (intervalo interquartil); IC: intervalo de confiança; b.p.m.: batimentos por minuto; i.p.m.: incursões por minuto; O<sub>2</sub>: oxigênio; RR: risco relativo.

### 5.3.3. Achados de tomografia computadorizada

O acompanhamento assistencial das pacientes com Covid-19 confirmado durante o período de estudo previu a realização de TC de tórax nos primeiros dois dias de admissão hospitalar. Entretanto, algumas pacientes foram admitidas com intercorrências que, por vezes, prejudicou a realização da TC de tórax no início da internação, ou, ainda, o tempo de permanência hospitalar foi curto impedindo a realização do exame.

Foram incluídos os resultados de TC de 116 pacientes, que foram realizadas até 48h da admissão.

Os riscos de necessidade de O<sub>2</sub> foram progressivos de acordo com o maior envolvimento pulmonar, de 3,413 (IC 95% 1,214-9,600) quando o acometimento era <50% e de 5,333 (IC 95% 1,923-14,790) quando era ≥ 50%. Esses resultados estão demonstrados na Tabela 6.

**Tabela 6. Comparação dos achados de TC de tórax entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

	Com O <sub>2</sub> (N= 76)	Sem O <sub>2</sub> (N=40)	RR (IC 95%)
<b>TC de Tórax (N=116)</b>			
Sem alterações Típicas da Covid-19*	3 (3,9)	13 (32,5)	Referência
Vidro Fosco < 50%	48 (63,2)	27 (67,5)	<b>3,413 (1,214-9,600)</b>
Vidro Fosco ≥ 50%	25 (32,9)	0 (0)	<b>5,333 (1,923-14,790)</b>

Dados apresentados como número (%); IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; TC: Tomografia Computadorizada;

\* Normal, consolidação, derrame pleural.

#### 5.3.4. Achados laboratoriais na admissão

##### A) Avaliação contínua dos parâmetros laboratoriais

Na análise contínua dos exames laboratoriais à admissão hospitalar, pudemos identificar que houve diferença com estatisticamente significativa entre os grupos para os seguintes parâmetros: hemoglobina (g/dL), linfócitos (mil/mm<sup>3</sup>), relação neutrófilo/linfócito e proteína C reativa (mg/L). Entretanto, para os demais parâmetros laboratoriais, na comparação dos grupos com e sem necessidade de O<sub>2</sub>, não houve diferença estatisticamente significativa, a saber: leucócitos (mil/mm<sup>3</sup>), neutrófilos (mil/mm<sup>3</sup>), plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>), aspartato aminotransferase (U/L), alanina aminotransferase (U/L), desidrogenase láctea (U/L), creatinofosfoquinase (U/L), dímero D (ng/mL), troponina (ng/mL), creatinina (mg/dL) e ureia (mg/dL) (Tabela 7).



Entre os parâmetros laboratoriais em que encontramos diferenças estatisticamente significativas na comparação dos grupos com e sem necessidade de O<sub>2</sub>, obtivemos os seguintes achados: pacientes com hemoglobina mais alta, com linfócitos mais elevados usaram menos O<sub>2</sub>, mostrando-se fator protetor ter esse parâmetro mais alto. Já a relação neutrófilo/linfócito e a proteína C Reativa apresentou maior risco de uso de O<sub>2</sub> quanto mais elevados os seus valores (Tabela 7).

**Tabela 7. Comparação dos parâmetros laboratoriais na admissão hospitalar entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar, análise contínua – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

	Com O <sub>2</sub> (N= 80)	Sem O <sub>2</sub> (N=65)	RR (IC 95%)
<b>AValiação Laboratorial na Admissão</b>			
Hemoglobina (N=143) g/dL	11,0 (10,0-12,0)	12,0 (10,0-13,0)	<b>0,883 (0,807-0,967)</b>
Leucócitos (N=143) mil/mm <sup>3</sup>	8,42 (6,21-10,82)	9,82 (6,33-13,03)	1,000 (1,000-1,000)
Linfócitos (N=143) mil/mm <sup>3</sup>	1,09 (0,785-1,425)	1,36 (1,05-1,88)	<b>0,998 (0,989-0,999)</b>
Neutrófilos (N=143) mil/mm <sup>3</sup>	6,870 (4,410-9,035)	7,250 (4,790-10,670)	1,000 (1,000-1,000)
Neutrófilos / Linfócitos (N=143)	5,9 (3,82-9,30)	5,0 (2,93-6,71)	<b>1,026 (1,026-1,045)</b>
Plaquetas (N=143) mil/mm <sup>3</sup>	224 (187,5-268)	220 (155-275)	1,000 (1,000-1,000)
PCR (N=138) mg/L	66,0 (32,0-116,0)	18,3 (7,1-44,0)	<b>1,005 (1,003-1,007)</b>
AST (N=141) U/L	25 (19-38)	19 (15-27)	1,001 (1,000-1,002)
ALT (N=141) U/L	18 (13-26)	15 (10-22)	1,001 (1,000-1,001)
DHL (N=129) U/L	260 (197-326)	200 (170-251)	1,001 (1,000-1,002)
CPK (N=120) U/L	51 (30-97)	57 (29-87)	1,000 (0,999-1,001)
D Dímero (N=132) ng/mL	1,199 (936-1,821)	1,675 (990-2,316)	1,000 (1,000-1,000)
Troponina (N=120) ng/mL	0,005 (0,004-0,007)	0,005 (0,004-0,007)	1,157 (0,810-1,652) †
Creatinina (N=140) mg/dL	0,52 (0,44-0,61)	0,56 (0,48-0,63)	0,640 (0,330-1,243)
Ureia (N=141) mg/dL	13 (11-19)	16 (13-19)	0,991 (0,972-1,010)

Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil); AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanino aminotransferase; CPK: Creatinofosfoquinase; DHL: Desidrogenase Láctica; IC: Intervalo de Confiança; PCR: Proteína C Reativa; RR: Risco Relativo

† log 10.

## B) Avaliação categorizada dos parâmetros laboratoriais relevantes após a avaliação contínua

Os parâmetros laboratoriais que se mostraram como fator de risco na análise contínua para uso de O<sub>2</sub> entre as pacientes internadas por Covid-19 foram: hemoglobina, contagem de linfócitos, relação Neutrófilo/Linfócito e PCR. Assim, categorizamos esses parâmetros da seguinte forma:

- Hemoglobina: como temos a definição de anemia na gestação para valores abaixo de 11g/dL(98), categorizamos as pacientes nos valores de corte maior ou igual a 11 g/dL e menor que 11 g/dL;
- Linfócitos: como temos a definição em literatura para linfopenia (98) para valores abaixo de 1,50 mil/mm<sup>3</sup> e abaixo de 1,00 mil/mm<sup>3</sup>, categorizamos as pacientes para essas duas faixas;
- Relação Neutrófilo/Linfócito: como não existe definição de valores de corte clínico para esse dado laboratorial, categorizamos as pacientes nos três tercís da nossa amostra, a saber, menor que 4, de 4 a 6,8, e maior que 6,8;
- PCR: como não existe definição de valores de corte clínico para esse dado laboratorial, categorizamos as pacientes nos três tercís da nossa amostra, a saber, menor que 21 mg/dL, entre 21mg/dL e 66,6 mg/dL e maior que 66,6 mg/dL.

A Tabela 8 mostra que houve maior risco de uso de O<sub>2</sub> quando valores de hemoglobina <11mg/dL (RR 1,375; IC 95% 1,039 – 1,819), linfócitos <1,50 mil/mm<sup>3</sup> (RR 1,48; IC 95% 1,111 – 2,749) ou menores que <1,00 mil/mm<sup>3</sup> (RR 1,977; IC 95% 1,274 – 3,067) e níveis de PCR entre 21 a 66,6 mg/L (RR 2,283; IC 95% 1,334– 3,905) e PCR > 66,6 mg/L (RR 2,778; IC 95% 1,669– 4,624). A relação neutrófilo/linfócito não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparamos as pacientes que necessitaram de O<sub>2</sub> com as que não necessitaram, em relação aos três tercís da nossa amostra.

**Tabela 8. Comparação dos parâmetros laboratoriais na admissão hospitalar entre as gestantes e puérperas não vacinadas com diagnóstico de Covid-19 que fizeram ou não uso de oxigênio durante a internação hospitalar, análise categorizada – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

	Com O <sub>2</sub> (N= 80)	Sem O <sub>2</sub> (N=65)	RR (IC 95%)
<b>AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA ADMISSÃO</b>			
<b>Hemoglobina (N=143) g/dL</b>			
≥ 11 g/dL	46 (57,5)	47 (74,6)	Referência
< 11 g/dL	34 (42,5)	16 (25,4)	<b>1,375 (1,039 – 1,819)</b>
<b>Linfócitos (N=143) mil/mm<sup>3</sup></b>			
≥ 1,50 mil/mm <sup>3</sup>	16 (20)	30 (46,2)	Referência
<1,50 mil/mm <sup>3</sup>	31 (38,8)	20 (30,8)	<b>1,748 (1,111 – 2,749)</b>
<1,00 mil/mm <sup>3</sup>	33 (41,2)	15 (23,1)	<b>1,977 (1,274– 3,067)</b>
<b>Neutrófilos/Linfócitos (N=143)</b>			
<4	24 (30)	24(38,1)	Referência
≥ 4 ≤ 6,8	23 (28,7)	24(28,1)	0,979 (0,652 – 1,470)
> 6,8	33 (41,2)	15 (23,8)	1,375 (0,978 – 1,934)
<b>PCR (N=138) mg/L</b>			
< 21 mg/L	12 (15)	33 (50,8)	Referência
≥21 ≤ 66,6 mg/L	28 (35)	18 (27,7)	<b>2,283 (1,334 – 3,905)</b>
> 66,6 mg/L	40 (50)	14 (21,5)	<b>2,778 (1,669– 4,624)</b>

Dados apresentados como número (%); IC: Intervalo de Confiança; PCR: Proteína C Reativa; RR: Risco Relativo.

**C) Avaliação combinada dos parâmetros laboratoriais categorizados mais relevantes**

Identificamos que, isoladamente, conforme descrito no item anterior, o PCR > 21mg/L foi o fator de risco laboratorial individual mais robusto. Assim, o associamos com hemoglobina < 11g/dl e Linfócitos < 1500/ mm<sup>3</sup> de maneira combinada, e constatamos RR progressivos nas associações, culminando com a associação dos 3 fatores de risco, ou seja, PCR > 21 mg/L, hemoglobina <11 g/dL e Linfócitos < 1500/ mm<sup>3</sup>, e apresentou-se um RR de 4,966 (IC 95% 1,744

– 14,137) para necessidade de uso de O<sub>2</sub>. Tais resultados estão demonstrados na Tabela 9.

**Tabela 9. Riscos estimados para uso de oxigênio e a combinação de parâmetros laboratoriais para gestantes e puérperas não vacinadas internadas com diagnóstico de Covid-19 – HCFMUSP abril de 2020 a outubro de 2020**

<b>PARÂMETROS LABORATORIAIS</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
PCR ≥21 mg/L	3,333 (1,017 – 10,922)
PCR ≥21 mg/L e Hb < 11 g/dL	3,750 (1,171 – 12,012)
PCR ≥21 mg/L e Ly < 1,5 mil/mm <sup>3</sup>	3,957 (1,380 – 11,345)
PCR ≥21 mg/L e Ly < 1,5 mil/mm <sup>3</sup> e Hb < 11 g/dL	4,966 (1,744 – 14,137)

RR: Risco Relativo; Hb: hemoglobina; IC: Intervalo de Confiança; Ly: linfócitos; PCR: Proteína C Reativa.

#### **5.4. Análise secundária: risco de IOT segundo as características de suplementação de oxigênio recebida**

O uso de O<sub>2</sub> à admissão hospitalar apresentou um RR de 3,148 (IC 95% 1,542-6,428) para IOT, bem como, o tempo de uso de O<sub>2</sub> foi maior nas gestantes que foram intubadas (RR 1,013 – IC 95% 1,007-1,020). Todos os tipos de uso de O<sub>2</sub> estiveram associados com necessidade de intubação orotraqueal. O uso de cateter de O<sub>2</sub> apresentou RR de 2,891 (IC 95% 1,371-6,098); o uso de máscara facial apresentou RR de 6,437 (IC 95% 3,099-13,372) e o uso de cateter nasal de alto fluxo de 4,243 (IC 95% 2,418-7,448). Esses resultados estão demonstrados na Tabela 10.

**Tabela 10. Necessidade Intubação orotraqueal (IOT) de acordo com as características da suplementação de oxigênio para gestantes e puérperas não vacinadas internadas com diagnóstico de Covid-19 – HCFMUSP, abril de 2020 a outubro de 2020**

	<b>Sem IOT (N = 116)</b>	<b>IOT (N = 29)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
Dias de uso de O <sub>2</sub>	0 (0-5)	19 (12-27)	<b>1,013 (1,007-1,020)</b>
O <sub>2</sub> à Admissão Hospitalar	40 (34,5)	20 (69)	<b>3,148 (1,542-6,428)</b>
Cateter de O <sub>2</sub>	48 (41,4)	21 (72,4)	<b>2,891 (1,371-6,098)</b>
Máscara Facial	21 (18,1)	21 (72,4)	<b>6,437 (3,099-13,372)</b>
Cateter Nasal de Alto Fluxo	6 (5,2)	10 (34,5)	<b>4,243 (2,418-7,448)</b>

Dados apresentados como número (%) e mediana (intervalo interquartil); RR: risco relativo; IC: Intervalo de Confiança; IOT: Intubação Orotraqueal; O<sub>2</sub>: oxigênio.

## 6. Discussão

As pacientes estudadas são dos primeiros 6 meses de casos, assim que se instalou a pandemia no Brasil. O estado de São Paulo foi o epicentro (32) dos casos, e o HCFMUSP foi referência para receber as gestantes vindas não só da Grande São Paulo, mas também de outras cidades do estado. Naquele momento, a lógica de acompanhamento dessas pacientes foi baseada no aprendizado anterior do manejo de pacientes obstétricas com Síndrome Respiratória Aguda Grave por outras causas virais, pois estávamos todos aprendendo sobre o SARS-CoV-2 e seu comportamento, pudemos, por assim dizer, ver o desenrolar da evolução natural da doença, suas complicações e construir as possibilidades de intervenção. Em 2020, no Brasil, uma taxa de admissão de gestantes em UTI de 20,4%, sendo que, dessas pacientes internadas em UTI, 25% foram a óbito. O estado de São Paulo apresenta números melhores para a mesma época, com uma taxa de admissão em UTI de 24,9% e uma taxa de letalidade entre essas pacientes admitidas em UTI de 17,7%. Quando comparamos os nossos dados com o que acontecia no Brasil e no estado de São Paulo naquele momento, tivemos uma taxa de admissão em UTI de 33,1%, provavelmente maior que a do estado, pois recebemos pacientes referenciadas, porém com uma taxa de letalidade entre pacientes críticas de 12,5%. Ao compararmos os nossos dados e os do estado de São Paulo, com o Brasil, vemos a discrepância nos resultados, o que, provavelmente, reflete que houve uma exaustão no sistema de saúde em nível nacional para referenciar as pacientes obstétricas mais graves (32).

A idade do paciente que contrai o SARS-CoV-2 mostrou-se importante fator de risco para agravo do paciente não gestante (46–48). A pergunta que poderia ser feita, em relação ao ciclo gravídico-puerperal, seria: “Uma vez que, em não gestantes, as faixas etárias que conferem risco maior são a de pacientes mais idosos, será que a variação de idade em gestante, que naturalmente são mais jovens, impactaria em maior risco de agravo?”. Nosso estudo mostrou que sim, as pacientes mais velhas tiveram maior risco de uso de O<sub>2</sub>, e nossos resultados estão em concordância com a maioria dos trabalhos em gestantes, com um número maior de participantes (29,51,56). Porém, existem estudos com uma

casuística menor que não encontraram tal relação (49,50,54). Talvez, o tamanho da amostra tenha sido um fator limitante nesse último grupo de trabalhos.

Desde os primeiros relatos de casos de Covid-19 em não gestantes, o sobrepeso se mostrou fator de risco importante para a deterioração clínica e os estudos em gestantes confirmaram ser este um fator de risco relevante, assim como foi demonstrado no presente estudo (29,41,49–51,53,54,56–58). Em relação aos riscos da obesidade, Maurya e colaboradores (99), em uma revisão sistemática, chamam a atenção para o papel da leptina. Os autores explicam que a obesidade predispõe a inflamação crônica que impacta na imunidade, assim, piorando quadros de pneumonia e gravidade da SRAG no Covid-19. Os autores explicam que uma das chaves para esse processo é a produção de leptina, sintetizada pelos adipócitos proporcionalmente ao IMC. Quanto maior leptina circulante, maior a resistência tecidual à leptina, molécula pleiotrófica que regula apetite e imunidade. A leptina funcionaria como uma citocina e coordenaria a resposta adaptativa para resposta imune do tipo Th1, ativando macrófagos, linfócitos T Helper 1 e aumento de secreção de fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina -6 (IL-6) e interleucina -10 (IL-10). A resistência à leptina está associada à desregulação da produção de citocinas e consequente desregulação à resposta inflamatória e susceptibilidade a infecções como a Covid-19 (99). Outro artigo de revisão chama a atenção que a piora evolutiva em pacientes obesos pode estar associada à maior peroxidação lipídica (100). Os autores apontam que esse mecanismo aumenta a chance de aldeídos lipídicos reativos que piorariam a resposta inflamatória, em especial a maior produção em obesos de amiloide tipo A sérica, e que teriam a mesma função da leptina. Ainda, esses autores afirmam que a obesidade está mais associada a outras comorbidades (hipertensão, diabetes, etc.) e que mais estudos em população de gestantes se fazem necessários (100).

Uma revisão chinesa faz um bom resumo das implicações do tabagismo e evolução desfavorável da infecção pelo SARS-CoV-2(59). Os autores chamam a atenção para o fato de o tabagismo ser considerado fator de risco pela OMS e, ainda, trazem algumas questões à discussão: alguns trabalhos demonstraram um menor risco de internação para pacientes fumantes (60), porém He *et al.* (59)



ressalvam que, na maioria dos trabalhos, a história de tabagismo não é apropriadamente investigada, com muitos pacientes internados sem o devido questionamento, com perda de informações e, provavelmente, com um viés na hora de analisar os dados. Historicamente, o tabagista é mais susceptível à Influenza com o dobro de chance de pneumonia ou tuberculose, bem como, nos estudos sobre a epidemia de MERS-CoV, foi considerado grupo de risco (59). Embora a nicotina tenha, aparentemente, um papel inibidor da replicação do SARS-CoV-2(61), os riscos associados a outras comorbidades relacionadas ao tabaco, tais quais hipertensão, diabetes e doença renal, podem agravar o quadro clínico (59).

Os estudos que correlacionaram tabagismo como fator de risco para agravamento do Covid-19 em gestantes falharam em encontrar tal relação, ao contrário dos nossos resultados (50,53,54). Talvez esse hábito não tenha sido investigado apropriadamente entre as pacientes desses estudos, ou tenha sido subnotificado.

Existe plausibilidade biológica para resposta imune diferente ao SARS-CoV-2 nos diferentes tipos sanguíneos. Os tipos sanguíneos O e B possuem isoaglutininas anti-A 1 e anti-A 2. Em estudos *in vitro*, já se demonstrou que essas isoaglutininas são capazes de se ligarem à proteína *spike* do SARS-CoV-2, diminuindo, assim, sua ligação com o receptor da ECA-2, o que ajudaria a diminuir a capacidade do vírus entrar nas células do pulmão (70,72,101,102). Outro ponto discutido em literatura é que pacientes do tipo sanguíneo O podem ter anticorpos anti-A e anti-B, e tais anticorpos *in vitro* foram capazes de neutralizar a expressão viral, o que explicaria uma evolução mais favorável para esses pacientes (71,101,102). Ainda, outros trabalhos ressaltam que o tipo sanguíneo A tem maior expressão do fator de Von Willebrand, já correlacionado com piores desfechos, incluindo maior risco trombótico em pacientes críticos e aumento da atividade do braço ECA-1 do SRAA (102). Estudo dinamarquês mostrou que o ABO gene chr 9q34.2 afeta a susceptibilidade ao Covid, mas Lehrer e colaboradores (73) chamam a atenção que tal estudo não conseguiu ser reproduzido por outros grupos. Embora existam todas essas explicações fisiopatológicas que possibilitariam evoluções mais

favoráveis em pacientes do tipo sanguíneo O, Zhang e colaboradores (101) alertam que os estudos de caso-controle são conflitantes, ora afirmando que o tipo A tem pior evolução, ora afirmando que o O ou, até mesmo, AB e, ainda, alguns estudos não vendo diferença entre os grupos.

Nosso estudo não mostrou diferença entre as pacientes do grupo sanguíneo O e as dos outros grupos, para uso de O<sub>2</sub>, em concordância com alguns trabalhos (65,73).

Ponto importante a ser tratado é que os grupos sanguíneos têm distribuição de acordo com a raça. Niles e colaboradores (67) demonstraram a importância disso ao encontrar, por exemplo, o tipo sanguíneo O como fator de risco para testar positivo, e, ao corrigir para raça, essa condição passou a ser fator de proteção para testar positivo para SARS-CoV-2. Da mesma maneira, Ahmed *et al.* (71) encontraram maior risco de testar positivo para pacientes do grupo sanguíneo A, mas, também, maior risco de testar positivo entre pacientes não brancas; entretanto, o estudo não reanalisa o risco ajustando a raça, o que pode ter sido um fator de confusão. Outro fator de confusão são alguns estudos que não levam em consideração a presença de comorbidades para analisar o papel do grupo sanguíneo para o agravo da Covid-19, como é o caso do estudo conduzido por Halim *et al.* (68), que encontrou o tipo sanguíneo A como fator de risco para pior evolução clínica dos pacientes infectados, mas também doença renal crônica foi mais prevalente entre os indivíduos com tipo sanguíneo A, e os autores não fazem os devidos ajustes para eliminar esse viés.

Os estudos que encontramos que tentaram correlacionar a paridade da paciente como possível causa agravo da Covid-19 falharam (49,50,52,57). Discordante da literatura, nosso estudo demonstra a condição de nuliparidade como fator protetor para uso de suplementação de oxigênio, o que poderia ser explicado pelo fato das nulíparas, em nossa coorte, provavelmente, serem mais jovens.

Grechukhina e colaboradores (54) demonstram uma maior gravidade do quadro de Covid-19 em gestantes quando acometidas no segundo trimestre da

gestação. Já Lokken e colaboradores (57) mostram uma maior frequência de internação hospitalar entre as gestantes acometidas pelo Covid-19 no terceiro trimestre. Em desacordo com esses dois trabalhos, os nossos achados não mostram a idade gestacional do acometimento pelo SARS-CoV-2 como fator de risco para o agravamento. Em relação a esse parâmetro, idade gestacional em que a gestante adoeceu, outros trabalhos na literatura também não conseguiram demonstrar como sendo fator de risco para a piora clínica da gestante, incluindo trabalhos de coortes publicadas com um maior número de casos (29,42,49,50,52,56,74).

A maioria dos estudos correlacionou pré-eclâmpsia como desfecho de agravamento na gestante com Covid-19, e não como fator de risco para o agravamento (75,103). Em concordância com Galang e colaboradores(56), nosso estudo não encontrou pré-eclâmpsia e diabetes gestacional como fator de risco para o agravamento da gestante com Covid-19.

Observamos que a hipertensão arterial crônica pré-existente foi fator de risco para uso de oxigênio, porém poucos são os estudos em gestantes que corroboram nossos achados (55,56). Esta diferença pode ser decorrente da alta prevalência de hipertensão arterial crônica em nossa população.

Já a pré-existência de doença cardiovascular, reportada por alguns trabalhos que a correlacionaram como fator de piora clínica entre gestantes com Covid-19 não foi demonstrado em nossos dados (29,76). Vale lembrar que esses dois trabalhos são brasileiros, com dados extraídos da base de dados do Ministério da Saúde, em que, quando se fala em doenças cardiovasculares, não há a distinção entre cardiopatias e hipertensão arterial crônica, sendo essas duas comorbidades analisadas em conjunto.

Arthurs e colaboradores (7) citam em seu artigo de revisão que doenças como a DM2 diminuem a expressão de ECA-2 e podem aumentar o risco de contrair Covid-19 e de pior evolução. Em acordo com Arthurs e colaboradores, outros trabalhos em gestantes e puérperas conseguiram demonstrar tal relação de piora entre as gestantes com Covid-19 previamente diabéticas (29,53,56,58).

Nosso estudo, entretanto, assim como Lokken *et al.* (55) e La Verde *et al.* (41), não demonstrou tal relação.

A literatura é controversa quanto à correlação de pneumopatia pré-existente como fator de risco para agravo em gestantes e puérperas com Covid-19. Embora alguns autores tenham observado essa correlação (55,56), nosso estudo não demonstrou pneumopatia prévia como fator de risco para piora clínica em gestantes e puérperas, assim como, outros três estudos em pacientes obstétricas (41,52,54).

Achado interessante deste estudo foi constatar que grávidas com Covid-19 que internam por indicações obstétricas, mesmo com sintomatologia leve, têm chance 3.44 vezes maior de necessidade de suplementação de O<sub>2</sub> do que aquelas que internam para parto. Este achado pode sugerir que o estado inflamatório, presente em algumas complicações da gestação, possa contribuir para o agravamento desta Covid-19.

O tipo de sintoma gripal que determina pior evolução da gestante com Covid-19 foi estudado por: Savasi e colaboradores (50), Villar e colaboradores (80), e os autores observaram que febre e dispneia estavam associadas às gestantes com quadros clínicos mais graves. Em nosso estudo, não só febre e dispneia, mas, também, tosse, astenia e fadiga estiveram associadas ao maior risco de uso de oxigênio. Estes sintomas denotam um acometimento sistêmico, enquanto anosmia e coriza, sintomas mais sugestivos de acometimento de vias aéreas superiores estiveram associados a um menor risco de uso de oxigênio. San-Juan *et al.* (42) conduziram um estudo parecido com o nosso, mas com um menor número de pacientes, e encontraram dispneia e mialgia como fatores de risco para uso de O<sub>2</sub> entre as gestantes. Em nossos achados, a presença de mialgia não se configurou como fator de risco, mas, sim, astenia e fadiga.

Em nosso estudo, o aumento de frequência respiratória e a baixa saturação de O<sub>2</sub> na admissão hospitalar foram associados à maior chance de uso de oxigênio. Resultados similares foram observados em estudo de coorte italiana (50), em que os autores também notaram o aumento da frequência cardíaca materna como fator de risco, fato não observado em nossa casuística. Baixa saturação de oxigênio à admissão hospitalar já foi associada à piora clínica em

pacientes não gestantes (81), porém não foi estudado em pacientes obstétricas. É importante lembrar que todos esses parâmetros, devido às adaptações gravídicas, estão modificados na população de gestantes, e, nesse ponto, temos uma escassez de estudos, reforçando a importância de nossos achados.

A paciente com Covid-19 pode apresentar achados típicos de pneumonite viral em tomografia computadorizada (TC) de tórax, e tais achados se assemelham à imagem de “vidro fosco”. Vários trabalhos relatam que, quanto maior o grau de comprometimento pulmonar, com maior presença de lesão em vidro fosco, maior a chance da piora clínica do paciente com Covid-19, independentemente de ser gestante ou não (42,45,82,104). Nossos achados corroboram com a literatura médica, mostrando, claramente, que quanto maior a presença de “vidro fosco” nos achados de tomografia computadorizada, maior foi o risco dessa paciente usar oxigênio.

A maioria das publicações reporta não haver diferença entre as alterações laboratoriais entre gestantes e população geral (8,78), porém Shi *et al.* (105), em uma metanálise, chamam a atenção para que elevação do dímero D, elevação da contagem de neutrófilos, elevação da proteína C reativa (PCR) e diminuição da contagem de linfócitos são alterações mais prevalentes entre as gestantes que em pacientes não gestantes. O aumento de leucócitos, diminuição de linfócitos e aumento de PCR também foram apontados em um relato de uma série de 8 gestantes com Covid-19, por Wu *et al.*(106). Gouez *et al.* (107), também, em uma descrição de uma série de 3 casos, chamam a atenção para que gestantes, mesmo as assintomáticas, apresentam trombocitopenia com muita frequência. Esses autores não estudaram as alterações laboratoriais como um possível fator de risco para piora clínica.

Em concordância com a literatura, observamos as seguintes alterações laboratoriais como fator de risco para uso de oxigênio: diminuição da taxa de hemoglobina (86), linfopenia (86), aumento da relação neutrófilos/linfócitos (48,85,87) e níveis maiores de PCR (42,52,86). Vale ressaltar que, em relação à razão neutrófilo/linfócito, só encontramos estudos em população não gestante. Outras alterações observadas como preditores de piora clínica em pacientes

com Covid-19, tais quais aumento de DHL (52,81,85,88), D-dímero (81,85,89), creatinina (88), enzimas hepáticas (42,85,86,88), CPK (52), troponina (52,85,90), leucócito e neutrófilos (81,85,88), não foram observados em nosso estudo. Os achados de aumento de D-dímero, leucócitos e neutrófilos como fator de risco para o agravamento de pacientes com Covid-19 só foram encontrados em populações de não gestantes, sendo que os estudos em gestantes não confirmaram tal risco (50,52,86), talvez porque tais parâmetros laboratoriais apresentem diferenças entre mulheres gestantes/puérperas e não gestantes, devido às alterações fisiológicas gravídicas.

Todas as gestantes que necessitaram de suplementação de O<sub>2</sub> tiveram maior risco de intubação orotraqueal. É importante notar que o simples uso de cateter de O<sub>2</sub> implica em risco de, aproximadamente, 3 vezes de intubação orotraqueal, demonstrando a necessidade de maior vigilância inclusive destas pacientes.

Os pontos fortes deste estudo são o acesso aos dados clínicos, laboratoriais e antecedentes de número relevante de gestantes e puérperas com Covid-19, internadas em um único centro terciário, seguidas por um mesmo protocolo, fato não observado em outros estudos (26,41,50,52,57,108). Também se teve a oportunidade de realizar manejo integrado entre Obstetrícia e Medicina Intensiva, construindo protocolos sólidos, que evitaram, por exemplo, interrupções prematuras e não necessárias das gestações.

Como limitação do estudo, temos que percentual considerável de gestantes foram admitidas já em uso de O<sub>2</sub>, uma vez que muitas vieram referenciadas de outros serviços de saúde, impossibilitando a obtenção de modelo preditivo de necessidade de O<sub>2</sub>. Contudo, tal fato não invalida a análise proposta de fatores de risco, uma vez que nossos resultados contribuem decisivamente para a identificação da população de gestantes e puérperas mais susceptível para o agravamento.

Sabe-se que gestantes apresentam maior risco para quadros graves de Covid-19 quando comparadas à população geral, especialmente no que se refere à internação em UTI e necessidade de IOT (14). Há, porém, dificuldade em se identificar, no grupo de gestantes e puérperas, aquelas que desenvolverão quadro respiratório grave e, conseqüentemente, necessitarão de suplementação

com O<sub>2</sub>. Não obstante isso, o Brasil enfrentou número elevado de óbitos maternos por Covid-19, não só associado ao imenso número de casos que tivemos por aqui, mas, também, à falta de acesso de gestantes e puérperas ao sistema de saúde. Como já relatado, entre as mulheres gestantes e puérperas que morreram em decorrência da Covid-19 no Brasil, 1 em cada 5 mulheres não foi internada em Unidade de Terapia Intensiva e 1 em cada 3 das mulheres não teve acesso à IOT (31,32), o que, claramente, demonstra as nossas fraquezas na rede de atenção à gestação de alto risco. Soma-se a isso um momento em que temos arrefecimento das medidas de distanciamento, relutância de algumas gestantes em receber doses de reforço da vacina contra o Covid-19, baixa taxa de imunização em alguns lugares do Brasil e em outros países. Assim, os resultados desse trabalho contribuem de forma bastante sólida para identificar, no grupo de gestantes e puérperas, as de maior risco de piora clínica, garantindo acesso a Centro Terciário e, conseqüentemente, à unidade de terapia intensiva e intubação orotraqueal. Dessa maneira, os dados construídos nessa pesquisa ajudam a reduzir mortalidade materna, não apenas em nosso país, mas em todos os outros países que têm condições similares a nossa, e que lutam pela melhoria de atendimento à gestação de alto risco.

## 7. Conclusão



A) A necessidade de uso de O<sub>2</sub> em gestantes e puérperas com Covid-19 está associada com os fatores abaixo.

**Fatores que aumentam o risco de uso de O<sub>2</sub>:**

- Fatores clínicos e hábitos (idade mais elevada, obesidade, hipertensão e tabagismo);
- Internação por motivos ou intercorrências obstétricas e por agravo da Covid-19 (quando comparadas às que internaram para parto);
- Sintomas (dispneia, tosse, febre, astenia, fadiga e odinofagia);
- Exame físico no momento da internação (frequência respiratória maior ou igual a 24 incursões por minuto e saturação de O<sub>2</sub> menor do que 95),
- Exames laboratoriais e de imagem no momento da internação (vidro fosco na CT, valores de hemoglobina <11mg/dL, linfócitos <1.50 mil/ e níveis de PCR maiores que 21, combinação de PCR maior ou igual a 21 mg/L com hemoglobina abaixo de 11.0 g/dL e linfopenia abaixo de 1500/mm<sup>3</sup>).

**Fatores que reduzem o risco de uso de O<sub>2</sub>:**

- Nuliparidade;
- Sintomas (coriza, anosmia).

B) Os resultados mostram que o risco de IOT também pode ser estimado e é crescente quando existe progressão nas medidas de suplementação de oxigênio.

## 8. Anexos

## **Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP**

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo exploratório em gestações com SARS-CoV-2 positivo

**Pesquisador:** Rossana Pulcineli Vieira Francisco

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 3

**CAAE:** 30270820.3.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.965.120

**Apresentação do Projeto:**

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1530161.pdf de 06/04/2020) e do Projeto Detalhado.

**INTRODUÇÃO**

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2) atraiu a atenção mundial nos últimos meses devido sua rápida disseminação e complicações respiratórias graves, causando uma emergência mundial em saúde pública. Esse vírus é de alta patogenicidade e tem período de incubação de 1 a 14 dias com apresentação dos sintomas a partir do 10º dia 1. Em epidemias e pandemias virais prévias (H1N1, SARSCoV, SARS-MERS) 2,3,4 as gestantes apresentaram complicações respiratórias mais graves que os demais grupos devido às modificações fisiológicas da gestação relacionadas aos sistemas imunológico e cardiopulmonar. Na experiência atual com o SARS-CoV-2 os poucos estudos publicados e com casuísticas muito pequenas demonstraram que a gestante parece não ter comprometimento mais grave em relação aos outros pacientes e também não foi observada transmissão vertical 5,6. Entretanto, como esses estudos apresentam limitações, é necessário que investiguemos as questões relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 na gestação, tais como:

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

- (1) gravidade do acometimento em relação à: idade gestacional, associação de doenças de base, associação com complicações próprias da gestação;
- (2) comprometimento fetal;
- (3) transmissão vertical;
- (4) resultados gestacionais;
- (5) resultados neonatais.

Em vista da pandemia atual e da escassez de estudos na literatura envolvendo gestantes com quadro clínico ou sorologia positiva aliado à necessidade de conhecer o comportamento desta infecção viral em grávidas da nossa população é que vemos a necessidade da realização deste estudo.

### HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que a infecção pelo coronavírus pode se comportar de maneira diferente em grávidas. Ademais vários fatores de risco ou uso de medicamento poderão interferir na evolução da doença e na transmissão vertical.

### METODOLOGIA PROPOSTA

#### Tipo de Estudo:

Estudo prospectivo. Seleção e Seguimento dos Casos: Serão selecionados todos os casos de gravidez com suspeita clínica (febre, tosse, dor de garganta, coriza, desconforto respiratório) ou teste positivo para SARS-CoV-2 internados na Clínica Obstétrica do HC/FMUSP. As pacientes que se encontrarem em estado clínico que permita o entendimento serão convidadas a participar do estudo e receberão as informações orais sobre o projeto de pesquisa. Aquelas que aceitarem participar e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido serão incluídas no estudo.

#### EXECUÇÃO DO ESTUDO:

Todas as gestantes hospitalizadas com suspeita clínica de infecção por SARS-Cov-2, terão amostra de swab de nasofaringe coletada para confirmação diagnóstica. As pacientes que cumprirem os critérios de inclusão serão convidadas a participar do estudo e receberão explicação verbal sobre o estudo e deverão ler e assinar o termo de consentimento que poderá ser por assinatura em papel ou online. Após consentimento as pacientes seguirão as orientações de coleta dos dados.

#### COLETAS DE DADOS E MATERIAL BIOLÓGICO:

As informações referentes a dados demográficos e história serão coletadas na entrada da paciente no estudo, e atualizadas após o parto na ocasião da alta hospitalar. Os dados do recém-nascido

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

serão obtidos dos prontuários no Centro Neonatal do ICRHCFMUSP. As coletas de sangue materno, líquido amniótico, sangue de cordão e placenta serão realizadas na ocasião do parto.

**Sangue materno:** Serão coletados 10mL de sangue materno na chegada da gestante ao Centro Obstétrico do HC/FMUSP para o parto. A coleta de sangue se dará por meio de punção venosa periférica. O sangue será colocado em tubos com EDTA e tubos secos e a seguir centrifugado, separado e armazenado a -80 oC no laboratório de investigação médica em Obstetrícia (LIM-57).

**Líquido Amniótico:** Na ocasião do parto antes de romper a bolsa amniótica, nos casos em que o parto for cesareana, será coletado 10mL de líquido amniótico em tubo coletor e acondicionado em temperatura a -80 oC no LIM-57 para posterior análise.

**Sangue de cordão umbilical:**

Na ocasião do parto após a dequitação da placenta será coletado 10 mL de sangue do cordão e colocado em tubos com EDTA e seco e a seguir centrifugado, separado e armazenado a -80 oC no (LIM-57) para posterior análise.

**Placenta e Cordão:**

As placentas serão obtidas imediatamente após o parto. A placenta será pesada e coletada os fragmentos do tecido (20cm x 20cm). As amostras identificadas serão separadas em porção materna (decídua basal) e porção fetal (córion viloso). As amostras serão colocadas separadamente em sacos de polietileno limpos e encaminhadas para o laboratório de poluição atmosférica (LIM-5) do Departamento de Patologia da FMUSP. Os casos serão amostrados através de um pequeno fragmento de cada fração da placenta e fixados em paraformaldeído a 10%, por 24-48 horas, e então, posterior inclusão em parafina e seccionadas em 6-8µm, o restante do tecido será mantido a - 80°C para posterior análise do coronavírus através da técnica de RT-PCR.

**Produtos de abortamento e de óbito:**

Nos produtos de abortamento, quando não identificado o feto, o material será tratado da mesma forma que o descrito para a placenta. Nos fetos em óbito será realizada coleta das secreções de narinas e orofaringe, com swab, para investigação de SARS-CoV-2. Nestes fetos será também realizada a autópsia minimamente invasiva com coleta de tecido por agulha para investigação do vírus. **Colostro:** O colostro materno (10mL) será coletado, 48 horas após o parto, em tubo coletor e armazenado a -80 oC no (LIM-57) para posterior detecção do SARS-CoV-2.

**Método laboratorial:**

O método laboratorial utilizado para detectar a presença do SARS-CoV-2 nos materiais biológicos será a RT-PCR. As amostras biológicas com exceção da placenta serão investigadas para o SARS-CoV-2 no Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia do Departamento de Clínica Médica da

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

FMUSP (LIM-60).

### CRITÉRIO DE INCLUSÃO

- Paciente gestante com suspeita clínica ou sorologia positiva para SARS-CoV-2.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não confirmação da infecção materna pelo SARS-CoV-2.
- Desistência por parte da gestante em continuar no estudo.

### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a passagem transplacentária do SARS-CoV-2 através da investigação do vírus nos seguintes compartimentos: sangue materno, líquido amniótico, sangue de cordão umbilical, placenta, restos ovulares, colostro.

#### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1- Avaliar a evolução clínica e laboratorial das gestantes, a partir do diagnóstico, em relação à:
  - (1) idade gestacional do diagnóstico,
  - (2) sintomas e quadro clínico,
  - (3) parâmetros laboratoriais,
  - (4) parâmetros de imagens radiológicas,
  - (5) presença de doenças maternas prévias à gestação,
  - (6) presença de complicações gestacionais,
  - (6) tempo de internação decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2.
- 2- Comparar a evolução das pacientes que estiverem sob uso de medicações ou sem medicações por conta de doenças de base.
- 3- Avaliar a presença de alterações de crescimento e de morfologia fetal após o diagnóstico materno de COVID-19.
- 4- Avaliar o aparecimento de insuficiência placentária e alteração do bem-estar fetal após o diagnóstico materno de COVID-19.
- 5- Avaliar os resultados de parto:
  - (1) tipo de parto,
  - (2) Idade gestacional no parto,
  - (3) presença de complicações no parto.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

**6- Avaliar resultados neonatais:**

- (1) peso do recém-nascido,
- (5) escore de Apgar,
- (3) tempo até a alta hospitalar,
- (4) necessidade de UTI,
- (5) presença de complicações neonatais.

**7- Avaliar a presença do SARS-CoV-2 no colostro.**

**8- Nos casos de óbito fetal avaliar presença do SARS-CoV-2 e dos resultados da autópsia minimamente invasiva.**

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

Não há riscos diretos à saúde das pacientes analisadas e nem para os recém-nascidos. Para maior proteção e confiabilidade dos dados analisados, as amostras serão examinadas por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos dados, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes. Não obstante, os pesquisadores se comprometem expressamente a manter a confidencialidade dos dados obtidos.

**BENEFÍCIOS**

O estudo trará benefícios para a coletividade, ao se obter maior conhecimento científico sobre o tema.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**TAMANHO AMOSTRAL:**

A amostragem será do tipo não probabilística por conveniência. O cálculo amostral foi realizado para uma amostra fixa pela distribuição binomial, considerando a média de 500 gestantes com suspeita ou SARS-CoV-2 que serão atendidas na Clínica Obstétrica durante 6 meses e os parâmetros a saber: =5%, poder do teste = 80%, magnitude do efeito 0,10, mais 25% perda de informações entre os parâmetros a saber: =5%, poder do teste =80%, magnitude do efeito 0,10, mais 10% perda de informações entre as variáveis de análises. Desta forma, o tamanho mínimo esperado será de 145 gestantes. (G\*Power 3.1.9.4).

**ANÁLISE DOS DADOS:**

Os primeiros 20 casos randomizados serão comparados em relação à: evolução clínica (febre,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

frequência respiratória), tempo de depuração virológica (avaliado pela negatificação do vírus em swabs no 6º e 12º dia), tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, complicações obstétricas associadas; efeitos colaterais (alteração eletrocardiograma, reações cutâneas, hepatotoxicidade, neurotoxicidade), mortalidade materna. Se o poder da amostra não atingir os 80 % de diferença esperada em relação ao tempo de depuração virológica, novos pacientes serão alocados nos grupos. Caso haja evidência da superioridade do grupo tratamento, a randomização será interrompida e o tratamento passará a ser usado para todos os casos graves.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

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

Análise das respostas ao Parecer Consubstanciado nº 3.950.901 emitido em 02/04/2020:

1 – Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, arquivo "TCLE\_Final\_25\_03\_2020":

1.1. Na página 2 de 3 lê-se: "15- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), você terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.". Embora seja plausível a necessidade de estabelecimento de comprovação denexo causal de dano causado pela participação na pesquisa para os casos de indenizações, o mesmo não se aplica para a prestação de assistência, uma vez que o estabelecimento denexo pode não ser imediato. Visando não prejudicar a participante de pesquisa, solicita-se que seja garantida de forma clara que a prestação de assistência será feita, caso necessária, de forma integral e imediata, sem comprovação denexo causal com os procedimentos da pesquisa e cujos custos deverão ser integralmente cobertos pela pesquisa.

**RESPOSTA:** No TCLE foi realizada correção referente ao item relacionado à prestação de assistência e indenizações em caso de dano decorrente da pesquisa (item 13).

**ANÁLISE:** PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Esta comissão entende que o ensaio clínico proposto no protocolo é um segundo estudo, devendo ser apresentado como um estudo a parte para apreciação na plataforma Brasil com todo rigor que um ensaio clínico exige (cálculo amostral, ponderação de riscos, análise interina, de regras de interrupção etc.). Solicita-se adequação.

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

RESPOSTA: Foi excluído do título, projeto e do TCLE tudo que era referente a tratamento.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

### Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1530161.pdf	06/04/2020 12:16:38		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIA_DOCUMENTAL.pdf	06/04/2020 12:15:59	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_02_04_2020_ASSINALADO.docx	06/04/2020 11:59:11	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_02_04_2020_ASSINALADO.docx	06/04/2020 11:58:40	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_apos_Parecer_CONEP_Assinada.pdf	03/04/2020 12:18:27	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 12:13:31	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	DECLARACAO_CUSTOS_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:56:20	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	REGULAMENTO_BIORREPOSITORIO_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:54:58	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:54:06	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_02_04_2020.docx	03/04/2020 11:53:39	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_02_04_2020.docx	03/04/2020 11:10:09	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.965.120

Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	26/03/2020 13:17:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	REGULAMENTO_BIORREPOSITORIO_Assinado.pdf	26/03/2020 13:10:44	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	DECLARACAO_CUSTOS.pdf	26/03/2020 11:09:31	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Parecer_Uso_de_dados_digitais.pdf	26/03/2020 10:07:37	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_25_03_2020.docx	25/03/2020 16:44:32	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_25_03_2020_FINAL.docx	25/03/2020 16:44:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

BRASILIA, 11 de Abril de 2020

Assinado por:  
Jorge Alves de Almeida Venancio  
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar  
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040  
UF: DF Município: BRASILIA  
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

## **Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-  
HCFMUSP - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título da pesquisa - Estudo exploratório em gestações com SARS-CoV-2 positivo**

**Pesquisador principal – Rossana Pulcineli Vieira Francisco**

**Departamento/Instituto – Departamento de Obstetrícia e Ginecologia - HCFMUSP**

O corona vírus tornou-se um problema de saúde mundial e muitos detalhes a respeito da infecção por este vírus precisam de esclarecimentos. Sabemos que você tem sintomas suspeitos ou que foi infectada por este vírus. Por isso, convidamos você a participar desta pesquisa que investiga como evolui a gravidez, o desenvolvimento do feto e se ocorre passagem do vírus da mãe para o feto. Para isso serão utilizadas as informações que constarão em seu prontuário e do seu bebê após o nascimento. Na ocasião do parto também serão coletados materiais biológicos (sangue, líquido amniótico e placenta) para investigar a presença do corona vírus. Os resultados desta pesquisa no futuro nos ajudarão a aconselhar e orientar melhor as grávidas que adquirirem esse vírus.

- 1- Hoje faremos algumas perguntas sobre dados pessoais, hábitos de vida, doenças, gravidezes anteriores, uso de medicações e sintomas atuais.
- 2- No dia do parto será coletada uma amostra do seu sangue (cerca de 10 mL). Antes de você ser submetida a anestesia é necessário a punção com agulha fina de uma veia no braço para administração de soro e medicamentos. Nesse momento colheremos a amostra do sangue, portanto você não terá desconfortos além daqueles que já ocorreriam para o procedimento anestésico.
- 3- Durante o parto, antes de romper a bolsa das águas, será coletado 10 mL de líquido amniótico.
- 4- Depois de o bebê nascer e ser entregue ao pediatra, coletaremos também uma amostra do sangue do cordão umbilical que fica na placenta (cerca de 10 mL). Nenhuma amostra será coletada diretamente do bebê, portanto, não há riscos para você e nem para o bebê ao realizarem o procedimento.
- 5- Será coletada uma amostra da placenta ( $\pm$  5 cm). Esse material geralmente é desprezado após o parto.
- 6- Para os casos de abortamentos ou morte do feto uma amostra da placenta ( $\pm$  5 cm), swab de secreção da garganta e nariz, e amostra de pulmão obtida com agulha bem fina, serão realizadas para checar a presença do corona vírus nos fetos.

Estudo exploratório em gestações com SARS-CoV-2 positivo	<b>Confidencial</b>	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de Dezembro de 2019		
Nome do Pesquisador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante da pesquisa / Responsável legal	Rubrica do Investigador Responsável

- 7- Após o nascimento será coletado 5 mL de colostro, que é o primeiro leite que você produz.
- 8- Os materiais biológicos (sangue, líquido amniótico, placenta, colostro) obtidos para esta pesquisa serão armazenados de acordo com a resolução 441/2011, sob-responsabilidade da instituição e gerenciamento pelo pesquisador responsável. Esses materiais biológicos serão utilizados especificamente para esta pesquisa e o tempo de armazenamento será até a finalização da pesquisa e publicação. Após este período as amostras serão descartadas.
- 9- Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa.
- 10- Caso decida participar, não haverá despesas pessoais para você. Também não haverá compensação financeira.
- 11- Você poderá retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido na Instituição.
- 12- Você poderá saber os resultados da pesquisa quando ela tiver sido finalizada, basta entrar em contato conosco.
- 13- Em caso de qualquer dano pessoal relacionado a esta pesquisa, você terá direito a assistência e tratamento médico nesta Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 14- Você receberá uma via deste termo de consentimento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Profa. Rossana Pulcineli Vieira Francisco que pode ser encontrada no endereço encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sala 10093, na Av. Enéas de Carvalho Aguiar nº. 255, Telefone 2661-6209, e-mail: rossana.francisco@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Estudo exploratório em gestações com SARS-CoV-2 positivo	<b>Confidencial</b>	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de Dezembro de 2019		
Nome do Pesquisador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante da pesquisa / Responsável legal	Rubrica do Investigador Responsável



Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Gestantes com SARS-CoV-2 Positivo: Evolução clínico-laboratorial, passagem transplacentária, resultados gestacionais e neonatais”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Rossana Pulcineli Vieira Francisco) ou pessoa por ela delegada \_\_\_\_\_ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do participante /representante legal

\_\_\_\_\_  
Nome do participante/representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Estudo exploratório em gestações com SARS-CoV-2 positivo	<b>Confidencial</b>	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 20 de Dezembro de 2019		
Nome do Pesquisador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante da pesquisa / Responsável legal	Rubrica do Investigador Responsável

## 9. Referências



1. Organization WH. Origin of SARS-CoV-2, 26 March 2020. World Health Organization; 2020.
2. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Nov 15];26(31):4579–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32884218/>
3. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 10];31(5):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387448/>
4. Simsek Y, Ciplak B, Songur S, Kara M, Karahocagil MK. Maternal and fetal outcomes of COVID-19, SARS, and MERS: a narrative review on the current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 10];24(18):9748–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015821/>
5. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC) Available in: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
6. Situation Report-51 SITUATION IN NUMBERS total and new cases in last 24 hours. World Health Organization; 11 th march 2020.
7. Arthurs AL, Jankovic-Karasoulos T, Roberts CT. COVID-19 in pregnancy: What we know from the first year of the pandemic. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 10];1867(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461257/>
8. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 10];101(1):303–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969772/>
9. Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G LAH. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e133(doi: 10.1111/aji.13304. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32662111; PMCID: PMC7404618.).
10. Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde. Saúde. 2020.

11. Thompson JL, Nguyen LM, Noble KN, Aronoff DM. COVID-19-related disease severity in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 May 30];84(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885539/>
12. Szwarcwald CL, Escalante JJC, Rabello Neto D de L, de Souza Junior PRB, Victora CG. Estimation of maternal mortality rates in Brazil, 2008-2011. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 13];30 Suppl 1(SUPPL1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167192/>
13. Pfitscher LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, et al. Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 May 21 [cited 2021 Nov 13];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207244/>
14. 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* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2021 May 30];69(44):1641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151921/>
15. ACOG Practice Bulletin No. 211: Critical Care in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;
16. Areia AL, Mota-Pinto A. Can immunity during pregnancy influence SARS-CoV-2 infection? - A systematic review. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Nov 10];142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130538/>
17. 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.
18. Cobb B, Lipman S. Cardiac Arrest: Obstetric CPR/ACLS. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017.
19. F.M. J, L.J. M. Maternal cardiac arrest: A practical and comprehensive review. *Emerg Med Int*. 2013;
20. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 Nov 6 [cited 2019 Oct 29];359(19):2025–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0707993>

21. RCOG. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green Top Guidelines. 2015;
22. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;
23. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;
24. 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 in Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 May 30];57(2):224–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320401/>
25. Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 May 30];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33863292/>
26. 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 Obstet Gynecol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 10];224(5):510.e1-510.e12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221292/>
27. Joseph NT, Wylie BJ. Maternal deaths in Brazil from severe COVID-19 respiratory disease: time for a global commitment to ending health disparities [Internet]. Vol. 127, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 May 29]. p. 1627. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959491/>
28. Nakamura-Pereira M, Knobel R, Menezes MO, Andreucci CB, Takemoto MLS. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal mortality in Brazil: 523 maternal deaths by acute respiratory distress syndrome potentially associated with SARS-CoV-2. International Journal of Gynecology and Obstetrics [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 May 29];153(2):360–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570755/>

29. 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* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 29];127(13):1618–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799381/>
30. Franco VF, Rodrigues AS, Junior ERR, de Godói LG, Monroy NAJ, da Costa RA, et al. Demographic and epidemiological characteristics of pregnant and postpartum women who died from severe acute respiratory syndrome in Brazil: A retrospective cohort study comparing COVID-19 and nonspecific etiologic causes. *PLoS One* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Feb 12];17(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191001/>
31. Francisco RPV, Lacerda L RAS. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics*. 2021;76(e3120).
32. Rodrigues, A; Francisco, RPV; Godoi, LG; Monroy NJ. Observatório Obstétrico Brasileiro. OOB Br SRAG: Síndrome respiratória aguda grave em gestantes e puérperas [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 19]. Available from: [https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid\\_gesta\\_puerp\\_br](https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br)
33. United Nations General Assembly . Transforming our World: the 2030 Agenda for Sustainable Development (A/ RES/70/1), 2015. In New York: UN; Available from: <https://sdgs.un.org/2030agenda>
34. Paganoti C de F, Rodrigues AS, Francisco RPV, da Costa RA. The Influenza Vaccine May Protect Pregnant and Postpartum Women against Severe COVID-19. *Vaccines* (Basel). 2022;
35. Paganoti F, de Freitas Paganoti C, Alkmin Da Costa R, Papageorghiou AT, da Silva Costa F, Quintana SM, et al. COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. 2022; Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050749>
36. Serra FE, Rosa Junior ER, de Rossi P, Francisco RPV, Rodrigues AS. COVID-19: Impact of Original, Gamma, Delta, and Omicron Variants of SARS-CoV-2 in Vaccinated and Unvaccinated Pregnant and Postpartum Women. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 12];10(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36560582/>

37. Shamshirsaz AA, Hessami K, Morain S, Afshar Y, Nassr AA, Arian SE, et al. Intention to Receive COVID-19 Vaccine during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Perinatology*. 2022.
38. COVID-19 Vaccination Latest updates from Africa CDC on progress made in COVID-19 vaccinations on the continent; Disponible in: <https://africacdc.org/covid-19-vaccination/>.
39. Vizcaychipi MP, Shovlin CL, McCarthy A, Howard A, Brown A, Hayes M, et al. Development and implementation of a COVID-19 near real-time traffic light system in an acute hospital setting. *Emergency Medicine Journal [Internet]*. 2020 Oct 1 [cited 2021 May 30];37(10):630–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948623/>
40. Heldt FS, Vizcaychipi MP, Peacock S, Cinelli M, McLachlan L, Andreotti F, et al. Early risk assessment for COVID-19 patients from emergency department data using machine learning. *Sci Rep [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2021 May 30];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603086/>
41. La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F, et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal comorbidities and clinical characteristics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics [Internet]*. 2021 May 18 [cited 2021 May 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930185/>
42. San-Juan R, Barbero P, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Hernández-Jiménez P, et al. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: A single-centre cohort study from Spain. *EClinicalMedicine [Internet]*. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 30];23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632417/>
43. Vogel JP, Tendal B, Giles M, Whitehead C, Burton W, Chakraborty S, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology [Internet]*. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 30];60(6):840–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119139/>
44. Pacheco LD, Saad AF, Saade G. Early Acute Respiratory Support for Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Obstetrics and gynecology [Internet]*. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 10];136(1):42–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349051/>

45. Sun D, Li X, Guo D, Wu L, Chen T, Fang Z, et al. Ct quantitative analysis and its relationship with clinical features for assessing the severity of patients with COVID-19. *Korean J Radiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 May 30];21(7):859–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32524786/>
46. Cantenys-Molina S, Fernández-Cruz E, Francos P, Lopez Bernaldo de Quirós JC, Muñoz P, Gil-Herrera J. Lymphocyte subsets early predict mortality in a large series of hospitalized COVID-19 patients in Spain. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Nov 15];203(3):424–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187018/>
47. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 30];112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439209/>
48. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 30];95:332–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334118/>
49. Di Martino D, Chiaffarino F, Patanè L, Prefumo F, Vergani P, Ornaghi S, et al. Assessing risk factors for severe forms of COVID-19 in a pregnant population: A clinical series from Lombardy, Italy. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 10];152(2):275–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098568/>
50. Savasi VM, Parisi F, Patanè L, Ferrazzi E, Frigerio L, Pellegrino A, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 30];136(2):252–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32433453/>
51. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population based cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2020 Jun 8 [cited 2021 May 30];369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513659/>
52. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United

- States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 30];2(3):100134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391519/>
53. Cohen J, Vignaux O, Jacquemard F. Covid-19 in pregnant women: General data from a French National Survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Nov 10];251:267–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540156/>
54. Grechukhina O, Greenberg V, Lundsberg LS, Deshmukh U, Cate J, Lipkind HS, et al. Coronavirus disease 2019 pregnancy outcomes in a racially and ethnically diverse population. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Nov 10];2(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047100/>
55. 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 Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Nov 11];225(1):77.e1-77.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515516/>
56. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. Risk Factors for Illness Severity Among Pregnant Women With Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection-Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 State, Local, and Territorial Health Departments, 29 March 2020-5 March 2021. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2021 Nov 10];73(Suppl 1):S17–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021332/>
57. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 30];223(6):911.e1-911.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439389/>
58. Reichelt AJ, Hirakata VN, Genro VK, Oppermann MLR. A snapshot of the prevalence of endocrine disorders in pregnancies complicated by coronavirus disease 2019: A narrative review with meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 11];154(2):204–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33866551/>

59. He Y, Sun J, Ding X, Wang Q. Mechanisms in Which Smoking Increases the Risk of COVID-19 Infection: A Narrative Review. *Iran J Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 11];50(3):431–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178790/>
60. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F HLI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966(doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.).
61. Lippi G, Sanchis-Gomar F HBM. Active smoking and COVID-19: a double-edged sword. *Eur J Intern Med*. 2020;77:123-124(doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.060. Epub 2020 May 1. PMID: 32439289; PMCID: PMC7252038.).
62. Lippi G HBM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020;75:107-108(doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192856; PMCID: PMC7118593.).
63. Patanavanich R GSA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020;24;22(9):1(doi: 10.1093/ntr/ntaa082. PMID: 32399563; PMCID: PMC7239135.).
64. Tao PY, Leng L, Liu K, Zhou RH, Hu YC, Wu SJ, et al. Determination of risk factors for predicting the onset of symptoms in asymptomatic COVID-19 infected patients. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 11];17(14):2187–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922180/>
65. Covali R, Socolov D, Pavaleanu I, Carauleanu A, Boiculese VL, Socolov R. SARS-CoV-2 Infection Susceptibility of Pregnant Patients at Term Regarding ABO and Rh Blood Groups: A Cohort Study. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021 May 14 [cited 2021 Nov 15];57(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069202/>
66. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 May 30];99(9):2113–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656591/>
67. Niles JK, Karnes HE, Dlott JS, Kaufman HW. Association of ABO/Rh with SARS-CoV-2 positivity: The role of race and ethnicity in a female cohort. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 10];96(1):E23–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064308/>



68. Halim MR, Saha S, Haque IU, Jesmin S, Nishat RJ, Islam ASMDA, et al. ABO Blood Group and Outcomes in Patients with COVID-19 Admitted in the Intensive Care Unit (ICU): A Retrospective Study in a Tertiary-Level Hospital in Bangladesh. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 15];14:2429–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511926/>
69. Sardu C, Marfella R, Maggi P, Messina V, Cirillo P, Codella V, et al. Implications of ABO blood group in hypertensive patients with covid-19. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2021 Nov 15];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799852/>
70. Matzhold EM, Berghold A, Bemelmans MKB, Banfi C, Stelzl E, Kessler HH, et al. Lewis and ABO histo-blood types and the secretor status of patients hospitalized with COVID-19 implicate a role for ABO antibodies in susceptibility to infection with SARS-CoV-2. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 15];61(9):2736–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151460/>
71. Ahmed I, Quinn L, Tan BK. COVID-19 and the ABO blood group in pregnancy: A tale of two multiethnic cities. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 10];43(1):e45–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996710/>
72. Sainz Bueno JA, Cerrillos González L, Abascal-Saiz A, Rodríguez Gallego MV, López Pérez R, Fernández Alonso AM, et al. Association of ABO and Rh blood groups with obstetric outcomes in SARS-CoV-2 infected pregnancies: A prospective study with a multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 10];264:41–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271364/>
73. Lehrer S, Rheinstein PH. ABO blood groups, COVID-19 infection and mortality. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Nov 15];89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894687/>
74. Oakes MC, Kernberg AS, Carter EB, Foeller ME, Palanisamy A, Raghuraman N, et al. Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 10];3(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493707/>
75. Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study.

- Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 11];225(3):289.e1-289.e17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187688/>
76. Testa CB, Godoi LG de, Bortolotto MR de FL, Monroy NAJ, Mattos BR de, Rodrigues AS, et al. Cardiovascular diseases worsen the maternal prognosis of COVID-19. Thanachartwet V, editor. PLoS One [Internet]. 2023 Feb 7 [cited 2023 Feb 12];18(2):e0266792. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36749738/>
  77. Karimi L, Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Sahebkar A. A Systematic Review of 571 Pregnancies Affected by COVID-19. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 10];1321:287–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33656734/>
  78. Aski SK, Sharami SH, Hosseinzadeh F, Hesni E, Dalil Heirati SF, Ghalandari M, et al. Risk Factors, Clinical Symptoms, Laboratory Findings and Imaging of Pregnant Women Infected with COVID-19 in North of Iran. Arch Iran Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 11];23(12):856–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356344/>
  79. Liu F, Li L, Xu M da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. Journal of Clinical Virology. 2020 Jun 1;127.
  80. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 10];175(8):817–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33885740/>
  81. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (Covid-19): A case-control study. Int J Med Sci [Internet]. 2020 [cited 2021 May 30];17(9):1281–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547323/>
  82. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. J Infect [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 13];80(5):e7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171865/>
  83. Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. Diagn Interv Imaging [Internet]. 2020

- Jul 1 [cited 2021 Nov 11];101(7–8):431–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571748/>
84. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, Demirjian NL, Lee RS, Mosallaei D, et al. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clin Imaging* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Nov 13];75:75–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508754/>
  85. Liu J, Tu C, Zhu M, Wang J, Yang C, Liu W, et al. The clinical course and prognostic factors of severe COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case-control study. *Medicine* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2021 Nov 15];100(8):e23996. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663044/>
  86. Shmakov RG, Prikhodko A, Polushkina E, Shmakova E, Pyregov A, Bychenko V, et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249969/>
  87. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2021 May 30]. p. 1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582743/>
  88. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: A retrospective and observational study. *Aging* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2021 May 30];12(12):11245–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633729/>
  89. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 30];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615866/>
  90. Wibowo A, Pranata R, Akbar MR, Purnomowati A, Martha JW. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Nov 15];105:312–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667694/>

91. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2021 Nov 13]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19))
92. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020 [Internet]. [cited 2021 Nov 13]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
93. Wang H, Zhang Y, Mo P, Liu J, Wang H, Wang F, et al. Neutrophil to CD4+ lymphocyte ratio as a potential biomarker in predicting virus negative conversion time in COVID-19. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 30];85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531713/>
94. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 30];192:3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407937/>
95. Altman E, Mounir I, Najid FZ, Perlaza SM. On the true number of COVID-19 infections: Effect of sensitivity, specificity and number of tests on prevalence ratio estimation. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 29];17(15):1–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722110/>
96. Chen W, Qian L, Shi J, Franklin M. Comparing performance between log-binomial and robust Poisson regression models for estimating risk ratios under model misspecification. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2021 May 29];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29929477/>
97. Behrens T, Taeger D, Wellmann J, Keil U. Different methods to calculate effect estimates in cross-sectional studies: A comparison between prevalence odds ratio and prevalence ratio. In: *Methods of Information in Medicine* [Internet]. Schattauer GmbH; 2004 [cited 2021 May 30]. p. 505–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15702210/>
98. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia. 4 th. Zugaib, M.; francisco RP v, editor. Barueri: Manole; 2019.
99. Maurya R, Sebastian P, Namdeo M, Devender M, Gertler A. COVID-19 Severity in Obesity: Leptin and Inflammatory Cytokine Interplay in the Link Between High Morbidity and Mortality. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jun 18 [cited 2021 Nov 15];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34220807/>

100. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 11];22(1):9–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377709/>
101. Zhang Y, Garner R, Salehi S, la Rocca M, Duncan D. Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. *Ann Hematol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 15];100(5):1123–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686492/>
102. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 Working Group. *Vox Sang* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 15];116(8):849–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578447/>
103. Rolnik DL. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? 2020; Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>
104. Kuzan TY, Altıntoprak KM, Çiftçi HÖ, Kuzan BN, Yassa M, Tuğ N, et al. Clinical and radiologic characteristics of symptomatic pregnant women with COVID-19 pneumonia. *J Turk Ger Gynecol Assoc* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 13];22(3):196–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631874/>
105. Shi L, Wang Y, Yang H, Duan G, Wang Y. Laboratory Abnormalities in Pregnant Women with Novel Coronavirus Disease 2019. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 25];37:1070–3. Available from: <https://www.who.int/docs/>
106. Wu C, Yang W, Wu X, Zhang T, Zhao Y, Ren W, et al. Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *Virol Sin* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Nov 13];35(3):305–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314274/>
107. le Gouez A, Vivanti AJ, Benhamou D, Desconclois C, Mercier FJ. Thrombocytopenia in pregnant patients with mild COVID-19. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Nov 10];44:13–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673964/>
108. Hessami K, Homayoon N, Hashemi A, Vafaei H, Kasraeian M, Asadi N. COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review [Internet]. *Journal of Maternal-*

Fetal and Neonatal Medicine. Taylor and Francis Ltd; 2020 [cited 2021 May 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799712/>

---

# Apêndice



## Original articles

## Risk factors for oxygen requirement in hospitalized pregnant and postpartum women with COVID-19



Fernanda Spadotto Baptista<sup>a,\*</sup>, Cristiane Freitas Paganoti<sup>b</sup>, Ursula Trovato Gomez<sup>a</sup>,  
Stela Verzinhasse Peres<sup>b</sup>, Luiz Marcelo Malbouisson<sup>c</sup>, Maria de Lourdes Brizot<sup>a</sup>,  
Rossana Pulcineli Vieira Francisco<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Disciplina de Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Divisão de Clínica Obstétrica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

## HIGHLIGHTS

- In unvaccinated pregnant and postpartum women, any need for oxygen supply increases the risk of invasive ventilation.
- Obesity, smoking and chronic arterial hypertension proved to be risk factors for the use of oxygen in pregnant and postpartum women with COVID-19.
- The combination of C-reactive protein  $\geq 21$  mg/L, hemoglobin  $< 11.0$  g/dL, and lymphopenia  $< 1500$  mm<sup>3</sup> on hospital admission and the presence of ground glass  $\geq 50\%$  in computer tomography increased the risk of O<sub>2</sub> use by 4.97 and 5.33 times respectively in pregnant and postpartum women with COVID-19.

## ARTICLE INFO

## Keywords:

COVID-19  
Risk factors  
Pregnancy  
Maternal mortality  
Oxygen supply  
Intensive care unit  
Severe acute respiratory syndrome

## ABSTRACT

**Objective:** To identify risk factors for Oxygen (O<sub>2</sub>) needs in pregnant and postpartum women with COVID-19.

**Methods:** Prospective cohort involving pregnant women hospitalized with COVID-19 from April to October 2020. The oxygen need was analyzed regarding risk factors: demographic characteristics, clinical and laboratory parameters at hospital admission, and chest Computer Tomography (CT) findings. Poisson univariate analysis was used to estimate the Relative Risk (RR) and 95% Confidence Intervals.

**Results:** 145 patients, 80 who used and 65 who did not use O<sub>2</sub>, were included. Body mass index  $\geq 30$ , smoking, and chronic hypertension increased the risk of O<sub>2</sub> need by 1.86 (95% CI 1.10–3.21), 1.57 (95% CI 1.16–2.12), and 1.46 (95% CI 1.09–1.95), respectively. Patients who were hospitalized for COVID-19 and for obstetric reasons had 8.24 (95% CI 2.8–24.29) and 3.44 (95% CI 1.05–11.31) times more use of O<sub>2</sub> than those admitted for child-birth and abortion. Respiratory rate  $\geq 24$  breaths/min and O<sub>2</sub> saturation  $< 95\%$  presented RR for O<sub>2</sub> requirements of 2.55 (1.82–3.56) and 1.68 (95% CI 1.27–2.20), respectively. Ground Glass (GG)  $< 50\%$  and with GG  $\geq 50\%$ , the risk of O<sub>2</sub> use were respectively 3.41-fold and 5.33-fold higher than in patients who haven't viral pneumonia on CT. The combination of C-reactive protein  $\geq 21$  mg/L, hemoglobin  $< 11.0$  g/dL, and lymphopenia  $< 1500$  mm<sup>3</sup> on hospital admission increased the risk of O<sub>2</sub> use by 4.97-times.

**Conclusions:** In obstetric patients, clinical history, laboratory, clinical and radiological parameters at admission were identified as a risk for O<sub>2</sub> need, selecting the population with the greatest chance of worsening.

## Introduction

Since the World Health Organization declared the new SARS-CoV-2 pandemic installed in March 2020, an avalanche of knowledge and discoveries has hit us. Many protocol changes have occurred, including the identification of pregnant women as a risk group for progression to severe forms of the disease and, therefore, at greater risk of needing oxygen support and Orotracheal Intubation (OTI).<sup>1-3</sup>

Developing countries, which already had difficulties in reducing maternal death and near-miss rates, quickly faced an increase in maternal death from COVID-19. In this context, Brazil has surpassed 1,800 cases of maternal death due to COVID during the pandemic.<sup>4</sup> This increase in maternal mortality has been pointed out by studies that reinforce socioeconomic inequalities and the difficulty in structuring the health system to care for severe cases of diseases in pregnant and postpartum women.<sup>4-6</sup>

\*Corresponding author.

E-mail address: [fernanda.spadotto@hc.fm.usp.br](mailto:fernanda.spadotto@hc.fm.usp.br) (F.S. Baptista).

<https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100072>

Received 23 November 2021; Accepted 23 May 2022



The identification of patients at greater risk of clinical deterioration has been investigated, especially in the general population.<sup>7</sup> Several studies propose risk factors for admission to the Intensive Care Units (ICU), orotracheal intubation, and death.<sup>8-10</sup> Regarding the pathophysiology of COVID-19, it is known that the need to use O<sub>2</sub> can be considered a sentinel event since from this evolution there is a risk of worsening the respiratory condition, often quickly.<sup>11-12</sup>

Being able to screen pregnant women at higher risk of O<sub>2</sub>, use would prioritize care for the maternal-fetal binomial and, mainly, greater access to ICU and OTI. Thus, considering that the clinical deterioration of the disease most often implies the onset of severe acute respiratory syndrome, requiring oxygen support,<sup>11,12</sup> this study aims to identify the risk factors for the need for oxygen during hospitalization of pregnant postpartum women with COVID-19.

## Materials and methods

The data analyzed in this study are part of the cohort study "Exploratory study on COVID-19 in pregnancy" Data were selected concerning pregnant and postpartum women hospitalized at *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* with COVID-19 (with flu-like symptoms or severe acute respiratory syndrome) confirmed by positive laboratory SARS-CoV-2 test, from April to October 2020.

The use of O<sub>2</sub> during pregnancy was indicated to ensure the following clinical parameters: O<sub>2</sub> saturation greater than or equal to 95% (if postpartum, greater than or equal to 92%), a respiratory rate between 20 and 24, the avoidance of hypercapnia (pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) during assisted ventilation, correction and treatment of respiratory effort and the support of cardiovascular stability. To ensure these parameters, the supply of O<sub>2</sub> occurs progressively, and when the maximum supply of each device is reached, it passes on to the next. It starts with a nasal catheter (gradually increasing to a maximum flow of 6 liters/minute) and progresses respectively to a face mask (maximum of 15 liters/minute with FiO<sub>2</sub> at 50%), a high-flow nasal cannula (maximum 40 to 70 liters/minute), non-invasive ventilation, and finally orotracheal intubation.<sup>11,12</sup>

Indications for admission to the intensive care unit included: O<sub>2</sub> saturation < 95% despite O<sub>2</sub> catheter at 6 liters/minute, ventilatory effort despite O<sub>2</sub> supply, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (partial pressure of arterial O<sub>2</sub>/inspired O<sub>2</sub> fraction) < 300, arterial hypotension (mean arterial pressure < 65 mmHg), altered peripheral perfusion, altered level of consciousness and renal dysfunction.<sup>11,12</sup>

For the analysis, two groups were compared, one with O<sub>2</sub> need and the other without O<sub>2</sub> concerning the following factors:

- Demographic: maternal age, body mass index at admission, smoking.
- Clinical: blood type (divided into type O and not O),<sup>13</sup> pre-existing maternal comorbidities (chronic arterial hypertension, pneumopathy, cardiopathy, diabetes, rheumatologic diseases, and neurological diseases).
- Obstetric history: pregnant woman, postpartum woman, presence of pre-eclampsia and/or gestational diabetes in this pregnancy.
- Reason for hospitalization: admission due to delivery or abortion, when the patient was admitted to labor and delivery or abortion but had mild symptoms of COVID; hospitalization due to COVID-19, when symptoms of COVID-19 indicated hospitalization; and admission for other reasons, which included patients who were diagnosed with COVID-19 and hospitalized for reasons related to pregnancy (premature rupture of membranes, preterm labor, diabetes, etc.).
- Factors related to COVID-19: gestational age at onset of symptoms, days since onset of symptoms at hospital admission, types of symptoms (were considered a fever, cough, odynophagia, myalgia, asthenia, runny nose, diarrhea, anosmia, dysgeusia, dyspnea, headache, and fatigue).
- Clinical parameters on admission: heart rate, respiratory rate, blood pressure, body temperature, and oxygen saturation.

- Laboratory parameters on admission: hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, neutrophil/lymphocyte ratio, platelets, C-Reactive Protein (CPR), aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactic dehydrogenase, creatine phosphokinase, D-dimer, troponin, creatine and urea. Parameters that proved to be significant in a continuous analysis were further analyzed in a combined and stratified way into cut-off levels. For the evaluation of CPR and neutrophil/lymphocyte ratio, tertiles of distribution of values in the studied sample were determined.
- Chest Computed Tomography (CT) findings were considered not suggestive of COVID-19 when normal or in the presence of consolidation or pleural effusion, and suggestive of COVID-19 in the presence of Ground Glass (GG) image and classified as GG < 50% and GG ≥ 50%. CT was indicated on the admission of all patients with flu-like symptoms and positive COVID, as part of the care protocol, regardless of the need for O<sub>2</sub> supply.
- Disease evolution: intensive care unit admission, days of hospitalization.

An analysis of the type of oxygen support and the risk of orotracheal intubation was also performed, considering the number of days of O<sub>2</sub> usage, the use of O<sub>2</sub> on hospital admission, and the use of an O<sub>2</sub> catheter, the use of face mask, and high-flow nasal cannula.

The study was approved by the Ethics and Research Committee of *Hospital das Clínicas* (CAAE: 30270820.3.0000.0068, approved in April 11<sup>th</sup>, 2020). Each patient added to the data analysis was included after registration in CAAE After receiving information and reading, all participants signed the consent form.

## Statistical analysis

The quantitative variables were expressed as mean (standard deviations) and medians (interquartile range) values, and the categorical variables were presented as absolute and relative frequencies. Poisson univariate analysis with a log link function and robust variance was performed to estimate the relative risk of O<sub>2</sub> use (RR) and their respective 95% Confidence Intervals (CI). The Wald test for statistical significance (p ≤ 0.05) was used.<sup>14</sup> SPSS version 20.0 (IBM SPSS Statics for Windows, version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) was used for data analysis.

## Results

During the study period from April to October 2020, 240 pregnant/ puerperal women with suspected COVID-19 were hospitalized. Of these, 95 tested negative for SARS-CoV-2, leaving 145 patients (144 pregnant women and 1 postpartum woman) included for analysis: 80 who used oxygen and 65 who did not (Fig. 1). The ICU admission rate was 33.1% (n = 48) and the maternal mortality rate was 4.1% (n = 6). That 80 (55.2%) patients who received oxygen during hospitalization, 41.4% (n = 60) were already hospitalized receiving O<sub>2</sub>, and the mean time of O<sub>2</sub> use was 7.5 days (5–15 days). The types of O<sub>2</sub> supplementation used were: O<sub>2</sub> catheter in 47.6% (n = 69), face mask in 29% (n = 42), high-flow nasal cannula in 11% (n = 16) and IOT in 20% (n = 29).

Clinical risk factors for the use of O<sub>2</sub> were shown (Table 1): higher average maternal age (31.5 ± 6.5 vs. 27.7 ± 7.4 RR = 1.03; 95% CI 1.01–1.05); BMI ≥ 30 (1.86; 95% CI 1.10–3.21); smoking (1.57; 95% CI 1.16–2.12) and chronic hypertension (1.46; 95% CI 1.09–1.95).

Patients whose reason for hospitalization was COVID-19 and those who were admitted for obstetric reasons received, respectively, 8.24 (95% CI 2.8–24.29), and 3.44 (95% CI 1.05–11.31) times more O<sub>2</sub> in comparison to patients whose reason was admission for delivery (Table 2). The symptoms of COVID-19 with the highest risk of needing O<sub>2</sub> were dyspnea (4.59; 95% CI 2.41–8.75), cough (3.70; 95% CI 1.87–7.32), fever (2.20; 95% CI 1.48–3.27), asthenia (1.86; 95% CI 1.45–2.37), fatigue (1.79; 95% CI 1.40–2.30) and odynophagia (1.39;

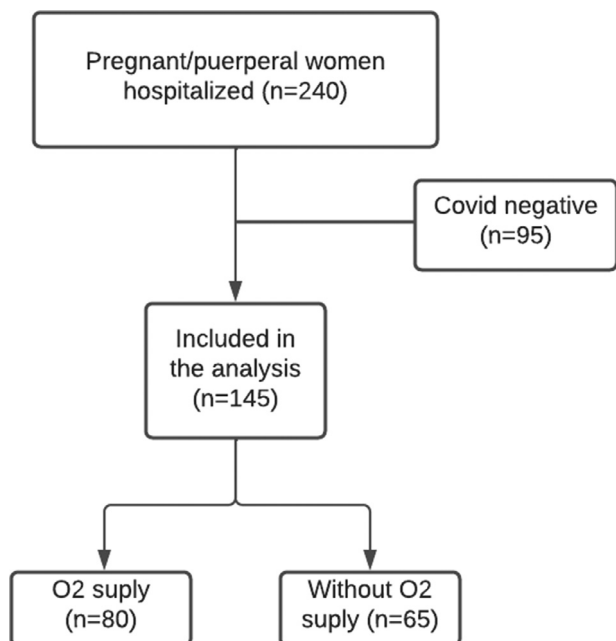


Fig. 1. Studied population.

95% CI 1.03–1.88). Symptoms of anosmia (0.68; 95% CI 0.49–0.94) and coryza (0.69; 0.49–0.99) were associated with a lower need for O<sub>2</sub> use. The risk of admission to the Intensive Care Unit (ICU) (Table 2) was 2.73 times higher in those who used O<sub>2</sub> (57.5%×3%; 95% CI 2.07–3.61). Two patients who did not require O<sub>2</sub> were referred to the ICU: one had supraventricular tachycardia requiring drug cardioversion and the other had a hypertensive crisis refractory to the nitroglycerin use.

Table 3 (clinical and tomographic parameters on hospital admission) shows that respiratory rate greater than or equal to 24 breaths per minute and O<sub>2</sub> saturation less than 95% presented relative risks for O<sub>2</sub> requirement of 2.55 (95% CI 1.82–3.56) and 1.68 (95% CI 1.27–2.20),

respectively; CT findings with ground glass < 50% and ground glass ≥ 50% with risks of needing O<sub>2</sub> respectively of 3.41 (95% CI 1.21–9.60) and 5.33 (95% CI 1.92–14.79).

Regarding laboratory tests (Table 4), there was a higher risk of needing oxygen for values of: hemoglobin < 11 mg/dL (1.38; 95% CI 1.04–1.82); lymphocytes < 1.50 mil/mm<sup>3</sup> (1.75; 95% CI 1.11–2.75) or less than < 1.00 mil/mm<sup>3</sup> (1.98; 95% CI 1.27–3.07); C-Reactive Protein (CPR) levels between 21 to 66.6 mg/L (2.28; 95% CI 1.33–3.91) and CRP > 66.6 mg/L (2.78; 95% CI 1.67–4.62). The association of CRP > 21 mg/L, hemoglobin < 11 g/d/L and Lymphocytes < 1500 mm<sup>3</sup> had an RR of 4.97 (95% CI 1.74–14.14) for the O<sub>2</sub> need (Table 5).

All types of O<sub>2</sub> use were associated with the need for orotracheal intubation. The use of an O<sub>2</sub> catheter had a RR of 2.89 (95% CI 1.37–6.09); the use of a face mask had a RR of 6.44 (95% CI 3.09–13.37) and the use of a high-flow nasal cannula, RR of 4.24 (95% CI 2.42–7.45).

Discussion

Principal findings

The need for O<sub>2</sub> in pregnant and postpartum women with COVID-19 is associated with clinical factors (advanced age, obesity, hypertension, smoking), symptoms (dyspnea, cough, fever, asthenia, fatigue, and odynophagia), physical and laboratory examination and tests of images on admission (respiratory rate ≥ 24 breaths per minute, O<sub>2</sub> saturation < 95%, ground-glass CT, hemoglobin values < 11 mg/dL, lymphocytes < 1.50 mil/mm<sup>3</sup> and C-Reactive Protein [CPR] levels > 21 mg/L). Furthermore, the combination of CRP ≥ 21 mg/L with hemoglobin < 11.0 g/dL and lymphopenia < 1500 mm<sup>3</sup> increased the risk of supplemental O<sub>2</sub> almost fivefold. The authors studied the two most frequent obstetric pathologies, preeclampsia, and gestational diabetes, and the presence of neither pathologies was shown to be a risk factor for the use of O<sub>2</sub>, although pregnant women with COVID-19 hospitalized for obstetric complications are at greater risk of using oxygen than those admitted for delivery and abortion. The results also show that the risk of orotracheal intubation can also be estimated and increases as measures of oxygen supplementation progress.

Table 1

Comparison of demographic, clinical, and obstetrical characteristics between the COVID-19 patients who did not use O<sub>2</sub> with those who used O<sub>2</sub> during hospital admission.

Characteristics	O <sub>2</sub> use (n = 80)	No O <sub>2</sub> use (n = 65)	RR (95% CI)
<b>Demographics</b>			
Maternal age, years <sup>a</sup>	31.5 (6.5)	27.7 (7.4)	1.03 (1.01–1.05)
Body mass index <sup>b</sup>	32.1 (28.71–37.32)	28.7 (25.08–31.23)	1.04 (1.02–1.06)
< 25	9 (11.2)	16 (24.6)	Reference
≥ 25 < 30	18 (22.5)	23 (35.4)	1.22 (0.65–2.28)
≥30	53 (66.2)	26 (40.0)	1.86 (1.10–3.21)
Smoking habit (n = 144)	10 (12.5)	2 (3.1)	1.57 (1.16–2.12)
<b>Blood Type (n = 142)</b>			
O type	32 (41.0)	29 (45.3)	0.92 (0.68–1.25)
Other types	46 (59.0)	35 (54.7)	
<b>Pre-pregnancy comorbidity</b>			
Hypertension	18 (22.5)	6 (9.2)	1.46 (1.09–1.95)
Pneumopathy	8 (10.0)	11 (16.9)	0.74 (0.43–1.27)
Cardiopathy	5 (6.3)	3 (4.6)	1.14 (0.65–1.99)
Diabetes	4 (5.0)	3 (4.6)	1.04 (0.54–2.00)
Other <sup>c</sup>	2 (2.5)	4 (6.2)	0.59 (0.19–1.86)
<b>Obstetrical history</b>			
<b>Patient type</b>			
Puerperal	5 (6.3)	6 (9.2)	0.81 (0.42–1.58)
Pregnant	75 (93.8)	59 (90.8)	
Preeclampsia	6 (7.5)	4 (6.2)	1.09 (0.64–1.86)
Gestational diabetes	21 (26.3)	13 (20)	1.16 (0.85–1.59)

Data presented as number (%),

<sup>a</sup> mean (standard deviation) or

<sup>b</sup> median (interquartile range).RR, Relative Risk; CI, Confidential Interval.

<sup>c</sup> Other: reumatic disease, neurological disorders.

**Table 2**

Comparison of the reasons for hospitalization and the COVID-19 related aspects between COVID-19 patients who did not need O<sub>2</sub> with those who needed O<sub>2</sub> at hospital admission.

	O <sub>2</sub> use (n = 80)	No O <sub>2</sub> use (n = 65)	RR (95% CI)
<b>Reason for hospitalization</b>			
Hospital admission due to delivery and abortion	3 (3.8)	28 (43.1)	Reference
Hospital admission due to obstetric reasons	10 (12.5)	20 (30.8)	3.44 (1.05–11.31)
Hospital admission due to COVID-19	67 (83.8)	17 (26.2)	8.24 (2.8–24.29)
<b>COVID-19</b>			
Gestational age at onset of symptoms, weeks (n = 144) <sup>b</sup>	30.42 (25.14–33.00)	33.57 (27.43–37.71)	1.01 (1.00–1.01)
Days of symptoms at admission (n = 143) <sup>b</sup>	8 (5–10)	5 (4–8)	1.02 (0.99–1.05)
<b>Symptoms</b>			
Fever	61 (76.3)	25 (38.5)	2.20 (1.48–3.27)
Cough	73 (91.3)	34 (52.3)	3.70 (1.87–7.32)
Odinophagy	18 (22.5)	7 (10.8)	1.39 (1.03–1.88)
Myalgia	44 (55.0)	26 (40.0)	1.31 (0.97–1.76)
Asthenia	29 (36.3)	5 (7.7)	1.86 (1.45–2.37)
Coryza	22 (27.5)	29 (44.6)	0.69 (0.49–0.99)
Diarrhea	4 (5.0)	3 (4.6)	1.04 (0.54–2.01)
Anosmia	28 (35.0)	36 (55.4)	0.68 (0.49–0.94)
Dysgeusia	21 (26.3)	24 (36.9)	0.78 (0.56–1.13)
Dyspnoea	72 (90.0)	24 (36.9)	4.59 (2.41–8.75)
Headache	29 (36.3)	28 (43.1)	0.88 (0.64–1.19)
Fatigue	27(33.8)	5 (7.7)	1.79 (1.40–2.30)
<b>ICU admission</b>	46 (57.5)	2 (3.1)	2.73 (2.07–3.61)
<b>Length of hospital stay, days</b>	9 (7–18)	4 (3–7)	1.01 (1.00–1.01)

Data presented as number (%),

<sup>a</sup>mean (standard deviation) or

<sup>b</sup> median (interquartile range).RR, Relative Risk; CI, Confidential Interval; ICU, Intensive Care Unit.

**Table 3**

Comparison of clinical and chest tomography parameters at hospital admission between the COVID-19 patients who did not need O<sub>2</sub> with those who needed O<sub>2</sub> at hospital admission.

	O <sub>2</sub> use (n = 80)	No O <sub>2</sub> use (n = 65)	RR (95% CI)
<b>Clinical evaluation on admission</b>			
Heart rate <sup>a</sup>	96.5 (16.8)	92.1 (14.6)	1.01 (0.99–1.02)
Respiratory rate <sup>b</sup>	26 (21–32)	20 (18–22)	1.03 (1.02–1.05)
< 24	26 (32.9)	54 (83.1)	Reference
≥ 24	53 (67.1)	11(16.9)	2.55 (1.82–3.56)
Systolic blood pressure <sup>b</sup>	117 (106–130)	117 (110–122)	1.00 (0.99–1.01)
Dyastolic blood pressure <sup>b</sup>	71 (69–81)	70 (66–80)	1.00 (0.99–1.01)
Body temperature <sup>b</sup>	36.4 (36–36.5)	36 (36–36.5)	1.28 (0.96–1.72)
O <sub>2</sub> Saturation <sup>b</sup>	96 (95–98)	98 (98–99)	0.98 (0.97–0.99)
≥ 95	72 (90)	64 (98.5)	Reference
< 95	8 (10)	1 (1.5)	1.68 (1.27–2.20)
<b>Computer Tomography (n = 116)</b>			
Not COVID <sup>c</sup>	3 (3.9)	13 (32.5)	Reference
Ground Glass < 50%	48 (63.2)	27 (67.5)	3.41 (1.21–9.60)
Ground Glass ≥ 50%	25 (32.9)	0 (0)	5.33 (1.92–14.79)

Data presented as number (%),

<sup>a</sup> mean (standard deviation) or

<sup>b</sup> median (interquartile range).RR, Relative Risk; CI, Confidential Interval

<sup>c</sup> Not Covid, Normal, consolidation, pleural effusion.

*Comparison with results of previous studies*

Since the first case reports of COVID-19 in non-pregnant women, overweight has been appointed as an important risk factor for clinical deterioration. Studies in pregnant women have confirmed that, as demonstrated in the present study.<sup>9,15-18</sup> It is observed that pre-existing chronic arterial hypertension was a risk factor for the use of oxygen, but few studies on pregnant women corroborate the present findings.<sup>17</sup> This difference may be due to the high prevalence of chronic arterial hypertension in the studied population. Among those with pneumopathy, the authors had 19 patients in the entire sample, of which 8 (10%) needed

O<sub>2</sub> and 11 (16.9%) did not. Although numerically the patients with pneumopathy required less O<sub>2</sub> supplementation, there was no statistically significant difference between the groups. This might have been because most of these 19 patients had only mild asthma as their underlying lung disease. Although most studies show lung disease as a risk factor for the clinical worsening of COVID-19,<sup>15,17,18</sup> the present findings have already been seen by La Verde et al.,<sup>9</sup> who did not find asthma as a risk factor. for aggravation of pregnant women.

The present results are in agreement with the findings of Hessami et al.,<sup>15</sup> who point to older maternal age as a risk factor for clinical worsening in pregnant women. In general population studies, blood type O has already been appointed as a protective factor for the unfavorable evolution of COVID-19.<sup>13</sup> However, such evidence was found neither in the sample nor in a study by Latz et al.<sup>19</sup> The median gestational age at the onset of symptoms was 30,42 weeks in the group that required O<sub>2</sub> and 33.57 weeks in the group that did not use O<sub>2</sub>, but with no statistically significant difference. Although there is consensus in the literature that uterine volume is a mechanical factor that interferes with ventilation, this was not what the authors observed in the present study.

An interesting finding of this study was that pregnant women with COVID-19 who are hospitalized for obstetric indications, even with mild symptoms, have a 3.44 times greater chance of O<sub>2</sub> need than those admitted for delivery or abortion. This may suggest that the inflammatory state, present in some complications of pregnancy, may contribute to the worsening of COVID-19. It is important to note that among the patients hospitalized for delivery or abortion, none of these pregnancies was interrupted by the worsening of COVID-19.

The type of symptom that also determines the worsening of COVID-19 in pregnant women has been little studied. Savasi et al.<sup>16</sup> observed that fever and dyspnea were associated with more severe clinical conditions. Furthermore, in the present study, it was also observed that cough, asthenia, and fatigue were associated with a higher risk of oxygen use. These symptoms point to a systemic involvement, while anosmia and coryza, which are symptoms more suggestive of upper airway involvement, were associated with a lower risk of oxygen use.

In the present study, increased respiratory rate and low O<sub>2</sub> saturation at hospital admission were associated with a greater chance of requiring oxygen. Similar results were observed in an Italian cohort study,<sup>16</sup> in

**Table 4**

Comparison of laboratorial parameters at hospital admission between the COVID-19 patients who did not need O<sub>2</sub> with those who needed O<sub>2</sub> during hospital admission.

Laboratorial evaluation on admission	O <sub>2</sub> use (n = 80)	No O <sub>2</sub> use (n = 65)	RR (95% CI)
Hemoglobin (n = 143) <sup>b</sup> g/dL	11.0 (10.0–12.0)	12.0 (10.0–13.0)	0.88 (0.81–0.97)
≥ 11 g/dL	46 (57.5)	47 (74.6)	Reference
< 11 g/dL	34 (42.5)	16 (25.4)	1.38 (1.04–1.82)
Leukocytes (n = 143) <sup>b</sup> mil/mm <sup>3</sup>	8.42 (6.21–10.82)	9.82 (6.33–13.03)	1.00 (1.00–1.00)
Lymphocytes (n = 143) <sup>b</sup> mil/mm <sup>3</sup>	1.09 (0.785–1.425)	1.36 (1.05–1.88)	0.99 (0.99–1.00)
≥ 1.50 mil/mm <sup>3</sup>	16 (20)	30 (46.2)	Reference
< 1.50 mil/mm <sup>3</sup>	31 (38.8)	20 (30.8)	1.75 (1.11–2.75)
< 1.00 mil/mm <sup>3</sup>	33 (41.2)	15 (23.1)	1.98 (1.27–3.07)
Neutrophils (n = 143) <sup>b</sup> mil/mm <sup>3</sup>	6.870 (4.410–9035)	7.250 (4.790–10.670)	1.00 (1.00–1.00)
Neutrophils/Lymphocytes (n = 143) <sup>b</sup>	5.9 (3.82–9.30)	5.0 (2.93–6.71)	1.03 (1.01–1.05)
< 4	24 (30)	24(38.1)	Reference
≥ 4 ≤ 6.8	23 (28.7)	24(28.1)	0.98 (0.65–1.47)
> 6.8	33 (41.2)	15 (23.8)	1.38 (0.98–1.93)
Platelets (n = 143) <sup>b</sup> mil/mm <sup>3</sup>	224 (187.5–268)	220 (155–275)	1.00 (1.00–1.00)
CRP (n = 138) mg/L <sup>b</sup>	66.0 (32.0–116.0)	18.3 (7.1–44.0)	1.005 (1.003–1.007)
< 21 mg/L	12 (15)	33 (50.8)	Reference
≥ 21 ≤ 66.6 mg/L	28 (35)	18 (27.7)	2.28 (1.33–3.91)
> 66.6 mg/L	40 (50)	14 (21.5)	2.78 (1.67–4.62)
AST (n = 141) U/L <sup>b</sup>	25 (19–38)	19 (15–27)	1.00 (1.00–1.00)
ALT (n = 141) U/L <sup>b</sup>	18 (13–26)	15 (10–22)	1.00 (1.00–1.00)
LDH (n = 129) U/L <sup>b</sup>	260 (197–326)	200 (170–251)	1.00 (1.00–1.00)
CPK (n = 120) U/L <sup>b</sup>	51 (30–97)	57 (29–87)	1.00 (0.99–1.00)
D Dimer (n = 132) ng/mL <sup>b</sup>	1.199 (936–1821)	1.675 (990–2.316)	1.00 (1.00–1.00)
Troponin (n = 120) ng/mL <sup>b</sup>	0.005 (0.004–0.007)	0.005 (0.004–0.007)	1.16 (0.81–1.65)‡
Creatinine (n = 140) mg/dL <sup>b</sup>	0.52 (0.44–0.61)	0.56 (0.48–0.63)	0.64 (0.33–1.24)
Urea (n = 141) mg/dL <sup>b</sup>	13 (11–19)	16 (13–19)	0.99 (0.97–1.01)

Data presented as number (%)

<sup>a</sup> mean (standard deviation) or

<sup>b</sup> median (interquartile range).RR, Relative Risk; CI, Confidential Interval; CRP, C-Reactive Protein;

AST, Aspartate Aminotransferase; ALT, Alanine Aminotransferase; LDH, Lactic Dehydrogenase; CPK, Creatinophosphokinase.‡log 10.

**Table 5**

Risk estimates for oxygen use with combined laboratory parameters.

Laboratory parameters	RR (95% CI)
CPR ≥ 21 mg/L	3.33 (1.02–10.92)
CPR ≥ 21 mg/L and Hb < 11 g/dL	3.75 (1.17–12.01)
CPR ≥ 21 mg/L and Ly < 1.5 mil/mm <sup>3</sup>	3.96 (1.38–11.34)
CPR ≥ 21 mg/L and Ly < 1.5 mil/mm <sup>3</sup> and Hb < 11 g/dL	4.97 (1.74–14.14)

RR, Relative Risk; CI, Confidential Interval; CRP, C-Reactive Protein; Ly, Lymphocyte; Hb, Hemoglobin.

which the authors also observed an increase in maternal heart rate as a risk factor, but this fact was not observed in the present series.

In agreement with studies, the following laboratory alterations were observed as a risk factors for oxygen use: decreased hemoglobin rate, lymphopenia, increased neutrophil/lymphocyte ratio, and higher levels of C-reactive protein.<sup>20-23</sup> Other predictors of clinical worsening in patients with COVID-19 in non-pregnant population cohorts, such as increased DHL, increased D-dimer, and increased creatinine, were not observed in the present study.<sup>20-25</sup>

As in non-pregnant women, the presence of ground glass findings on chest CT is a relevant predictor of the need to use O<sub>2</sub>, and the risk increases according to the percentage of involvement of the lung parenchyma.<sup>26</sup>

All pregnant women who required O<sub>2</sub> supplementation had a higher risk of orotracheal intubation. The simple use of an O<sub>2</sub> catheter implies an approximately three times greater risk of orotracheal intubation, demonstrating the need for greater surveillance of these patients.

*Clinical implications*

It is known that pregnant women are at higher risk for severe COVID-19 compared to the general population, especially with

regard to admission to intensive unit care and the need for orotracheal intubation.<sup>1</sup> However, it is difficult to identify pregnant and postpartum women who will develop a severe respiratory conditions and, consequently, will need O<sub>2</sub>. Brazil is currently facing an increase in maternal mortality from COVID-19, which may be associated with the increase in the number of cases, but also with the lack of access to the health system by pregnant and postpartum women. It is observed that of the pregnant and postpartum women who died because of COVID-19 in Brazil, one in five was not admitted to the intensive unit care and one in three did not have access to the orotracheal intubation.<sup>4</sup> The risk factors for oxygen supplementation found in this study can be extremely important to identifying the group of pregnant and postpartum women with a higher risk of needing O<sub>2</sub> and, consequently, a greater chance of being admitted to intensive unit care or mechanical ventilation. This can reduce maternal mortality, both in Brazil and in those who observed an increase in maternal mortality due to COVID-19.

*Strengths and limitations*

The strength of this study is the access to clinical, laboratory, and history data of a relevant number of pregnant and postpartum women with COVID-19, admitted to a single hospital, followed by the same protocol, a fact not observed in other studies.<sup>9,10,15-18</sup> As a limitation of the study, a considerable percentage of pregnant women were admitted while already receiving O<sub>2</sub>, making it impossible to obtain a predictive model of O<sub>2</sub> requirement, though not invalidating the proposed analysis of risk factors.

Another limitation of the study was that sociodemographic characteristics such as income, education, and ethnicity, which are correlated with causes of higher risk of contamination and worse outcomes,<sup>4-6</sup> were not collected at the time of patient inclusion.



## Conclusions

In pregnant women, a population at higher risk for developing critical forms of COVID-19, BMI  $\geq$  30, smoking, chronic hypertension, obstetric reasons for hospitalization, respiratory rate  $\geq$  24 cycles/min, O<sub>2</sub> saturation < 95%, ground glass on CT and combination of altered laboratory parameters were identified as risk factors for oxygen need. These findings help to define the population with the greatest chance of clinical deterioration and who need access to more resources in health care systems.

## Authors' contributions

Conceptualization: F.S.B., M.L.B. and R.P.V.F.; Data collect: F.S.B., C.F.P., U.T.G. and HC-FMUSP-Obstetric COVID-19 Study Group; Formal analysis: F.S.B., S.V.P. and R.P.V.F.; Methodology: F.S.B., M.L.B. and R.P.V.F.; Supervision: R.P.V.F.; Writing – original draft: F.S.B.; Writing – review & editing: L.M.M., M.L.B. and R.P.V.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## Funding

CAPES (88881.504727/2020-01) and HCComvida (02.25). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Ethical approval

The study was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital das Clínicas (CAAE: 30270820.3.0000.0068).

## Informed consent

All the patients signed informed consent.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgment

HC-FMUSP-Obstetric COVID-19 Study Group: Aline Scalisse Bassi; Amanda Wicky Fabri; Ana Claudia Rodrigues Lopes Amaral de Souza; Ana Claudia Silva Farche; Ana Maria Kondo Igai; Ana Maria da Silva Sousa Oliveira; Adriana Lippi Waissman; Carlos Eduardo do Nascimento Martins; Danielle Rodrigues Domingues; Fernanda Cristina Ferreira Mikami; Jacqueline Kobayashi Cippiciani; Jéssica Gorrão Lopes Albertini; Joelma Queiroz de Andrade; Juliana Ikeda Niigaki; Marco Aurélio Knippel Galletta; Mariane de Fátima Y. Meda; Mariana Yumi Miyadahira, Mariana Vieira Barbosa; Monica Fairbanks de Barros; Nilton Hideto Takiuti; Scarlet Ernandes Biancolin Garavazzo; Silvio Martinelli; Tiago Pedromonico Arrym; Veridiana Freire Franco.

## References

- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebó 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.
- Martínez-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 Obstet Gynecol* 2021;57(2):224–31.
- Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21(1):305.
- Francisco RPV, Lacerda LRAS. Obstetric Observatory Brazil – COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics* 2021;76:e3120.
- Joseph NT, Wylie BJ. Maternal deaths in Brazil from severe COVID-19 respiratory disease: time for a global commitment to ending health disparities. *BJOG* 2020;127(13):1627.
- Nakamura-Pereira M, Knobel R, Menezes MO, Andreucci CB, Takemoto MLS. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal mortality in Brazil: 523 maternal deaths by acute respiratory distress syndrome potentially associated with SARS-CoV-2. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;153(2):360–2.
- Yap M, Debenham L, Kew T, Chatterjee SR, Allotey J, Stallings E, et al. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis, and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ Open* 2020;10(12):e041868.
- Heldt FS, Vizcaychipi MP, Peacock S, Cinelli M, McLachlan L, Andreotti F, et al. Early risk assessment for COVID-19 patients from emergency department data using machine learning. *Sci Rep* 2021;11(1):4200.
- la Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F, et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal comorbidities and clinical characteristics. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;154(2):212–9.
- 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 Obstet Gynecol* 2021;224(5):510.e1–510.e12.
- Manual de recomendações para a assistência à gestante e puerpera frente à pandemia de Covid-19 [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. –2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Available from: [http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_assistencia\\_gestante\\_puerpera\\_covid-19\\_2ed.pdf](http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_assistencia_gestante_puerpera_covid-19_2ed.pdf) ISBN 978-65-5993-074-6.
- Pacheco LD, Saad AF, Saade G. Early acute respiratory support for pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obstet Gynecol* 2020;136(1):42–5.
- Zhang Y, Garner R, Salehi S, la Rocca M, Duncan D. Association between ABO blood types and coronavirus disease 2019 (COVID-19), genetic associations, and underlying molecular mechanisms: a literature review of 23 studies. *Ann Hematol* 2021;100(5):1123–32.
- Altman E, Mounir I, Najid FZ, Perla SM. On the true number of COVID-19 infections: Effect of sensitivity, specificity and number of tests on prevalence ratio estimation. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(15):5328.
- Hessami K, Homayoon N, Hashemi A, Vafaei H, Kasraeian M, Asadi N. COVID-19 and maternal, fetal and neonatal mortality: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020: 1–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1806817>. Online ahead of print.
- Savasi VM, Parisi F, Patané L, Ferrazzi E, Frigerio L, Pellegrino A, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020;136(2):252–8.
- Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, et al. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):911.e1–911.e14.
- Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2(3):100134.
- Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2020;99(9):2113–8.
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (Covid-19): A case-control study. *Int J Med Sci* 2020;17(9):1281–92.
- Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:301.
- Wang H, Zhang Y, Mo P, Liu J, Wang H, Wang F, et al. Neutrophil to CD4+ lymphocyte ratio as a potential biomarker in predicting virus negative conversion time in COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2020;85:106683.
- Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res* 2020;192:3–8.
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620937175.
- Liu F, Li L, Xu M Dda, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370.
- San-Juan R, Barbero P, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Hernández-Jiménez P, et al. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: a single-centre cohort study from Spain. *EclinicalMedicine* 2020;23:100407.