



COVID-19: piores desfechos em gestantes

COVID-19: worse outcomes pregnant women

C. B. Spanholo¹; L. E. Malinowski¹; R. M. G. Lima¹; J. B. Zilli²; A. L. S. Alves^{3*}; D. B. Graeff¹

¹Escola de Medicina, Universidade de Passo Fundo, 99052-900, Passo Fundo-RS, Brasil

²Escola de Ciências Agrárias, Inovação e Negócios, Universidade de Passo Fundo, 99052-900, Passo Fundo-RS, Brasil

³Instituto da Saúde, Universidade de Passo Fundo, 99052-900, Passo Fundo-RS, Brasil

*alves.als@upf.br

(Recebido em 12 de setembro de 2022; aceito em 21 de novembro de 2022)

O objetivo foi comparar quadro clínico e desfechos da doença COVID-19 entre gestantes e não gestantes. Para tanto foi realizado um estudo transversal a partir de dados públicos secundários de pessoas infectadas por COVID-19. O processo de amostragem foi do tipo populacional e por pareamento. As covariáveis de ajuste foram região COVID-19, faixa etária e cor de pele. Foram incluídas 4.458 gestantes e pareadas 1:1 com 4.458 não gestantes, totalizando 8.916 mulheres. A estimativa de risco foi feita por meio da regressão de Poisson Robusta. A presença de pelo menos uma comorbidade e os desfechos hospitalização e óbito tiveram as maiores proporções no grupo das gestantes. Após o controle para comorbidade, a prevalência de hospitalização e óbito foi 5,21 e 2,49 vezes maior entre as gestantes. Conclui-se que as taxas de hospitalização e de letalidade em gestantes foi maior quando comparada com mulheres não gestantes. Palavras-chave: COVID-19, estudos transversais, gestantes.

The objective was to compare the clinical picture and outcomes of COVID-19 disease between pregnant and non-pregnant women. For this purpose, a cross-sectional study was carried out using secondary public data on people infected with COVID-19. The sampling process was population-based and paired. The adjustment covariates were COVID-19 region, age group and skin color. A total of 4,458 pregnant women were included and paired 1:1 with 4,458 non-pregnant women, totaling 8,916 women. Risk estimation was performed using Poisson Robusta regression. The presence of at least one comorbidity, and the outcomes of hospitalization and death, had the highest proportions in the group of pregnant women. After controlling for comorbidity, the prevalence of hospitalization and death was 5.21 and 2.49 times higher among pregnant women. It is concluded that the hospitalization and lethality rates in pregnant women were higher when compared to non-pregnant women.

Key words: COVID-19, cross-sectional studies, pregnant women.

1. INTRODUÇÃO

No início da pandemia pelo SARS-CoV-2 os relatos dessa infecção durante a gestação limitavam-se aos estudos de casos [1-4] por ser uma condição de saúde nova e emergente. Logo após, surgiram estudos de associação e revisões sistemáticas comparando gravidade da doença [5-9], sintomas [8, 10, 11] desfechos obstétricos, como parto prematuro [6, 7], abortamento [11] e transmissão vertical [8, 12] entre mulheres grávidas e não grávidas com COVID-19. Mas esses estudos possuem resultados muito divergentes sobre os efeitos da COVID-19 para a gestante e para o bebê, ainda deixando dúvidas tanto na população, quanto nos profissionais da saúde e nos gestores públicos.

Gestantes representam um grupo singularmente vulnerável em qualquer surto de doença infecciosa dadas as alterações fisiológicas, mecânicas e imunológicas da gravidez, como aumento da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio, diminuição da capacidade pulmonar, redução da atividade das células imunológicas e aumento do risco de doenças tromboembólicas [5, 7, 8, 12-14]. Assim, as mulheres grávidas podem estar mais propensas a serem infectadas pelo SARS-CoV-2, serem mais sintomáticas e desenvolverem eventos clínicos mais graves [5, 7, 8, 12]. Estudos relatam que mulheres grávidas com COVID-19 quando comparadas com mulheres não grávidas desenvolvem quadros mais graves da doença, com maior necessidade de internação

em unidade de terapia intensiva e maior risco de óbito [5, 6, 10]. Os sinais e sintomas, de maneira geral, são semelhantes entre gestantes e não gestantes [5, 8].

Além das alterações maternas inerentes da gestação, outro fator que pode estar influenciando na gravidade da doença em mulheres grávidas são as comorbidades associadas, como sobrepeso e obesidade, hipertensão, diabetes mellitus, doença respiratória crônica ou outras complicações maternas [6, 9, 10, 12, 15]. Em outras populações há relatos dessa associação, sendo inclusive considerado grupo de risco para COVID-19 ser portador de comorbidades [7, 16, 17]. Porém, na população de gestantes são escassos estudos de associação de comorbidades com a gravidade da doença. A maioria dos estudos não tem grupo controle de não gestantes para fornecer essas informações.

Diante dessas incertezas, o presente estudo analisou os dados disponibilizados pelo governo do Estado do Rio Grande do Sul buscando comparar o quadro clínico e o curso da infecção pelo SARS-Cov-2 entre mulheres gestantes e não gestantes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é do tipo observacional, de delineamento transversal, realizado por meio de dados públicos secundários, de pessoas infectadas por COVID-19, oriundos do boletim epidemiológico da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no endereço eletrônico da Secretaria Estadual do Estado [<https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>]. O período de coleta de dados foi entre 01 de março de 2020 a 20 de maio de 2021. Esse estudo dispensou apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa por atender a Resolução nº 510 de 7 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde [18] sobre o uso de informações de acesso público e de domínio compartilhado, que assegura o reconhecimento da liberdade, autonomia e defesa dos direitos humanos.

O estado do Rio Grande do Sul localiza-se na região Sul do Brasil, possui uma população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 11.466.630 para o ano de 2021 [19] e contabiliza 497 municípios, distribuídos em 21 regiões Covid, que são agrupadas em 7 macrorregiões de saúde [20].

Para eleger os participantes desse estudo e seleção dos dados, não foi realizado cálculo amostral, pois o processo de amostragem foi do tipo populacional e por pareamento, com o número total de casos confirmados de COVID-19 no estado do Rio Grande do Sul. Primeiramente, foram selecionadas todas as pessoas de sexo feminino. Após, com o intuito de reduzir vieses e aumentar a precisão, as mulheres gestantes foram identificadas no banco de dados pela variável dicotômica “gestante” e foram pareadas com as mulheres não gestantes, por meio de um escore de propensão, com algoritmo de estimação via regressão logística e método de pareamento do vizinho mais próximo (*Nearest neighbor matching within caliper*), com uma diferença máxima absoluta fixada de 0,02 entre os escores de propensão [21]. As covariáveis de ajuste foram região COVID-19, faixa etária e cor de pele. As diferenças médias padronizadas dessas variáveis foram inferiores a 0,25 ($|d| < 0,25$). Assim, foram incluídas 4.458 gestantes e pareadas 1:1 com 4.458 não gestantes, totalizando 8.916 mulheres (Figura 1). Não houve critérios de exclusão, porém o procedimento do pareamento por buscar o vizinho mais semelhante, não seleciona casos que tenham valores faltantes.

As variáveis, do banco de dados eram categóricas ou descritivas. Escolhemos como preditora a variável “gestante”, na sua forma original, com respostas sim ou não. As variáveis desfechos utilizadas foram “hospitalização”, também na sua forma original, com respostas sim ou não, e a variável “evolução” para determinar óbito, sendo dicotomizada nas categorias óbito e não óbito (incluindo as opções “em andamento” e “recuperado”). Consideramos como confundidores as variáveis, na forma original, região COVID-19, faixa etária e cor de pele. Também utilizamos a variável “condições”, para considerar como tendo comorbidade de forma dicotômica, sendo que se havia alguma condição de saúde descrita, era considerado como sim, com comorbidade. Todas as variáveis referentes aos sintomas, no formato original, com respostas “sim” ou “não”, foram utilizadas, sendo elas: febre, tosse, dor de garganta, dispneia e outros. Como foi realizado o

procedimento de pareamento dos dados, pelo escore de propensão, nos dados da amostra deste estudo não houve valores faltantes (*missings*).

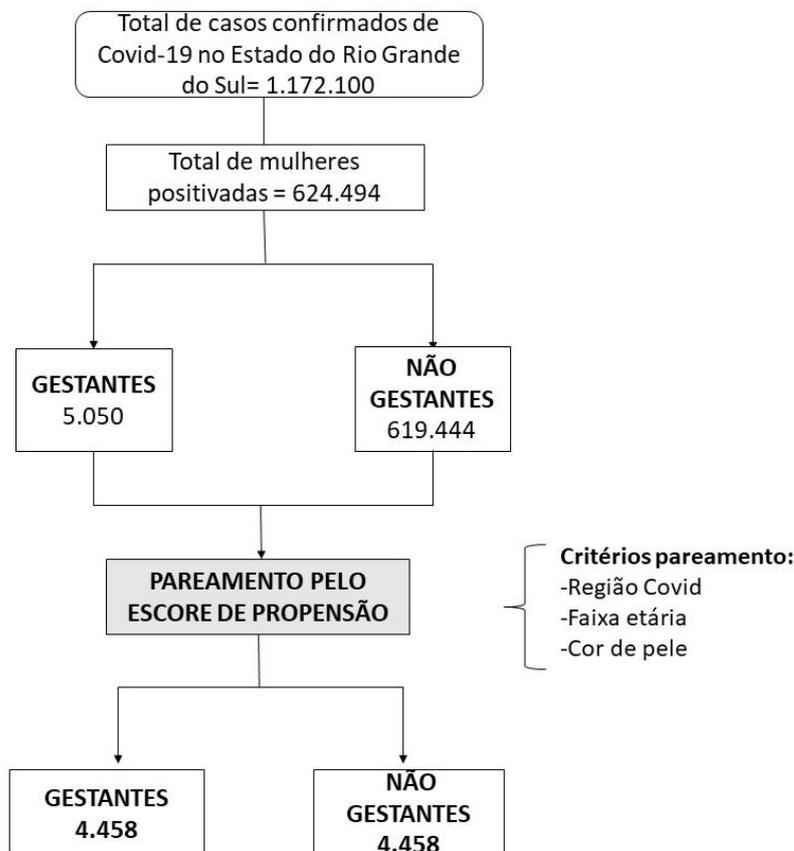


Figura 1: Fluxograma de seleção da amostra.

Para o processamento e análise estatística foi realizado o *download* do banco de dados em arquivo com extensão Valores Separados por Vírgula (CSV), transformado em arquivo do programa *Microsoft Excel*[®] e importado para o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS), com a extensão PSM (*Propensity Score Matching*), de acesso livre comercialmente. Para as estatísticas descritivas, como todas as variáveis eram categóricas, foram demonstradas em número absoluto e relativo e taxa de letalidade com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para as estatísticas analíticas foram realizadas as comparações de proporções por meio dos testes Qui-quadrado e Exato de Fisher e a estimativa do risco foi feita por meio da regressão de Poisson Robusta univariada e controlada pela presença de comorbidade, sendo que outros potenciais confundidores foram controlados pelo pareamento. Para todas as análises foi considerado como significância estatística um alfa menor ou igual a 5%.

3. RESULTADOS

Foram investigadas 8.916 mulheres, casos confirmados de COVID-19, e 4.458 (50%) eram gestantes. As características clínicas e demográficas da população estudada estão na Tabela 1, condicionadas pelo fator preditor gestantes e comparadas com o grupo pareado de mulheres não gestantes. Devido a esse pareamento, os grupos tiveram exatamente as mesmas características demográficas, ou seja, distribuídas 50% para cada grupo. As características clínicas, como os sintomas, variaram sua proporção entre os grupos. Já a presença de pelo menos uma comorbidade e os desfechos hospitalização e óbito, tiveram as maiores proporções no grupo das gestantes.

Tabela 1: Caracterização da amostra, mulheres gestante e não gestante, casos confirmados de COVID-19 no estado do Rio Grande do Sul, entre 01 de março de 2020 e 20 de maio de 2021.

Variáveis	Total (n=8.916)	GRUPO		Valor p
		Não gestante (n=4.458)	Gestante (n=4.458)	
Faixa etária				
10 a 14 anos	18 (0,2%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)	
15 a 19 anos	744 (8,3%)	372 (50,0%)	372 (50,0%)	
20 a 29 anos	4.046 (45,4%)	2.023 (50,0%)	2.023 (50,0%)	
30 a 39 anos	3.576 (40,1%)	1.788 (50,0%)	1.788 (50,0%)	
40 a 49 anos	502 (5,6%)	251 (50,0%)	251 (50,0%)	
50 a 59 anos	30 (0,3%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	1,000*
Cor de pele				
Branca	7.482 (83,9%)	3.741 (50,0%)	3.741 (50,0%)	
Preta	654 (7,3%)	327 (50,0%)	327 (50,0%)	
Parda	682 (7,6%)	341 (50,0%)	341 (50,0%)	
Amarela	70 (0,8%)	35 (50,0%)	35 (50,0%)	
Indígena	28 (0,3%)	14 (50,0%)	14 (50,0%)	1,000*
Comorbidade				
	670 (7,5%)	179 (4,0%)	491 (11,0%)	≤0,001 [¥]
Hospitalização				
	445 (5,0%)	65 (1,5%)	380 (8,5%)	≤0,001 [¥]
Óbito				
	36 (0,4%)	10 (0,2%)	26 (0,6%)	0,011 [¥]
Sintomas				
Febre	2.413 (27,1%)	1.289 (28,9%)	1.124 (25,2%)	≤0,001 [¥]
Tosse	3.769 (42,3%)	1.927 (43,2%)	1.842 (41,3%)	0,072 [¥]
Dor de garganta	3.192 (35,8%)	1.808 (40,6%)	1.384 (31,0%)	≤0,001 [¥]
Dispneia	1.261 (14,3%)	541 (12,2%)	720 (16,4%)	≤0,001 [¥]
Outros sintomas	4.032 (45,2%)	2.229 (50,0%)	1.803 (40,4%)	≤0,001 [¥]

*Teste do Qui-quadrado. [¥] Teste Exato de Fisher.

OBS.: O número absoluto de casos (n) alterna conforme a variável devido aos dados não informados no banco de dados (*missings*).

A taxa de letalidade na amostra total foi de 0,404% (IC95%: 0,402-0,405). Ao separar entre o grupo de gestantes e não gestantes essa taxa foi 0,583% (IC95%: 0,529-0,752) e 0,224% (IC95%: 0,208-0,244), respectivamente (p=0,011). Após o controle para comorbidade, a prevalência de hospitalização e óbito foi 5,21 e 2,49 vezes maior entre as gestantes (Tabela 2).

Tabela 2: Razão de prevalências e intervalo de confiança de 95% (IC95%) para hospitalização e óbito para gestantes com COVID-19, no estado do Rio Grande do Sul, entre 01 de março de 2020 e 20 de maio de 2021.

Hospitalização	
Modelo univariado	5,84 (IC95%: 4,51 – 7,58)
Modelo controlado por comorbidade	5,21 (IC95%: 4,02 – 6,76)
Óbito	
Modelo univariado	2,60 (IC95%: 1,26 – 5,38)
Modelo controlado por comorbidade	2,49 (IC95%: 1,21 – 5,14)

4. DISCUSSÃO

Ao considerarmos todas as alterações imunológicas, metabólicas e físicas que ocorrem durante a gestação e frente a uma nova e emergente doença infectocontagiosa, a população de gestantes necessita de um olhar especial na prática clínica e particularmente em pesquisas epidemiológicas. As taxas de hospitalização e de letalidade em gestantes registradas no banco de casos confirmados da doença no estado do Rio Grande do Sul, no período entre 01 de março de 2020 a 20 de maio

de 2021, foi significativamente maior quando comparada com mulheres não gestantes das mesmas regiões COVID-19, faixas etárias, cor de pele e controladas pela presença de comorbidade.

Sobre os sintomas, não encontramos diferenças clinicamente importantes entre suas proporções ao observar os grupos comparados. Mas vale destacar que, na amostra total, os sintomas mais frequentes foram os denominados “outros sintomas” com 45,2% de todos os casos. Essa informação no banco de dados utilizado é apenas categórica dicotômica, sim ou não, sem identificação de quais os sintomas relatados pela paciente. Porém, é de suma importância que nos questionemos quais são eles e que sistema do organismo eles afetam. Um estudo do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [5], que incluiu 23.000 gestantes e 386.000 não gestantes em idade reprodutiva, revelou a frequência de cada sintoma em ordem decrescente: tosse, cefaleia, mialgia, febre, dor de garganta, dispneia e perda de olfato ou paladar. Nesse mesmo estudo, outros sintomas que ocorreram em mais de 10% de cada grupo incluíram náuseas, vômitos, fadiga, diarreia e coriza nasal. Outro estudo de revisão sobre COVID-19 durante a gestação demonstrou a prevalência desses outros sintomas, sendo eles: congestão nasal, rash cutâneo, expectoração, cefaleia, mal estar e perda de apetite [14]. Além desses sintomas, em outro estudo de revisão, apareceram também diarreia, mialgia e calafrios [13].

Especificamente sobre o sintoma dispneia, em nossos achados, apesar de ter sido o sintoma menos frequente e apresentar pequena diferença na prevalência entre gestantes (16,4%) e não gestantes (12,2%), essa prevalência maior em gestantes já era esperada, uma vez que a mulher grávida, além de ter alterações imunológicas e sistêmicas capazes de afetar os pulmões, possui modificações anatômicas [5, 7, 8, 12-14]. As mudanças fisiológicas da mecânica respiratória incluem a retificação das costelas e elevação do diafragma, diminuindo a capacidade respiratória. A redução do volume torácico leva a diminuição da capacidade residual funcional, diminuindo a capacidade pulmonar e ocasionando a dificuldade em eliminar as secreções do aparelho respiratório [22]. Além disso, a gestante possui uma intolerância maior à hipóxia, pois os mecanismos fisiológicos que a tornam capazes de liberar facilmente oxigênio para o concepto diminuem sua reserva e capacidade de compensar situações de estresse, hipóxia e acidose [13]. Esse processo, e o fato de que a doença COVID-19 acomete principalmente o trato respiratório, pode tornar a gestante mais suscetível aumentando os casos de hospitalização e de óbito nessa população.

Em nosso estudo houve diferença significativa na frequência de hospitalização e de óbito entre as mulheres gestante comparado com as não gestantes. Um estudo realizado nos Estados Unidos, com mulheres em idade reprodutiva, do banco de dados do sistema nacional de vigilância e de notificação de doenças (*National Notifiable Diseases Surveillance System - NNDSS*), relata que as gestantes têm maior risco para piores desfechos, como a hospitalização com necessidade de ventilação mecânica do que as não gestantes [5]. Outro estudo, que também utilizou dados do NNDSS com casos confirmados de COVID-19 por teste de laboratório, encontrou risco 5,4 vezes maior de hospitalização entre as gestantes comparado com as não gestantes [23].

A taxa de letalidade encontrada em nosso estudo foi baixa, mas dentre as gestantes foi significativamente maior do que entre as não gestantes. Em um estudo de coorte histórica, de todos os partos ocorridos entre março e setembro de 2020 registrados no *Premier Healthcare Database* – versão especial COVID-19, que incluiu dados de 703 hospitais dos Estados Unidos, o risco de óbito foi 17 vezes maior entre as parturientes com diagnóstico de COVID-19 comparado com aquelas sem COVID-19 no momento do parto [6]. Outro estudo americano, com dados do NNDSS que comparou gestantes e não gestantes com COVID-19, relata risco de óbito 1,7 maior entre as gestantes [5].

Além de maiores resultados para hospitalização e para óbito dentre o grupo de mulheres gestantes, também encontramos maior prevalência de comorbidades nesse grupo. Nesse sentido, realizamos a análise de risco estimado de hospitalização e de óbito ajustados pela presença de comorbidade e a associação permaneceu significativa, ou seja, mesmo considerando a presença da comorbidade as gestantes apresentaram maiores riscos para piores desfechos. Porém, não sabemos se a comorbidade era pré-existente à gestação ou surgiu em virtude dessa. Durante a pandemia, o acompanhamento do período pré-natal foi prejudicado, sendo esse imprescindível para monitorar as mudanças anatômicas, imunológicas e fisiológicas provocadas pela gravidez que facilitam o surgimento de comorbidades [12-14, 22]. É possível também que infecções

tenham sido diagnosticadas mais tardiamente em função de queixas respiratórias já serem frequentes nas gestantes [13] ou até mesmo por medo ou incertezas em ir aos serviços de saúde estando nessa condição.

Considerando a obesidade é importante destacar que em mulheres em idade reprodutiva essa comorbidade aumentou em todo o mundo, sendo que essa e também o diabetes mellitus tipo 2, podem aumentar suas prevalências durante a gravidez por alterações metabólicas e do estilo de vida. Alguns fatores que podem aumentar o ganho de peso gestacional supra fisiológico materno são a resistência à insulina, a inflamação ou o estresse. Existe também uma maior facilidade em produzir trombos, pela mulher ser mais trombogênica no período gestacional e no pós-parto do que as não gestantes [24, 25].

Estudo com gestantes com casos confirmados de SARS-CoV-2, do programa SERT_NET nos Estados Unidos, descreve que 36,4% tinham pelo menos uma comorbidade subjacente, sendo a obesidade pré-gestacional (28,2%) a mais frequente, seguida pela hipertensão gestacional (10,8%) e pelo diabetes gestacional (10,6%). A presença de qualquer condição de saúde subjacente ou condição relacionada à gravidez foi associada a um risco aumentado de 39% de doença moderada a grave ou crítica em comparação com gestantes sem comorbidade [15]. O estudo de revisão de Wang e colaboradores [7] consideram que o quadro da doença COVID-19 severa ocorre em pessoas com comorbidades prévias (diabetes, hipertensão e doença respiratória crônica) e alerta para um olhar especial para isso em gestantes. Nana e Nelson-Piercy (2021) [10] mencionam que comorbidades prévias são fatores de risco para um quadro grave de COVID-19 com influência sobre os piores desfechos.

As limitações desta pesquisa são inerentes ao uso de banco de dados secundários, podendo haver influência na confiabilidade, com especial destaque para as comorbidades, pois não sabemos se eram pré-gestacionais ou se foram adquiridas durante a gestação. Bem como a limitação estatística imposta por todos os dados serem categóricos. Entretanto, o tratamento estatístico adotado para o pareamento e as análises de regressão utilizadas reforçam a importância dos achados.

5. CONCLUSÃO

Por meio deste estudo foi possível concluir que as taxas de hospitalização e de letalidade em gestantes do estado Rio Grande do Sul foi significativamente maior quando comparada com mulheres não gestantes, das mesmas regiões COVID-19, faixas etárias, cor de pele e controladas pela presença de comorbidade. O resultado mostra a relevância do tema e reforça a necessidade de uma atenção especial na prática clínica e particularmente em pesquisas epidemiológicas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. doi: 10.1055/s-0040-1710050
2. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 Mar;395(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
3. Long R, Wu D, Lin X, Lv D, Wang R, Jin L, et al. COVID-19 and pregnancy: A case study. *Glob challenges (Hoboken, NJ).* 2021 Aug;5(8):1-5. doi: 10.1002/gch2.202000074
4. Ogamba I, Chuang L, Panarelli E, Zilberman D. A case report of COVID-19 infection and management during pregnancy. *SAGE Open Med Case Reports.* 2021;9:1-4. doi: 10.1177/2050313X211015899
5. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov 6;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
6. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, Oduyebo T, et al. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among US delivery hospitalizations with and without a coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul;73(1):S24-31. doi: 10.1093/cid/ciab344

7. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021;18(3):763-7. doi: 10.7150/ijms.49923
8. Pradip D, Wong JL, Lim MXiK, Lim LM, Li S, Arijit B, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obs Gynecol.* 2020;222(6):521-31. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
9. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov;69(44):1635-40. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2
10. Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2021;21(5):446-50. doi: 10.7861/clinmed.2021-0503
11. Kazemi SN, Hajikhani B, Didar H, Hosseini SS, Haddadi S, Khalili F, et al. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: a systematic review. *PLoS One.* 2021 Aug;16(8):1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0255994
12. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-86. doi: 10.1016/j.idc.2022.01.002
13. Amorim MMR, Souza ASR, Melo ASO, Delgado AM, Florêncio ACMC, de Oliveira TV, et al. COVID-19 e gravidez. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2021;21(2):355-72. doi: 10.1590/1806-9304202100S200002
14. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynecol Obs.* 2020 Jul;150(1):47-52. doi: 10.1002/ijgo.13182
15. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection – surveillance for emerging threats to mothers and babies network, 22 state, local, and territorial health departments, March 29, 2020 -March 5, 2021. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):17-23. doi: 10.1093/cid/ciab432
16. Guan WJ, Zhong NS. Clinical characteristics of COVID-19 in China. Reply. *N Engl J Med.* 2020 Aug;25:898-9. doi: 10.1056/NEJMc2005203
17. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 May 1;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
18. Brasil. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. [Internet]. *Diário Oficial da União.* 24 mai 2016;98(Seção 1):44-6. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22917581
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Rio Grande do Sul | Cidades e Estados. IBGE [Internet]; 2022 [citado em 1 ago 2022]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/rs>
20. Estado do Rio Grande do Sul, Secretaria da Saúde. Resolução nº 188/18 - CIB/RS [Internet]; 2018. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20180633/22173349-cibr188-18.pdf>
21. D'agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group *Stat Med.* 1998;17:2265-81. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b
22. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–18. doi:10.1152/physrev.00024.2020.
23. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–June 7, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1
24. Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med.* 2020 Nov;48(9):900-11. doi: 10.1515/jpm-2020-0364
25. Thompson JL, Nguyen LM, Noble KN, Aronoff DM. COVID-19-related disease severity in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Nov;84(5):1-11. doi: 10.1111/aji.13339