

**FRANCILENE MARIA AZEVEDO**

**FATORES SOCIOECONÔMICOS, DEMOGRÁFICOS E CONDIÇÕES DE SAÚDE  
COMO PREDITORES DE ÓBITOS POR COVID-19 EM GESTANTES ADULTAS  
HOSPITALIZADAS NO BRASIL**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientador: Sylvia do Carmo Castro  
Franceschini

Coorientadores: Jackson Martins Rodrigues  
Sarah A. Vieira Ribeiro  
Silvia Eloiza Priore

**VIÇOSA - MINAS GERAIS  
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

A994f  
2024

Azevedo, Francilene, 1994-

Fatores socioeconômicos, demográficos e condições de saúde como preditores de óbitos por Covid-19 em gestantes adultas hospitalizadas no Brasil / Francilene Azevedo. – Viçosa, MG, 2024.

1 tese eletrônica (132 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Nutrição e Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.142>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Gravidez. 2. Fatores socioeconômicos. 3. Comorbidade. 4. Covid-19. 5. Brasil. I. Franceschini, Sylvia do Carmo Castro, 1963-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Doutorado em Ciência da Nutrição. III. Título.

CDD 22 ed. 618.2

**FRANCILENE MARIA AZEVEDO**

**FATORES SOCIOECONÔMICOS, DEMOGRÁFICOS E CONDIÇÕES DE SAÚDE COMO PREDITORES DE ÓBITOS POR COVID-19 EM GESTANTES ADULTAS HOSPITALIZADAS NO BRASIL**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 13 de março de 2024.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** FRANCILENE MARIA AZEVEDO  
Data: 05/05/2024 09:28:49 -0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Francilene Maria Azevedo  
Autor

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** SYLVIA DO CARMO CASTRO FRANCESCINI  
Data: 05/05/2024 09:24:16 -0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Sylvia do Carmo Castro Franceschini  
Orientador

*Dedico à todas as vítimas da COVID-19.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade de viver cada dia.

À minha mãe Cleonice e meus irmãos Francislei e Claudinei pelas vivências e cumplicidade até aqui.

À minha irmã Francielle, por ser minha parceira de vida, que divide momentos bons e ruins, sem perder a esperança em dias melhores.

Ao meu sobrinho Heitor, que trago como filho e motivação. Que você permaneça sendo essa criança incrível.

Aos meus avós maternos, Sebastião e Neuza, sou grata pela torcida durante a caminhada e por todo apoio empenhado.

À minha amiga Aline, minha irmã de coração, exemplo de dedicação e foco, por todas as conversas, conquistas, tristezas e alegrias compartilhadas. Caminhamos juntas durante o mestrado e doutorado e agora permaneceremos unidas por esse laço de amizade que criamos.

A cada aluno das disciplinas de Avaliação Nutricional I e II, por toda paciência e aprendizado compartilhado.

A todos os meus amigos da pós-graduação, principalmente aqueles que mais convivi nessa jornada, nomeadamente Ariane, Carina, Dayane, Débora, Elisângela, Jessica, Karol, Núbia e Silvia, por todo companheirismo e conhecimentos partilhados.

À minha orientadora, professora Sylvia Franceschini, não existem palavras capazes de expressar a minha admiração e o meu profundo agradecimento pelas contribuições para minha formação acadêmica, profissional e pessoal. Serei eternamente grata por ter conhecido uma pessoa tão especial, compreensiva e humana. Incontestavelmente a minha maior inspiração.

À estimada professora Silvia Priore, sem dúvidas foi uma grande impulsionadora na minha vida, um ótimo exemplo para todos que tiveram o prazer de

conhecê-la. Agradeço pela coorientação, pela contribuição neste trabalho e para minha formação acadêmica, profissional e pessoal.

À professora Sarah Ribeiro, tão prezada por todos, agradeço a coorientação, pelos valiosos ensinamentos e momentos compartilhados. A sua contribuição foi fundamental para este trabalho e para a minha formação desde a graduação.

Ao professor Jackson Rodrigues, agradeço a coorientação, por todos os ensinamentos e pelo apoio nos momentos de dificuldades com o R, sempre solícito e disposto a auxiliar.

Ao Programa de Apoio a Lactação, que foi fundamental para minha formação, agradeço a todas as mães e crianças que tive a oportunidade de conhecer.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realizar a pós-graduação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de estudos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio ao Programa de Pós-graduação (Código de Financiamento 001).

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição e ao Departamento de Nutrição e Saúde, pela grande oportunidade de estar aqui. Agradeço aos professores e demais profissionais pela contribuição no meu aprendizado e formação acadêmica.

Agradeço a todos os membros da banca avaliadora, por todas as contribuições para melhoria do trabalho.

A todos os profissionais de saúde que atuaram bravamente no combate à pandemia de COVID-19.

Tenhamos sempre a certeza de que aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós, deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

## RESUMO

AZEVEDO, Francilene Maria, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2023. **Fatores socioeconômicos, demográficos e condições de saúde como preditores de óbitos por COVID-19 em gestantes adultas hospitalizadas no Brasil.** Orientadora: Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Coorientadores: Jackson Martins Rodrigues, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro e Silvia Eloiza Priore.

Globalmente, ocorreram mais de 6,9 milhões de mortes pela COVID-19 até março de 2023, uma infecção respiratória com espectro de pacientes assintomáticos até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi identificada em 2019 e posteriormente declarada como uma pandemia. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as gestantes compõem um grupo com maior risco de evoluir para casos mais graves da doença, sobretudo quando apresentam comorbidades. Ainda, as medidas de isolamento implementadas para mitigação do contágio causaram impacto socioeconômico importante, principalmente para a população mais vulnerável social e economicamente, e acarretou a piora de indicadores de desenvolvimento e de saúde. O presente trabalho objetiva avaliar a inter-relação entre a doença COVID-19 e as condições sociodemográficas e de saúde de gestantes brasileiras. Trata-se de um estudo longitudinal, realizado a partir da análise de dados secundários. O conjunto de dados consiste nas notificações nacionais de Síndrome Respiratória do Ministério da Saúde, disponíveis no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe). Os dados foram selecionados para integrar a amostra de 16202 casos da doença em gestantes adultas ( $\geq 20$  anos) hospitalizadas em todo período da pandemia. A variável dependente foi a evolução dos casos de hospitalizações por COVID-19 (cura/óbito) e as independentes: idade, etnia, escolaridade, trimestre gestacional e comorbidades (doença cardiovascular, doença hematológica, síndrome de Down, doença hepática, asma, diabetes mellitus, doença neurológica, pneumopatia crônica, imunodeficiência, doença renal e obesidade). Também foram avaliados indicadores de saúde materno infantil (adequação do pré-natal e mortalidade neonatal) e socioeconômicos (Gini, Índice de Desenvolvimento Humano - IDH) e o Índice de Desigualdades Sociais para Covid-19 (IDS COVID-19) dos municípios de residência das gestantes. A imunização contra COVID-19 foi avaliada conforme número de doses, 1ª e 2ª doses ou dose única e o reforço. As análises foram

conduzidas no ambiente de desenvolvimento integrado do R, o RStudio, versão 4.3.2. Uma avaliação descritiva foi realizada para caracterização da amostra. A regressão de *Poisson* com estimativa do risco relativo foi aplicada para verificação de variáveis associadas ao óbito. A análise de regressão *Joinpoint* foi utilizada para avaliar a tendência da letalidade da COVID-19. As técnicas de *Machine Learning* foram adotadas para construção dos modelos preditivos do desfecho da infecção pelo SARS-CoV-2. Ainda, foi realizada a espacialização do IDHM e do IDS COVID-19 segundo a mortalidade materna pela COVID-19 por município brasileiro. O uso de dados secundários dispensa a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), segundo os termos da Lei 12527, de 18 de novembro de 2011. A idade mediana entre as gestantes avaliadas foi de 30 anos (P25- 25; P75- 35). A letalidade foi de 7,62% (n = 1236). O risco para o óbito foi maior para mulheres não vacinadas (RR: 4,29; IC: 2,97 – 6,50), com idade  $\geq$  35 anos (RR: 1,37; IC: 1,13 - 1,67) e com obesidade (RR: 2,08; IC: 1,66 – 2,58). Os fatores socioeconômicos e de saúde materno-infantil municipais apresentaram associação com o óbito, com exceção do índice GINI. Assim como fatores sociodemográficos individuais, a citar-se a etnia e escolaridade, que estiveram relacionadas ao óbito e à adesão ao imunizante. Por fim, o modelo *boosting* apresentou melhor desempenho no *Machine Learning*, com acurácia de 74,6%, sensibilidade de 73,3% e especificidade de 76,0%. Na análise espacial, observou-se maior mortalidade materna por COVID-19 em municípios da região Norte e Nordeste. A idade, escolaridade, obesidade e ausência da imunização foram os principais fatores individuais que elevaram o risco de óbito por COVID-19 entre gestantes brasileiras. Além disso, o menor IDHM, menor prevalência de adequação ao pré-natal e maior mortalidade neonatal apresentaram relação com a ocorrência do óbito, assim como o IDS COVID-19, que representa a desigualdade social em saúde no Brasil. O *Machine Learning* pode ser uma técnica aplicada na predição do desfecho de hospitalizações por COVID-19 a partir de variáveis individuais e indicadores municipais de saúde e sociodemográficos. Sugere-se que na ocorrência de doenças semelhantes, as gestantes sejam priorizadas no esquema de vacinação, sobretudo, aquelas que apresentarem obesidade, com maior idade e de estratos sociais mais vulneráveis.

Palavras-chave: Comorbidade. Gestação. Brasil. SARS-CoV-2. Fatores Socioeconômicos.

## ABSTRACT

AZEVEDO, Francilene Maria, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February 2023. **Socioeconomic, demographic factors and health conditions as predictors of COVID-19 deaths in hospitalized adult pregnant women in Brazil.** Advisor: Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Co-advisors: Jackson Martins Rodrigues, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro and Silvia Eloiza Priore.

Worldwide, more than 6.9 million people have died from COVID-19, a respiratory infection with a spectrum from asymptomatic patients to severe acute respiratory syndrome (SARS). The disease, caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), was identified in 2019 and subsequently declared a pandemic. According to World Health Organization, pregnant women are a group of individuals at greater risk of developing more severe cases of the disease, especially when they have comorbidities. In addition, the isolation measures implemented to mitigate contagion have had a significant socio-economic impact, especially on the most socially and economically vulnerable populations, leading to a deterioration in developmental and health indicators. This study aims to evaluate the interrelationship between the COVID-19 disease and the socio-demographic and health conditions of Brazilian pregnant women. This is a longitudinal study carried out by analyzing secondary data. The dataset consists of national notifications of Respiratory Syndrome from the Ministry of Health, available in the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP Gripe). The data were selected to integrate the sample of 16,202 cases of the disease in adult pregnant women ( $\geq 20$  years old) hospitalized throughout the pandemic period. The dependent variable was the evolution of cases of hospitalizations due to COVID-19 (cure/death) and the independent variables: age, race/color, education, gestational trimester, and comorbidities (cardiovascular disease, hematological disease, Down syndrome, liver disease, asthma, diabetes mellitus, neurological disease, chronic lung disease, immunodeficiency, kidney disease and obesity). Maternal and child health indicators (adequacy of prenatal care and neonatal mortality) and socioeconomic indicators (Gini, Human Development Index - HDI) and the Social Inequalities Index for Covid-19 (IDS COVID-19) of the municipalities of residence were also evaluated. of pregnant women. Immunization

against COVID-19 was evaluated according to the number of doses, 1st and 2nd doses or a single dose and booster. The analyzes were conducted in the R integrated development environment, RStudio, version 4.3.2. A descriptive evaluation was carried out to characterize the sample. Poisson regression with relative risk estimation was applied to verify variables associated with death. Joinpoint regression analysis was used to evaluate the trend in COVID-19 lethality. Machine Learning techniques were adopted to build predictive models for the outcome of SARS-CoV-2 infection. Furthermore, the IDHM and IDS COVID-19 were spatialized according to maternal mortality due to COVID-19 by Brazilian municipality. The use of secondary data does not require submission to the Research Ethics Committee, in accordance with the terms of Law 12527, of November 18, 2011. The median age among the pregnant women evaluated was 30 years (P25- 25; P75- 35). The lethality was 7.62% (n = 1236). The risk of death was higher for unvaccinated women (RR: 4.29; CI: 2.97 - 6.50), aged  $\geq 35$  years (RR: 1.37; CI: 1.13 - 1.67) and obesity (RR: 2.08; CI: 1.66 – 2.58). Municipal socioeconomic and maternal and child health factors were associated with death, except for GINI. As well as individual sociodemographic factors, such as race and schooling, which were related to death and adherence to immunization. Finally, the boosting model performed best in Machine Learning, with an accuracy of 74.6%, sensitivity of 73.3% and specificity of 76.0%. In the spatial analysis, higher maternal mortality from COVID-19 was observed in municipalities in the North and Northeast regions. Age, schooling, obesity, and lack of immunization were the main individual factors that increased the risk of death from COVID-19 among Brazilian pregnant women. In addition, the HDI, adequacy of prenatal care and neonatal mortality were related to the occurrence of death, as was the IDS COVID-19, which represents social inequality in health in Brazil. Machine Learning can be used to predict the outcome of COVID-19 hospitalizations based on individual variables and municipal health and sociodemographic indicators. It is suggested that in the event of similar diseases, pregnant women should be prioritized in the vaccination scheme, especially those who are obese, older and from more vulnerable social class.

Keywords: Comorbidities. Pregnancy. Brazil. SARS-CoV-2. Socioeconomic Factors.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Artigo de revisão

- Figure 1. Flowchart for selecting articles according to the PRISMA methodology .....45
- Figure 2. Meta-analysis of the prevalence of Food Insecurity presented in studies for pregnant women and mothers of children under two years of age.....50
- Figure 3. Main factors associated with Food Insecurity presented in studies for pregnant women and mothers of children under two years of age..... 51
- Figure 4. Analysis of risk of bias according to the Joanna Briggs Institute (JBI) critical assessment tools for cohort (A), and cross-sectional (B) studies.....52

### Metodologia

- Figura 1. Fluxograma de seleção da amostra de casos de hospitalizações por Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2 notificados no SIVEP Gripe para gestantes brasileiras.....71

### Artigo original 1

- Figura 1. Análise de regressão Joinpoint da letalidade por COVID-19 entre gestantes hospitalizadas no período 2020-2023.....88

### Artigo original 2

- Figura 1. Figura 1. Etapas de análises do estudo.....112
- Figura 2. Gráfico de importância relativa das variáveis na predição do desfecho da COVID-19 em gestantes brasileiras hospitalizadas (cura/óbito), segundo algoritmo Boosting.....117
- Figura 3. Padrão espacial bivariado do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal e da mortalidade entre gestantes hospitalizadas com infecção causada pelo SARS-CoV-2, notificados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe no Brasil.....119
- Figura 4. Padrão espacial bivariado do Índice de Desigualdade Social para COVID-19 e da mortalidade entre gestantes hospitalizadas com infecção causada pelo SARS-CoV-2, notificados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe no Brasil.....120

## LISTA DE TABELAS

### Artigo de revisão 1

Table 1. Description of included studies and sample characteristics.....	46
Table 2. Description of the methods used, and main results related to Food Insecurity.....	48
Supplementary Table 1. Search Terms of systematic review.....	64

### Metodologia

Quadro 1. Variáveis analisadas consideradas preditoras para o óbito entre casos de hospitalizações confirmadas de SG por SARS-CoV-2 notificados pelo SIVEP Gripe para o Brasil.....	73
Quadro 2. Algoritmos utilizados na análise de classificação supervisionada e principais propriedades.....	76

### Artigo original 1

Tabela 1. Distribuição dos fatores de risco segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).....	88
Tabela 2. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).....	91
Tabela 3. Regressão de Poisson dos fatores de risco segundo o desfecho (cura/óbito) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).....	90
Tabela 4. Modelos de regressão de Poisson dos fatores de risco segundo o desfecho dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil, estratificados de acordo com a tendência da letalidade.....	91
Tabela suplementar 1. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 1: março/2020 a agosto/2020).....	100
Tabela suplementar 2. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus	

SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 2: setembro/2020 a março/2021).....101

Tabela suplementar 3. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) os casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 3: abril/2021 a abril/2022)..... 102

Tabela suplementar 4. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 4: maio/2022 a maio/2023).....103

## **Artigo original 2**

Tabela 1. Distribuição dos indicadores municipais de saúde materno infantil e socioeconômicos segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).....114

Tabela 2. Distribuição dos fatores de risco segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).....115

Tabela 3. Distribuição adesão ao imunizante contra o SARS-CoV-2 segundo etnia e escolaridade de gestantes hospitalizadas com COVID-19, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).....116

Tabela 4. Métricas de desempenho dos modelos de Machine Learning para predição do desfecho (cura/óbito) a partir de fatores de risco individuais e de indicadores municipais de saúde materno infantil e socioeconômicos de gestantes hospitalizados com SRAG causada pelo vírus SARS-CoV-2.....117

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CART - *Classification And Regression Tree*

CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CMD - *Common Mental Disorders*

DATASUS - Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCR - Doença Renal Crônica

DCV - Doença Cardiovascular

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EBF - *Exclusive Breastfeeding*

ELCSA - *Latin American and Caribbean Scale*

ESPII - Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

FAO - *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

FI - *Food Insecurity*

FIES - *Food Insecurity Experience Scale*

HFIAS - *Household Food Insecurity Access Scale*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IBP - Índice Brasileiro de Privação

IDES - Indicadores de Desenvolvimento Econômico e Social

IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano municipal

IDS COVID-19 - Índice de Desigualdades Sociais para COVID-19

IMC - Índice de Massa Corporal

JBI - *Joanna Briggs Institute*

KNN - *k-nearest neighbors*

LFI - *Light Food Insecurity*

LFS - *Low Food Security*

MERS-CoV - *Middle East Respiratory Syndrome associated coronavirus*

MeSH - *Medical Subject Headings*

MFI - *Moderate Food Insecurity*

MFS - *Marginal Food Security*

ML - *Machine Learning*

mmHg - Milímetros de mercúrio

MPC - Percentual de Mudança Mensal

Mpm - Movimentos respiratórios por minuto

NR - *Not Rated*

OMS - Organização Mundial da Saúde

ODS - Objetivos do Desenvolvimento Sustentável

OR - *Odds Ratio* ou Razão de Chances

PIB - Produto Interno Bruto

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

Rede PENSSAN - Rede Brasileira de Pesquisa em Soberania e Segurança Alimentar e Nutricional

RR - Risco Relativo

SARS -CoV-1 - *Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 1*

SARS-CoV-2 - *Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2*

SFI - *Severe Food Insecurity*

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

SIVEP Gripe - Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

SpO2 - Saturação periférica da oxihemoglobina

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SVM - *Support Vector Machine*

UTI - Unidade de Tratamento Intensivo

VLFS - *Very Low Food Security*

VM - Ventilação Mecânica

WIC - *Special Supplementation Nutrition Program for Women, Infants and Children*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. JUSTIFICATIVA .....	22
3. OBJETIVOS .....	23
4. REVISÃO DE LITERATURA .....	25
4.1 pandemia do novo coronavírus (COVID-19) .....	25
4.2 Influência do estado prévio de saúde e condições sociodemográficas no desfecho da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19).....	28
4.3 Vulnerabilidade de gestantes aos desfechos da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19).....	31
4.4 Uso do <i>Machine Learning</i> em previsões relacionadas a COVID-19.....	33
4.5 Vulnerabilidade socioeconômica do grupo materno infantil no período da pandemia de COVID-19 (Artigo de revisão).....	36
5. METODOLOGIA.....	70
5.1 Delineamento do estudo.....	70
5.2 Descrição da amostra.....	70
5.3 Variáveis do estudo .....	72
Variável dependente .....	72
Variáveis independentes .....	72
5.4 Análises estatísticas .....	74
Análises descritivas e de associações .....	74
Regressão <i>joinpoint</i> .....	75
<i>Machine Learning</i> .....	75
Análise espacial .....	77
5.5 Aspectos éticos.....	77
6. RESULTADOS .....	80
6.1. Artigo original 1 .....	80
6.2. Artigo original 2 .....	104
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	129
ANEXO A – Ficha de notificação dos casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizados .....	130
ANEXO B - Resolução Nº 510, de 07 de abril de 2016.....	132

## 1. INTRODUÇÃO

No mundo, foram registradas mais de 6,9 milhões de mortes pela doença COVID-19, ocorridas até o dia 05 de maio de 2023, quando a doença passou a ser considerada um problema de saúde estabelecido e deixou de ser uma emergência de saúde pública de interesse internacional, caracterizando o fim da pandemia (WHO, 2023). Essa doença é uma infecção causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), identificado inicialmente em dezembro de 2019, em Wuhan, na China (WHO, 2020). Em janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o surto como uma emergência de saúde pública e em março do mesmo ano, foi caracterizado como uma pandemia (POUDEL; SUBEDI, 2020; WHO, 2020).

O Brasil foi o sexto país com maior número de casos acumulados de COVID-19 (37721749) e o segundo com maior número de mortes (704659) notificadas no período da pandemia (BRASIL, 2022; WHO, 2023). Com o objetivo de mitigar os impactos, diversos países aplicaram esforços na vacinação contra a COVID-19. No Brasil, a imunização foi iniciada no dia 17 de janeiro de 2021 e até o fim da pandemia, 188746389 pessoas receberam pelo menos uma dose da vacina, o que representa uma taxa de 88,8% (BRASIL, 2021; WHO, 2023).

As vacinas contra o SARS-CoV-2 foram desenvolvidas em tempo recorde, visto que um ano após o início dos casos, a OMS havia aprovado o uso emergencial da vacina Pfizer/BioNTech (WHO, 2023). Este progresso é justificado pela existência de estudos anteriores no desenvolvimento de vacinas contra o coronavírus do SARS-CoV e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Os dados pré-clínicos destas vacinas pouparam parcialmente o tempo para o desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2 (LI et al., 2022).

Após o início da vacinação a ocorrência de casos graves da doença e óbitos reduziu gradativamente em todo o mundo, sobretudo nos países com maiores taxas de vacinação (WHO, 2023). Concomitantemente, o grande número de infecções, incluindo infecção prolongada em indivíduos imunocomprometidos, levou à evolução de múltiplas variantes do SARS-CoV-2 (TREGONING et al., 2021). Essas variantes apresentaram taxas distintas de transmissão e acometimento pela doença, bem como alterações no efeito das

vacinas disponíveis. A OMS designou cinco Variantes de Preocupação (VOCs), incluindo Alfa, Beta, Gama, Delta e Omicron. Dentre estas, a variante Omicron obteve maior infectividade e escape da maioria das vacinas existentes. Deste modo, as vacinas passaram por adaptações para elevar a eficácia contra as variantes do vírus (LI et al., 2022; TREGONING et al., 2021).

Destaca-se que a doença pode ter espectro de pacientes assintomáticos até os que apresentam pneumonia grave, o que caracteriza a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Antes do início da vacinação, estimou-se que a cada seis pessoas infectadas no Brasil, uma ficou gravemente doente e desenvolveu manifestações clínicas como: saturação de SpO<sub>2</sub> <95% em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória (>30 mpm); hipotensão (hipotensão arterial com pressão sistólica abaixo de 90 mmHg e/ou diastólica abaixo de 60 mmHg); confusão mental; persistência ou aumento da febre por mais de três dias ou retorno após 48 horas de período afebril (BRASIL, 2020).

Além disso, indivíduos imunocomprometidos apresentam piores desfechos da doença e devem ser priorizados nas campanhas de vacinação. Segundo o Ministério da Saúde, as pessoas com maior risco de evoluir para casos mais graves da doença são: gestantes em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto; idosos ( $\geq$  60 anos); indivíduos com comorbidades (pneumopatias, cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, hemopatias, diabetes mellitus, neuropatias, imunopatias e obesidade) (BRASIL, 2020).

Gestantes representam um grupo particularmente vulnerável devido as mudanças fisiológicas que as tornam mais susceptíveis às infecções em geral (MATHAD; GUPTA, 2017). Estudos tem demonstrado risco de evoluir para quadros da síndrome respiratória aguda grave, quando comparado a indivíduos da mesma faixa etária (HIRSHBERG et al., 2020; SAN-JUAN et al., 2020; TURAN et al., 2020). Na gestação, alterações hormonais provocam mudanças fisiológicas no sistema imunológico da mulher, e induz a tolerância imunológica, que favorece a sobrevivência fetal. No entanto, essas alterações aumentam a susceptibilidade materna às infecções por patógenos intracelulares, como o SARS-CoV-2 (TURAN et al., 2020).

Apesar da transmissão vertical da mãe para o filho no parto ser incomum, uma metanálise que avaliou resultados de 637 gestantes, demonstrou que as pacientes com doença grave apresentaram piores resultados maternos e neonatais, incluindo morte materna, natimortalidade, óbito neonatal e admissão em unidades de tratamento neonatal intensivo (TURAN et al., 2020). Além disso, mulheres infectadas pelo SARS-CoV-2 têm menos chances de manter o aleitamento materno, devido aos sintomas e ao isolamento (MARÍN GABRIEL et al., 2020). No entanto, destaca-se que os sintomas da doença são transitórios e que estratégias como a ordenha do leite materno auxiliam na manutenção do aleitamento.

Além dos efeitos diretos da doença, diante do cenário pandêmico, foram instituídas diversas medidas de prevenção e contenção da doença, que incluem a rápida detecção e isolamento dos casos, além de rastreamento de contato e monitoramento. Assim, foi implementada a interrupção temporária de serviços considerados não essenciais, como escolas, centros religiosos, comércios, transporte público e eventos, além do fechamento de fronteiras e redução de serviços de saúde de caráter eletivo, que incluem consulta pré-natal e de puerpério (BAUSCH, 2020; FAO, 2021; POUDEL; SUBEDI, 2020).

Portanto, as medidas preventivas causaram impacto socioeconômico importante, sobretudo para a população mais vulnerável social e economicamente, e acarretou a piora de indicadores de desenvolvimento e de saúde (BAUSCH, 2020; WORLD BANK, 2021). A desigualdade social observada entre diferentes classes sociais, gênero e etnia coloca parcela significativa da população em situação mais instável de doença e morte (SANTOS et al., 2020).

Neste sentido, os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios no âmbito da pandemia (PNAD COVID-19), desenvolvida no Brasil pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revela que durante os primeiros meses da pandemia, a taxa de desemprego cresceu para todos os grupos de etnia, passando de 10,7% para 13,1% entre maio e julho de 2020 (IPEA, 2020). Considerando somente a população preta/parda, esse aumento foi ainda mais expressivo: passou de 10,7% e 13,8% para 12,7% e 17,6% para homens e mulheres, respectivamente (IPEA, 2020).

Outro ponto destacado por Silva e colaboradores (2020), é que no Brasil, os indicadores socioeconômicos e de saúde apresentam disparidade entre as

regiões administrativas do país, sendo que o Norte e Nordeste apresentam piores indicadores. Ainda, considerando que as populações mais pobres têm maior probabilidade de sofrer de doenças crônicas, isso as coloca em maior risco de mortalidade associada a COVID-19 (LEOCÁDIO et al., 2021).

Ainda, relacionado ao estado geral de saúde da população, o distanciamento social e as restrições implementadas reduziram a atividade física e incitaram estilos de vida menos saudáveis, elevando os fatores de risco para ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (LEOCÁDIO et al., 2021; PALMER et al., 2020). O estilo de vida não saudável compreende a inatividade física e hábitos alimentares inadequados, influenciados pela redução da oferta e aumento nos preços de alimentos saudáveis (PALMER et al., 2020). Concomitantemente, houve maior impacto para o sexo feminino, com redução no acesso à serviços de saúde e à empregos (WENHAM; SMITH; MORGAN, 2020).

Relacionado ao acesso aos alimentos, um relatório da Rede Brasileira de Pesquisa em Soberania e Segurança Alimentar e Nutricional (Rede PENSSAN) (2021), revelou que a pandemia de COVID-19 reduziu o acesso das populações mais vulneráveis a alimentos em quantidade e qualidade em todas as macrorregiões brasileiras. Dos 2180 domicílios avaliados, 55,2% se encontravam em Insegurança Alimentar (IA), sendo que 9% estavam em situação de IA grave. Além disso, a IA grave foi maior quando a pessoa de referência da família era do sexo feminino, ou de etnia da pele autodeclarada preta/parda, ou com menor escolaridade e residente na zona rural (REDE PENSSAN, 2021).

O relatório de 2022 avaliou 12.745 domicílios e evidenciou dados ainda mais alarmantes, visto que 58,7% da população estava em situação de IA e 15,5% das famílias conviviam com a fome (IA grave). Os dados revelam que a crise econômica, a pandemia e o desmonte das políticas públicas explicam o recrudescimento da IA e da fome entre o final de 2020 e o início de 2022 (REDE PENSSAN, 2022).

A IA é um reflexo de políticas sociais e econômicas e tem sido associada a piores resultados na saúde materna e infantil, bem como às deficiências nutricionais nesses grupos, o que resulta em desfechos negativos na gestação, como a prematuridade e baixo peso ao nascer, bem como atraso no

desenvolvimento neuro cognitivo infantil, que repercute na vida adulta (PÉREZ-ESCAMILLA; CUNNINGHAM; MORAN, 2020). Neste sentido, Pérez-Escamilla e colaboradores (2020) destacaram que famílias onde vivem crianças, jovens, mulheres grávidas e puérperas necessitam ser protegidas contra os efeitos prolongados da pandemia.

Para o grupo materno infantil, uma revisão sistemática evidenciou elevadas prevalências de IA no mundo (AZEVEDO et al., 2023). A redução do acesso aos serviços de saúde, que incluem as consultas pré-natal e puerpério, causaram pioras no estado geral de saúde e alimentar das gestantes. Além disso, o trabalho evidenciou o aumento da insegurança alimentar neste grupo, devido à presença de doenças mentais, violências domésticas, menor acesso à alimentos pela escassez no comércio e aumento dos preços, concomitante à redução dos recursos financeiros para este grupo.

### Referências

AZEVEDO, Francilene Maria et al. Food insecurity and its socioeconomic and health determinants in pregnant women and mothers of children under 2 years of age, during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Public Health**, v. 11, 24 jan. 2023.

BAUSCH, Daniel G. Precision Physical Distancing for COVID-19: An Important Tool in Unlocking the Lockdown. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 1, p. 22–24, 8 jul. 2020.

BRASIL. **Coronavírus Brasil**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 8 mar. 2022.

BRASIL. **Manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária**. Ministério da Saúde. [S.l: s.n.], 2020.

BRASIL. **Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a Covid-19**. Ministério da Saúde. Brasília: [s.n.], 2021.

FAO. **The State of Food Security and Nutrition in the World 2021**. [S.l: s.n.], 2021.

HIRSHBERG, Adi et al. Care of critically ill pregnant patients with coronavirus disease 2019: a case series. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 2, p. 286–290, ago. 2020.

IPEA. **Trabalho, População Negra e Pandemia: Notas Sobre os Primeiros Resultados da PNAD Covid-19**. Notas Técnicas - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. [S.l: s.n.], 2020.

LEOCÁDIO, Paola Caroline L. et al. The Transition From Undernutrition to Overnutrition Under Adverse Environments and Poverty: The Risk for Chronic Diseases. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, n. April, p. 1–5, 2021.

LI, Maochen et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 146, 3 maio 2022.

MARÍN GABRIEL, Miguel A. et al. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes with COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns during Their First Month of Life. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 12, p. E393–E397, 2020.

MATHAD, Jyoti; GUPTA, Amita. Pulmonary Infections in Pregnancy. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 38, n. 02, p. 174–184, 22 abr. 2017.

PALMER, Katie et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 7, p. 1189–1194, 2020.

PÉREZ-ESCAMILLA, Rafael; CUNNINGHAM, Kenda; MORAN, Victoria Hall. COVID-19 and maternal and child food and nutrition insecurity: a complex syndemic. **Maternal & Child Nutrition**, v. 16, n. 3, 1 jul. 2020.  
POUDEL, Kritika; SUBEDI, Pramod. Impact of COVID-19 pandemic on socioeconomic and mental health aspects in Nepal. **International Journal of Social Psychiatry**, v. 66, n. 8, p. 748–755, 10 dez. 2020.

REDE PENSSAN. **II Inquérito Nacional sobre Insegurança Alimentar no Contexto da Pandemia da COVID-19 no Brasil: II VIGISAN**. 2. ed. São Paulo: Fundação Friedrich Ebert, 2022.

REDE PENSSAN. **Insegurança Alimentar e Covid-19 no Brasil. VIGISAN - Inquérito Nacional sobre Insegurança Alimentar no Contexto da Pandemia da Covid-19 no Brasil**. [S.l: s.n.], 2021.

SAN-JUAN, Rafael et al. Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: A single-centre cohort study from Spain. **EClinicalMedicine**, v. 23, p. 100407, jun. 2020.

SANTOS, Márcia Pereira Alves et al. População negra e Covid-19: Reflexões sobre racismo e saúde. **Estudos Avancados**, v. 34, n. 99, p. 225–244, 2020.

SILVA, Lara Livia Santos et al. Social distancing measures in the fight against covid-19 in brazil: Description and epidemiological analysis by state. **Cadernos de Saude Publica**, v. 36, n. 9, p. 1–15, 2020.

TREGONING, John S. et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 10, p. 626–636, 9 out. 2021.

TURAN, Ozlem et al. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 151, n. 1, p. 7–16, 30 out. 2020.

WENHAM, Clare; SMITH, Julia; MORGAN, Rosemary. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 846–848, 14 mar. 2020. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673620305262/fulltext>>. Acesso em: 29 jul. 2021.

WHO. **Listings of WHO's response to COVID-19**. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>>. Acesso em: 25 out. 2021.

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>.

WORLD BANK. **World Bank Open Data | Data**. Disponível em: <<https://data.worldbank.org/>>. Acesso em: 26 out. 2021.

## 2. JUSTIFICATIVA

Embora o fim da pandemia de COVID-19 tenha sido declarado no dia 05 de maio de 2023, e a mortalidade no Brasil tenha apresentado declínio expressivo como resultado do avanço da vacinação da população, o SARS-CoV-2 continuará circulando amplamente e evoluindo, com o surgimento de novas variantes do vírus, com possibilidade de acarretar epidemias. Portanto, continuar desenvolvendo estudos com foco nos fatores associados à infecção e seus desfechos, é fundamental para manutenção e implementação de estratégias no espectro social e de saúde, sobretudo no direcionamento do sistema de saúde.

A OMS recomendou que os países devem atualizar os planos de preparação para pandemias de patógenos respiratórios e incorporar aprendizados pós pandemia, além de restaurar os programas de saúde afetados negativamente pela COVID-19. Deste modo, é fundamental entender como a pandemia afetou o estado geral de saúde dos grupos populacionais, sobretudo os mais vulneráveis, a citar-se as gestantes.

Assim, a análise de dados detalhados sobre as desigualdades sociais e condições de saúde, bem com a influência destes no desfecho da COVID-19, permite compreender a distribuição das características específicas da doença no território brasileiro. Outro ponto importante, é a otimização de informações coletadas ordenadamente no sistema de saúde através de registros disponíveis no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe) além de associação com demais sistemas como Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Ressalta-se que os estudos que avaliaram os efeitos da COVID-19 abordaram a população adulta e idosa, e as informações sobre gestantes brasileiras são limitadas.

Dentre as recomendações da OMS, destaca-se a necessidade de desenvolver estratégias para melhora da cobertura da vacinação, mediante aumento da confiança da população nas vacinas desenvolvidas e continuidade das campanhas de vacinação. Neste sentido, esse estudo apresenta informações atualizadas sobre a distribuição epidemiológica da COVID-19 e os fatores determinantes do desfecho da doença em gestantes brasileiras, assim como, relacionar com fatores de saúde e sociodemográficos, a partir das análises exploratórias e preditivas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo geral**

Avaliar a inter-relação entre a pandemia de COVID-19 e as condições sociodemográficas e de saúde em gestantes brasileiras

#### **Objetivos específicos**

- Investigar a relação entre o estado prévio de saúde e a taxa de letalidade em gestantes brasileiras hospitalizadas pela COVID-19 (Artigo original 1).
- Analisar a tendência da taxa de letalidade por COVID-19 em gestantes brasileiras a partir de séries temporais (Artigo original 1).

- Definir a distribuição espacial da mortalidade pela COVID-19 em gestantes brasileiras, segundo indicadores de desenvolvimento dos municípios brasileiros e de saúde materna e infantil (Artigo original 2).
- Identificar padrões preditivos da evolução da COVID-19 em gestantes brasileiras a partir de técnicas de *Machine Learning* (Artigo original 2).

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 pandemia do novo coronavírus (COVID-19)

O SARSCoV-2 identificado inicialmente em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan (China) provoca uma síndrome respiratória aguda, denominada COVID-19, que abrange casos assintomáticos a graves com insuficiência respiratória (WHO, 2020a). Os sintomas ou sinais clínicos da doença podem ser classificados como: Assintomático; Leve, com a presença de febre, tosse, dor de cabeça; Moderado, com evidência clínica ou radiográfica de pneumonia leve e saturação de O<sub>2</sub>  $\geq$ 94%; Grave, com dispneia, frequência respiratória  $\geq$  30/min, saturação de O<sub>2</sub>  $\leq$  93%, ou infiltrado pulmonar  $>$ 50%; Crítico, com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (NIH, 2023).

O novo vírus é um betacoronavírus de ácido ribonucléico envelopado (RNA) pertencente à subfamília Coronavirinae na família Coronaviridae (HAMMAD et al., 2020). Hammad e colaboradores (2020) afirmam que a capacidade de mutação se justifica pelo grande genoma de RNA e, portanto, a maior propensão para variação genética. Outros membros da família causaram infecções em humanos e incluem a síndrome respiratória aguda grave coronavírus-1 (SARS-CoV-1) e a síndrome respiratória do Oriente Médio associada ao coronavírus (MERS-CoV) (CEVIK; BAMFORD; HO, 2020). O SARS-CoV-2 tem uma similaridade de sequência genética de 80% com a do SARS-CoV-1 e apresenta maior taxa de reprodução, que implica em maior capacidade de transmissão (CEVIK; BAMFORD; HO, 2020; HAMMAD et al., 2020).

O número de casos infectados e as taxas de mortalidade relacionadas com a COVID-19 variam em diferentes áreas geográficas e está relacionado à variante do vírus que predomina em cada local (PLATTO et al., 2021). Inicialmente foram distinguidas três variantes centrais do SARS-CoV-2 (A, B e C) distinguidas por diferenças de aminoácidos, sendo a variante A, considerada o genoma original do vírus humano. Embora a variante A estivesse presente em Wuhan, a variante B predominava e a A estava mais presente nos Estados Unidos e Austrália. A variante C foi inicialmente encontrada em pacientes da França, Itália, Inglaterra e Suécia (PLATTO et al., 2021).

A propagação do vírus no mundo ocorreu por meio de pessoas que realizaram viagens internacionais, visto que a transmissão do vírus ocorre principalmente pelo contato da mucosa (olhos, nariz ou boca) com gotículas respiratórias de pessoas infectadas ou por superfícies contaminadas, em menor proporção (HAMMAD et al., 2020). Em maioria, os contágios ocorreram por meio de contatos próximos, definidos como contato face a face em uma distância menor que dois metros (LIU et al., 2020). A OMS recomendou a adoção de abordagens nacionais com detecção e isolamento rápido dos casos, para contenção da propagação do vírus. A organização produziu manuais de manejo da COVID-19 com orientações quanto a medidas preventivas e de controle da curva epidêmica (WHO, 2020d).

Assim, em janeiro de 2020, estudiosos recomendaram algumas medidas para prevenir a propagação do vírus, que incluem o rastreamento, diagnóstico, isolamento e tratamento precoces dos casos da doença (LIU et al., 2020). Além disso, foi necessária a restrição de atividades públicas e uso de medidas de proteção individual e coletivas, como o uso de máscaras e a higienização frequente das mãos (HAMMAD et al., 2020; LIU et al., 2020).

As medidas propostas não foram suficientes para contenção do vírus, assim, em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19, como pandemia, pois a epidemia que teve início na China havia sido notificada em 114 países, totalizando 118319 casos e 4292 óbitos pela doença no mundo (WHO, 2020c). No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo e o primeiro óbito ocorreu em 12 de março do mesmo ano (SILVA et al., 2020). O pico da primeira onda no país ocorreu entre abril e maio de 2020 a partir da cepa original do vírus. Em pouco tempo, o Brasil se tornou o epicentro da pandemia e em fevereiro de 2021, contabilizava mais de 10 milhões de casos confirmados de COVID-19 e 243457 mortes (SOUZA et al., 2021; WHO, 2023).

Para contenção da doença no Brasil, o Supremo Tribunal Federal autorizou os Estados, Distrito Federal e municípios a decidirem sobre a implementação de medidas de distanciamento social (SILVA et al., 2020). Assim, os Estados e municípios, tiveram autonomia para implementar medidas de controle, como a quarentena para população, restrição de locomoção por rodovias, portos e aeroportos e suspensão de eventos (eventos públicos e/ou privados e atividades

culturais, de lazer, religiosos e esportivos), suspensão de aulas (públicas e privadas, incluindo creche, ensino infantil, fundamental, médio e superior) e paralização de atividades econômicas (fechamento de centros comerciais não essenciais) (SILVA et al., 2020).

As medidas de segurança implementadas pelos Estados e municípios não foram suficientes para impedir a disseminação da doença, que apresentou vários picos de mortalidade, sendo que a maior média móvel de mortes (média de mortes nos últimos sete dias) foi observada no dia 12 de abril de 2021 (3124 mortes), em função da variante gama, caracterizando a segunda onda da COVID-19 no Brasil (WHO, 2023).

Mundialmente, foram aplicados esforços contínuos para produção de vacinas eficazes contra o SARSCoV-2 (LI et al., 2022). As vacinas foram desenvolvidas no intervalo de um ano, devido a existência de estudos anteriores no desenvolvimento de vacinas contra o coronavírus do SARS-CoV e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Mais 300 vacinas foram registradas em fases clínicas e pré-clínicas. Os protótipos utilizaram em maioria as subunidades proteicas do vírus (32%), o vetor viral (não replicante) (14%) e o material genético DNA (9%) e RNA (24%). Assim, em dezembro de 2020 a OMS aprovou o uso emergencial da vacina Pfizer/BioNTech (LI et al., 2022; WHO, 2023).

Após esta data, o Brasil apresentou redução gradativa no número de mortes, como resultados da progressão da vacinação da população que teve início no dia 17 de janeiro de 2021, seguindo a ordem de prioridade do plano nacional de imunização (BRASIL, 2021). No início de 2022, ocorreu uma terceira escalada da doença associada à variante ômicron, esta variante e suas subvariantes foram as mais prevalentes no país desde o seu surgimento, e apesar de causar sintomas gripais leves, apresentou alta transmissibilidade (LUNA-MUSCHI et al., 2022). Até o dia 07 de março de 2022, 69,99% dos brasileiros (148777530 pessoas) dos brasileiros, completaram o ciclo vacinal (MATHIEU et al., 2021; WHO, 2023). Até a declaração do fim da pandemia em maio de 2023, 80,66% da população recebeu a primeira e segunda dose da vacina. Ainda, foram administradas doses de reforço em 51,93% da população apta a receber a vacina (WHO, 2023).

A vacinação deve ser garantida globalmente, além disso, é necessário compreender e combater a rejeição ainda existente contra as vacinas disponíveis (MOHAMED et al., 2021). As vacinas disponíveis para uso apresentaram efeitos protetores contra novas variantes e continuam sendo a melhor alternativa para evitar novos surtos da COVID-19 (FIOLET et al., 2021; MOHAMED et al., 2021). Atualmente, o Brasil apresenta uma estabilização no número de novos casos e dos óbitos. No entanto, é necessário manter o monitoramento das novas variantes para prevenção de novos surtos da doença.

#### **4.2 Influência do estado prévio de saúde e condições sociodemográficas no desfecho da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19)**

De acordo com a OMS, cerca de 80% das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 não necessitam de tratamento hospitalar e se recuperam rapidamente, com quadro assintomático ou com sintomas leves da doença (WHO, 2020b). As demais pessoas apresentam quadro clínico mais preocupante, e desenvolvem dificuldade de respirar (BRASIL, 2021). Qualquer pessoa pode se infectar com o vírus e evoluir para formas graves da doença, no entanto, pessoas com comorbidades têm maior risco de ficarem gravemente doentes (CHENG et al., 2021).

Deste modo, estudos demonstram que o agravamento e óbito pela COVID-19 estão relacionados especialmente às características sociodemográficas (idade, local de residência, etnia, renda, escolaridade) e preexistência de comorbidades (pneumopatias, cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, hemopatias, diabetes mellitus, neuropatias, imunopatias e obesidade caracterizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC)  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> (BARRON et al., 2020; DIAO et al., 2021; HERNÁNDEZ-GALDAMEZ et al., 2020; IKEMURA et al., 2021).

Referente a idade, dados divulgados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos demonstraram taxas significativamente maiores de hospitalizações, admissões em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e mortes secundárias à COVID-19 entre indivíduos com idade  $\geq 65$  anos (CDC, 2020). Baloch e colaboradores (2020) evidenciaram que 80% das mortes por SARS-CoV-2 ocorreram em pacientes acima de 60 anos e que 75% desses indivíduos apresentavam problemas de saúde anteriores, como diabetes e doenças cardiovasculares (DCV). Do mesmo modo, para as gestantes, os

estudos têm relatado maior risco nas idades mais elevadas (ALLOTEY et al., 2020; NANA; NELSON-PIERCY, 2021; TURAN et al., 2020)

Com relação as comorbidades, estudos evidenciaram associação com maior mortalidade em pacientes com COVID-19 (CHENG et al., 2021; NANDY et al., 2020; NG et al., 2021; SINGH, Awadhesh K. et al., 2020; SINGH, Manoj Kumar et al., 2021; SSENTONGO et al., 2020). Uma metanálise que avaliou a Razão de Chances (OR) de eventos graves e óbito em pacientes com COVID-19 avaliou dados de 16 estudos e identificou que a presença de hipertensão (OR = 2,95), diabetes mellitus (OR = 3,07), Doença Cardiovascular-DCV (OR = 4,58), Doença Renal Crônica-DRC (OR = 5,32) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica-DPOC (OR = 6,66) aumentaram as chances dos pacientes com COVID-19 apresentarem o quadro grave da doença (NANDY et al., 2020). Os autores destacaram como desfechos de casos graves a ocorrência da SRAG, internação em UTI e uso de Ventilação Mecânica (VM) (NANDY et al., 2020). Além disso, a presença de diabetes mellitus (OR = 2,78) aumentou a chance de morte (NANDY et al., 2020).

Outra metanálise que avaliou dados de 74 estudos, relatou maior risco relativo (RR) para morte pela COVID-19 em indivíduos com doença renal (RR = 2,5), hipertensão (RR = 2,6), doença cerebrovascular (RR = 2,7) e DCV (RR = 3,2) (FERNÁNDEZ VILLALOBOS et al., 2021). Os resultados apresentados por Dessie e Zewotir (2021) também foram consistentes em confirmar a contribuição de comorbidades (DPOC, DCV, diabetes, hipertensão, obesidade, câncer, doença renal aguda) como fator de risco para maior mortalidade em pacientes com COVID-19.

Relacionado à obesidade, estudos têm demonstrado que essa condição tem sido associada ao agravamento do quadro de COVID-19, uso de ventilação mecânica, admissão hospitalar e óbito (FENG et al., 2020; SOEROTO et al., 2020). Um estudo realizado na França demonstrou que a necessidade de VM em pacientes com COVID-19 internados em UTI foi sete vezes maior naqueles com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> quando comparados aos com IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (SIMONNET et al., 2020). A obesidade é um fator de risco para doenças do trato respiratório, devido ao estreitamento mecânico das vias aéreas proporcionados pelo acúmulo de gordura (SOEROTO et al., 2020). Além disso, a obesidade está associada ao

aumento de marcadores pró-inflamatórios, que contribui para o agravamento do quadro geral da COVID-19 (FENG et al., 2020).

Do mesmo modo, o diabetes eleva o risco de pacientes com COVID-19 serem admitidos em UTI e da ocorrência de óbito (BARRON et al., 2020; GUO et al., 2020; HOLMAN et al., 2020). Pacientes com diabetes apresentam maior propensão a processos tromboembólicos, pois apresentam desequilíbrio entre os fatores de coagulação (DUNN; GRANT, 2005). Outro fator que pode agravar o quadro do diabético no prognóstico da COVID-19 é o uso de medicamentos hipoglicemiantes como os agonistas do receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e as tiazolidinedionas que aumentam a expressão da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), que por sua vez, é utilizada como receptor para entrada do SARS-CoV-2 nas células (ABU-FARHA et al., 2020).

Adicionalmente, pacientes diagnosticados com a DRC, geralmente, apresentam quadros mais graves de COVID-19 e conseqüentemente, maiores chances de evoluir para óbito. O SARS-CoV-2 pode ter como alvo direto o rim, por meio de uma via dependente da ECA-2, visto que este receptor está presente em células renais, particularmente células tubulares, causando citotoxicidade, insuficiência renal aguda e aumento da letalidade (DIAO et al., 2021; SHAO et al., 2020). Além disso, a doença renal é associada ao aumento da inflamação e desregulação do sistema imune, o que pode explicar a gravidade da COVID-19 e a maior mortalidade neste grupo de pacientes (IMIG; RYAN, 2013).

A identificação das comorbidades relacionadas ao pior desfecho da COVID-19 pode auxiliar os formuladores de políticas e médicos a se concentrarem mais nos pacientes de maior risco e reduzir a morbimortalidade (NANDY et al., 2020). O estudo de Niquini e colaboradores (2020) traz as prevalências de comorbidades em pacientes hospitalizados por SRAG em decorrência da COVID-19 no Brasil, para todos os grupos fisiológicos. Os autores observaram elevada proporção de internações de indivíduos do sexo masculino, idosos, pessoas com comorbidades e de gestantes/puérperas.

Do mesmo modo, outro estudo brasileiro avaliou os fatores de risco de mortalidade para diferentes subgrupos de pacientes hospitalizados pela COVID-19, e identificou que as condições socioeconômicas influenciaram o desfecho da doença, independentemente da idade e das comorbidades (SOUZA et al., 2021).

Portanto, destaca-se a necessidade de avaliar informações especificamente para o grupo das gestantes brasileiras, visto que nenhum estudo foi desenvolvido, até o presente momento, incluindo todo o período pandêmico.

#### **4.3 Vulnerabilidade de gestantes aos desfechos da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19)**

As gestantes apresentam risco aumentado de evoluírem para quadros graves da doença causada pela infecção por SARS-CoV-2 e este risco é agravado na presença de comorbidades (RODRIGUES et al., 2020; ZAMBRANO et al., 2020). A maior vulnerabilidade deste grupo é justificada pelas mudanças fisiológicas que acontecem no sistema imunológico, com redução da resposta imune durante a gestação, para que não ocorra a rejeição do feto (MATHAD; GUPTA, 2017).

Além disso, a COVID-19 está associada a um risco aumentado de resultados obstétricos negativos, como o aborto espontâneo e o nascimento prematuro (KO et al., 2021). O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) divulgou dados de vigilância sobre os resultados de aproximadamente 400.000 mulheres em idade fértil com COVID-19 (ZAMBRANO et al., 2020). Após o ajuste para idade e etnia, o estudo avaliou o Risco Relativo (RR) de agravo da doença em óbito em gestantes e observou que tiveram taxas significativamente maiores de admissão em UTI (RR = 3,0), VM (RR = 2,9) e óbito (RR = 1,7). Além disso, o agravamento da doença foi maior para gestantes com idade superior a 35 anos (ZAMBRANO et al., 2020).

Relacionado aos desfechos obstétricos, os estudos têm demonstrado que o aborto espontâneo é mais comum em pacientes que contraíram o SARS-CoV-2 no primeiro trimestre em comparação com o segundo trimestre, com prevalências de 16,1% e 3,5%, respectivamente (BAERGEN; HELLER, 2020; BAUD et al., 2020). Além disso, uma metanálise que avaliou dados de 161 artigos, identificou 23% de partos prematuros em gestantes com COVID-19, valor superior a taxa global estimada (10-15%) (CHAWANPAIBOON et al., 2019; RODRIGUES et al., 2020).

A mesma metanálise identificou que a transmissão do vírus no parto apresentou baixa prevalência. Rodrigues e colaboradores (2020) identificaram apenas 3,0% (n = 61) dos recém-nascidos com pelo menos uma amostra positiva

para SARS-CoV-2 confirmada pelo teste de RT- $\alpha$ PCR. Ainda, foram testadas amostras intrauterinas, e observou-se resultados positivos para o vírus em 11,9% das placentas ( $n = 8/67$ ), 1,8% do líquido amniótico ( $n = 1/54$ ) e 2,4% do sangue do cordão umbilical ( $n = 1/42$ ) (RODRIGUES et al., 2020).

Após o nascimento, a OMS recomenda que as mães com suspeita ou confirmação de COVID-19 iniciem e/ou mantenham a amamentação. Além disso, as mulheres devem ser informadas de que os benefícios do aleitamento materno superam os riscos potenciais de transmissão do vírus (WHO, 2020a). Na revisão de literatura de Rodrigues et al. (2020), a maioria dos estudos demonstrou a ausência do vírus SARS-CoV-2 no leite materno, portanto, a amamentação é indicada mesmo para mulheres com infecção confirmada. Assim, devem ser tomadas precauções para evitar a transmissão para o bebê durante a amamentação, incluindo higienização das mãos, uso de máscaras faciais e limpeza adequada das mamas. Outra estratégia para manter a amamentação é a ordenha do leite materno para oferta à criança (WHO, 2020a).

O público materno infantil deve receber atenção especial, visto que os primeiros 1.000 dias de vida, que compreendem o período desde a concepção até o 24<sup>o</sup> mês após o nascimento, são fundamentais na determinação da saúde na infância, adolescência e na vida adulta (BLAKE-LAMB et al., 2016; CUSICK; GEORGIEFF, 2016). Neste sentido, o cenário pandêmico é preocupante, pois acarretou o fechamento ou redução dos serviços de saúde, o que limitou o acesso aos cuidados preventivos, reprodutivos, obstétricos e de atenção à saúde infantil (CONNOR et al., 2020; OSENDARP et al., 2021). Destaca-se que este cenário prejudicou o cumprimento da assistência pré-natal, pois culminou na redução do número de consultas realizadas e no início tardio dos atendimentos (ALBERTON; ROSA; ISER, 2023; CHISINI et al., 2021). Atualmente, o Ministério da Saúde preconiza o mínimo de 6 consultas durante a gestação, iniciadas idealmente nos primeiros três meses (BRASIL, 2012).

Osendarp e colaboradores (2021) demonstraram com um modelo teórico os prejuízos que a pandemia de COVID-19 irá causar a longo prazo em países de baixa e média renda, com aumento expressivo da subnutrição e da morbimortalidade materno infantil. A redução dos serviços de assistência somado a outros fatores podem resultar em um adicional de 9,3 milhões de crianças menores de 5 anos com baixo peso e 2,6 milhões com baixa estatura

para idade, além de 168.000 mortes infantis adicionais nesse grupo, 2,1 milhões de casos de anemia materna e a longo prazo pode levar a 29,7 bilhões de dólares em perdas de produtividade na vida adulta devido ao retardo no desenvolvimento infantil e maior mortalidade nessa fase (OSENDARP et al., 2021).

Portanto, a execução de estudos que avaliem o impacto direto e indireto da pandemia de COVID-19 na saúde não apenas do público em geral, mas também do público materno infantil, é fundamental para formulação de políticas públicas de curto e longo prazo, visto que a infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gestação pode resultar em prejuízos à longo prazo, para a mãe e principalmente para o filho.

#### **4.4 Uso do *Machine Learning* em previsões relacionadas a COVID-19**

O uso da aprendizagem de máquina ou Machine Learning (ML) ganhou espaço nas pesquisas em saúde (BULUT; DESJARDINS, 2019). As análises são baseadas em modelos matemáticos avançados, de forma que os algoritmos de ML possibilitam a extração de informações de grandes bancos de dados (BULUT; DESJARDINS, 2019). Algoritmos de ML utilizam dados de uma amostra (dados de treinamento), para tomar decisões e classificar uma outra amostra, com indivíduos diferentes da primeira parcela (dados de teste), quanto a um resultado, a partir de variáveis que determinem esse desfecho. Assim, o ML aprende com dados para posteriormente fazer previsões (BOEHMKE; GREENWELL, 2020).

As análises de ML podem ser supervisionadas, com a construção de modelos preditivos, e não supervisionadas, com a criação de modelos descritivos. O algoritmo de aprendizado em um modelo preditivo tenta descobrir e modelar a relação entre o desfecho (variável predita ou dependente) e as outras variáveis (preditoras ou independentes) (BOEHMKE; GREENWELL, 2020). A aprendizagem supervisionada pode ser classificada em problemas de regressão ou classificação, quando a variável que foi predita tem natureza numérica e categórica, respectivamente (BOEHMKE; GREENWELL, 2020).

Os modelos algoritmos preditivos mais comuns são baseados em técnicas de árvores de decisão (Decision Tree), máquina de vetores de suporte (Support Vector Machine (SVM)), e o método baseado no vizinho mais próximo,

denominado K-Nearest Neighbors (KNN) (BOEHMKE; GREENWELL, 2020; FACELI et al., 2011).

Modelos baseados em árvore de decisão são uma classe de algoritmos não paramétricos que funcionam particionando o espaço de recursos em várias regiões menores (não sobrepostas) que cria uma árvore invertida, com uma hierarquia, a qual se desenvolve da raiz para as folhas (ARAÚJO, 2019; FACELI et al., 2011). Essa estrutura representa uma progressão da análise de dados no sentido de desempenhar uma tarefa de classificação do resultado. A combinação de várias árvores de decisão é capaz de criar modelos mais complexos e com maior capacidade de predição (BOEHMKE; GREENWELL, 2020; BULUT; DESJARDINS, 2019).

A árvore possui um nó raiz que representa o ponto de partida da previsão. Existem também nós de decisão em que os dados são divididos em subconjuntos menores e nós folha que fazem a classificação final de determinado grupo (BOEHMKE; GREENWELL, 2020). Cada nó representa uma única variável de entrada (ou seja, preditor) e um ponto de divisão nessa variável. Os nós folha, no final da árvore contêm uma variável de saída (ou seja, variável dependente) para a qual faz-se uma previsão. As previsões são feitas percorrendo as divisões da árvore até chegar a um nó folha (BULUT; DESJARDINS, 2019).

O Support Vector Machine (SVM) constitui um algoritmo supervisionado utilizado para a tarefa de classificação que utiliza um hiperplano (linha de separação entre duas categorias da variável dependente) como separador de classes usando os vetores de suporte (conjunto de treinamento) (ARAÚJO, 2019). Os algoritmos SVM são baseados na noção de kernel, ou mais especificamente, em padrões das relações em conjuntos de dados para a classificação binária (BOEHMKE; GREENWELL, 2020).

Os SVM são extremamente flexíveis e capazes de estimar limites de decisão não lineares complexos, ou seja, que a dispersão do desfecho no hiperplano não se separa apenas por uma linha reta e podem assumir divisões das formas mais variadas possíveis (BULUT; DESJARDINS, 2019).

Por fim, o K-Nearest Neighbors, é um classificador que envolve um algoritmo simples, que armazena todos os casos disponíveis (conjunto de treinamento) e classifica novos casos (conjunto de teste) com base em uma

medida de similaridade (funções de distância) aos casos já armazenados (ARAÚJO, 2019; BULUT; DESJARDINS, 2019).

No contexto da pandemia de COVID-19, as técnicas de Machine Learning são úteis para triagem e identificação dos casos da doença a partir de parâmetros clínicos. Ou seja, o padrão da doença e suas manifestações laboratoriais são utilizados para compor um diagnóstico e para acompanhar o prognóstico (FREIRE et al., 2021). Além disso, os métodos de análises empregados na determinação de modelos de previsão são úteis para suportar medidas de contenção da transmissão do vírus (PAYEDIMARRI et al., 2021).

Locquet e colaboradores (2021), sistematizaram os resultados de 13 estudos que construíram modelos preditivos para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes adultos. Os autores concluíram que os modelos de predição são eficazes para identificar casos positivos de COVID-19 (LOCQUET et al., 2021). Os principais preditores empregados foram as comorbidades, dados demográficos, contato com casos positivos, história clínica, sintomas apresentados, exames de imagem e laboratoriais (LOCQUET et al., 2021).

Um estudo que avaliou 4.313 pacientes hospitalizados com diagnóstico positivo de COVID-19 identificou acurácia de 80,6% na classificação do desfecho final (óbito) após testar 20 modelos de Machine Learning (IKEMURA et al., 2021). Além disso, esse estudo demonstrou que a pressão arterial sistólica era a variável mais importante, seguida pela idade e pela pressão arterial diastólica (IKEMURA et al., 2021).

Outra revisão avaliou 24 estudos que construíram modelos preditivos de mortalidade de pacientes com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 (BOTTINO et al., 2021). Os autores concluíram que um número equilibrado entre o desfecho positivo e negativo resulta em melhor acurácia na predição do desfecho (BOTTINO et al., 2021). Além disso, diferentes algoritmos devem ser empregados e avaliados pelo máximo de métricas de desempenho possível (acurácia, valor KAPPA, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo) (BOTTINO et al., 2021). De modo geral, as técnicas de ML permitem identificar os pacientes com maior probabilidade de óbito e conseqüentemente a implementação de medidas preventivas.

#### **4.5 Vulnerabilidade socioeconômica do grupo materno infantil no período da pandemia de COVID-19 (Artigo de revisão)**

Com o objetivo de avaliar a situação de insegurança alimentar no grupo materno infantil foi realizado uma sistematização de estudos disponíveis na literatura. Foi desenvolvida uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a prevalência de insegurança alimentar em gestantes e mães de crianças menores de dois anos e o determinantes socioeconômicos e de saúde.

Para este estudo, foram incluídas pesquisas realizadas com o grupo de gestantes e mães de crianças menores de dois anos, no período da pandemia, sem restrição de local.

# **Food insecurity and its socioeconomic and health determinants in pregnant women and mothers of children under two years of age, during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis**

Published in *Frontiers in Public Health*: 10.3389/fpubh.2023.1087955

Francilene Maria Azevedo<sup>1\*</sup>, Núbia de Souza de Moraes<sup>1</sup>, Debora Leticia Frizzi Silva<sup>1</sup>, Aline Carare Candido<sup>1</sup>, Dayane de Castro Moraes<sup>1</sup>, Silvia Eloiza Priore<sup>1</sup>, Sylvia do Carmo Castro Franceschini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Health, Federal University of Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil

\* **Correspondence:** [francilene.azevedo@ufv.br](mailto:francilene.azevedo@ufv.br)

**Keywords:** Pregnancy, SARS-CoV-2, Postpartum period, Food security, Social Determinants of Health.

## **Abstract**

**Background:** The COVID-19 pandemic has reduced access to adequate food in terms of quality and quantity, especially for the most vulnerable population groups. The objective of this study was to evaluate the prevalence of Food Insecurity and its main socioeconomic and health determinants in pregnant women and mothers of children under two years of age, during the COVID-19 pandemic. **Methods:** This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) and registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42021278033). The descriptors “Pregnant Woman”, “Postpartum Women”, “Breastfeeding Women”, “COVID-19”, “Food Insecurity”, “Food Security” were combined in Scopus (Elsevier), Medline/PubMed (via National Library of Medicine), Embase (Elsevier), Web of Science and Science Direct independently by two researchers in September 2022. Original articles about Food Insecurity in households with pregnant women and mothers of children under two years of age during the COVID-19 pandemic were included. The meta-analysis of the prevalence of Food Insecurity was conducted using the RStudio software (4.0.4). **Results:** The initial search resulted in 539 records, and 10 articles met the proposed criteria and were

included in this review. The prevalence of Food Insecurity ranged from 11.5% to 80.3% and in the meta-analysis it was 51% (IC: 30-71) (I<sup>2</sup> = 100.0%). The main socioeconomic and health determinants were ethnicity, domain language, low education, low income, informal employment, unemployment, occurrence of mental disorders, domestic violence, in addition to the unavailability of food in markets and lack of transport. The inclusion of studies with data collection by telephone stands out as a limitation, due to the non-inclusion of vulnerable groups without access to this means of communication. **Conclusion:** It is necessary to implement and strengthen specific public policies for the maternal and child group with the objective of protecting and strengthening the rights of women to maintain the physical and mental integrity of this group and guarantee Food Security.

## INTRODUCTION

At the end of 2019, the first case of the disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) appeared in Wuhan, China. It is a contagious respiratory disease, later called COVID-19, which spread rapidly around the world (1,2). In January 2020, the World Health Organization (WHO) declared the outbreak of the new coronavirus as a public health emergency of international concern, in addition to publishing guidance documents for countries regarding care in the pandemic (1,2).

For the control of the disease, the WHO affirmed the need for rapid detection, in addition to case isolation, contact tracing, monitoring and lockdown. Thus, the most effective strategy to contain transmission is social distancing, so several countries have implemented control measures, through the temporary interruption of services considered non-essential, such as schools, religious centers, shops, public transport and events, in addition to closing borders and reducing elective health services (1,3,4).

Although it is the most effective measure to contain the spread of the virus, these control measures have an important socioeconomic impact, especially for the most vulnerable population (4). In low and middle-income countries, this type of restriction is not sustainable in the long term, considering that most of the

population depends on face-to-face work to earn some income and have access to basic needs, such as health and food (4,5).

Thus, the COVID-19 pandemic has worsened the food situation of individuals, especially among the neediest families. This reality is the result of the reduction or even lack of income due to the stoppage of several economic activities, which raised food prices and contributed to families reducing the quality and quantity of food consumed (6). This context directly contributed to the increase in food insecurity worldwide (6). That can be defined when the person they lack regular access to enough safe and nutritious food for an active and healthy life. So, can be represented by the spectrum of reduced food quality, to the absence of food for basic meals, characterizing hunger (3).

According to the report by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), between 720 and 811 million people in the world suffered from hunger in 2020, which shows an increase of about 118 million people compared to the year 2019. Assessing moderate or severe food insecurity, it was observed that it has been increasing worldwide; with prevalence of 22.6% in 2014; 26.6% in 2019 and 30.4% in 2020. It is noteworthy that among the insecure in 2020, almost 40.0% (11.9% of the world population) were in severe food insecurity (3).

Furthermore, in women, the prevalence of moderate or severe Food Insecurity is around 10% higher than in men (3). Food Insecurity has been associated with worse maternal and child health outcomes, and nutritional deficiencies in mothers and children, resulting in negative pregnancy outcomes, such as prematurity and low birth weight, as well as delay in child development that affects adulthood (7). In this regard, Chmielewska and colleagues highlighted that maternal group need to be protected against the prolonged effects of the pandemic. Thus, the objective of this review is to evaluate the prevalence of Food Insecurity and its socioeconomic and health determinants in pregnant women and mothers of children under two years of age, during the COVID-19 pandemic.

## **METHODS**

## Study design

This systematic review and meta-analysis were performed following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (8,9). The work was previously registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42021278033).

## Search strategy

This study aims to answer the question: “What is the prevalence of Food Insecurity and the socioeconomic and health determinants in pregnant women and mothers of children under two years of age, during the COVID-19 pandemic?”. The question was prepared according to the PECOS anagram, in which the Population (P) considered was pregnant women and mothers of children under two years of age, Exposure (E) was the pandemic context caused by the spread of SARS-CoV-2, without Comparison (C), the Outcome (O) considered was Food Insecurity, and the included studies (S) were observational cross-sectional and cohort studies.

To elaborate the search terms, the descriptors and synonyms were determined in the Medical Subject Headings (MeSH). Thus, the combination of the descriptors “Pregnant Woman”, “Postpartum Women”, “Breastfeeding Women”, “COVID-19”, “Food Insecurity”, “Food Security” was used with the Boolean operator AND between the terms and the OR between the synonyms of each term (Supplementary Table 1). The search was performed on September 22, 2022 by two researchers (FMA and NSM), in English, independently, without restriction of the publication period. The following bases were used Scopus (Elsevier), Medline/PubMed (via National Library of Medicine), Embase (Elsevier), Web of Science and Science Direct. It is noteworthy that in the Science Direct database, the filter “Research articles” was applied, which characterize the type of publication to be included. In addition, the authors performed a reverse search of the reference list of each included study to identify relevant studies that were not listed in the systematic search.

## Study selection criteria and data extraction

The selection of articles was performed independently by two authors (FMA and NSM) and disagreements were resolved by consensus. The results of searches in the databases were inserted into the software Rayyan for selection, and duplicates were identified and excluded. The initial selection took place after reading the titles and abstracts, and later the full texts. The review included original articles that evaluated Food Insecurity in pregnant women or mothers of children under two years of age during the COVID-19 pandemic. Publications that evaluated other physiological or age groups, reviews, study protocols, editorials and works carried out prior to the COVID-19 pandemic were not included.

The outcome evaluated was Food Insecurity, measured using psychometric scales that directly assess the food security dimension in a population, based on the perception and experience of hunger (10). Studies that used isolated questions to detect the outcome were also included. In addition, the determinants of Food Insecurity included in the inserted studies (socioeconomic and health factors) were evaluated. Furthermore, the following information was extracted from the studies: author, year of publication, geographic region, study design, sample size evaluated, objectives and main results. All data were entered into a Microsoft Office Excel data sheet.

#### Quality assessment of individual studies

The quality assessment of individual studies was assessed by two authors (FMA and NSM), independently, according to the checklist of critical assessment for cross-sectional and cohort studies, recommended by The Joanna Briggs Institute (JBI) (11).

The checklist used in the evaluation of cross-sectional studies consists of eight questions, which assess the presence of inclusion criteria, sample description, adequate exposure measure, use of objective and standardized criteria to measure the outcome, identification of confounding factors, use of measures to control confounding factors, adequate measurement of results and use of appropriate statistics (11).

The checklist for longitudinal studies is composed of 11 items that assess the homogeneity of the groups included in the cohort, whether the measurement of exposure and results was validly performed, the identification of confounding

factors, and strategies to deal with these factors. It also considers the absence of the outcome at the beginning of the study, if the results were validly and reliably measured, if the follow-up time was sufficient for the results to occur, if there were losses and if appropriate strategies were applied to deal with them (11).

The risk of bias for each study was classified according to the percentage of affirmative responses (“yes”), with:  $\geq 70\%$  considered low risk of bias, between 50 to 69% moderate and  $\leq 49\%$  high (12). The results of this evaluation were not used as criteria for inclusion or exclusion of studies in the systematic review.

### Statistical analysis

The prevalences of Food Insecurity presented in the studies were systematized in the meta-analysis. The generic inverse variance clustering method was used to combine prevalences from different studies into a pooled estimate. The prevalences were systematized and the meta-analysis was conducted in the software RStudio (IDE) version 4.0.4 with the `metaprop` function included in the `meta` package. In addition, the information was added in a graph with the function `forest` (13).

The heterogeneity between the studies was evaluated by Cochrane's Q ( $\chi^2$   $p < 0.10$ ) and quantified by the  $I^2$  statistic, in which values up to 25%, 50% and 75% are considered as low, moderate, and high heterogeneity, respectively. The established level of statistical significance is  $p > 0.05$ .

## RESULTS

The initial search resulted in 539 records. After excluding duplicates, 451 studies underwent review of titles, abstracts and full text. In the end, 10 original articles that met the inclusion criteria of this review were included, one of which was included by the reverse search (Figure 1).

The publications date from 2020 to 2022, with six cross-sectional articles (14–19) and four longitudinal articles (20–23). The studies were developed in different continents: America (14,16–19,23); Africa (14); Asia (15,21,22).

Considering the sample, the studies evaluated pregnant women (15,17,19), pregnant and postpartum women (14), and mothers of children under

two years of age (16,18,20–23). The sample number ranged from 68 (18) to 6592 women (17) (Table 1).

The instruments used to assess Food Insecurity were direct methods, based on perception scales. Five studies used shortened versions: Abrams et al.(20) adopted two questions that addressed the concern that food might be lacking and the lack of money to buy food in the last 12 months; Avalos and colleagues (17), adopted the shortened version (2-item) of the Hunger Vital Sign screener; Rosenberg et al.(18) used the shortened version (2-item) of Household Food Security Survey (HFSS); Ridberg and colleagues (19), adopted a 6-item version of food security survey developed by United States Department of Agriculture; Agampodi et al.(15) developed a validation study of a reduced scale of the Latin American and Caribbean Scale (ELCSA), which is composed of eight questions (Table 2).

The other studies used complete scales, which allow the classification of the degree of Food Insecurity. Pradeilles and colleagues (23) used the full-scale version of Food Insecurity Experience Scale (FIES). The Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS), used in three studies, is composed of nine items that assess from uncertainty regarding food availability to the experience of hunger at home in the last 30 days (14,21,22). The tool Household Food Security Scale Module, used by Escobar and collaborators (16), was previously validated for Latin pregnant and postpartum women residing in the United States, this is the single scale with questions covering dietary changes for children (Table 2).

The prevalence of Food Insecurity ranged from 11.5% (15) to 80.3% (14). Two articles presented the prevalence before the COVID-19 pandemic, and in both there was an expressive increase in the number of households in a situation of Food Insecurity (21,22). Hamadami et al. (21) observed an increase from 19.3% in Food Insecurity in 2017 to 69.4% in 2020, while Nguyen and collaborators (22) reported greater changes, from 21.0% of insecure households in 2019 to 80.0% in 2020 (Table 2).

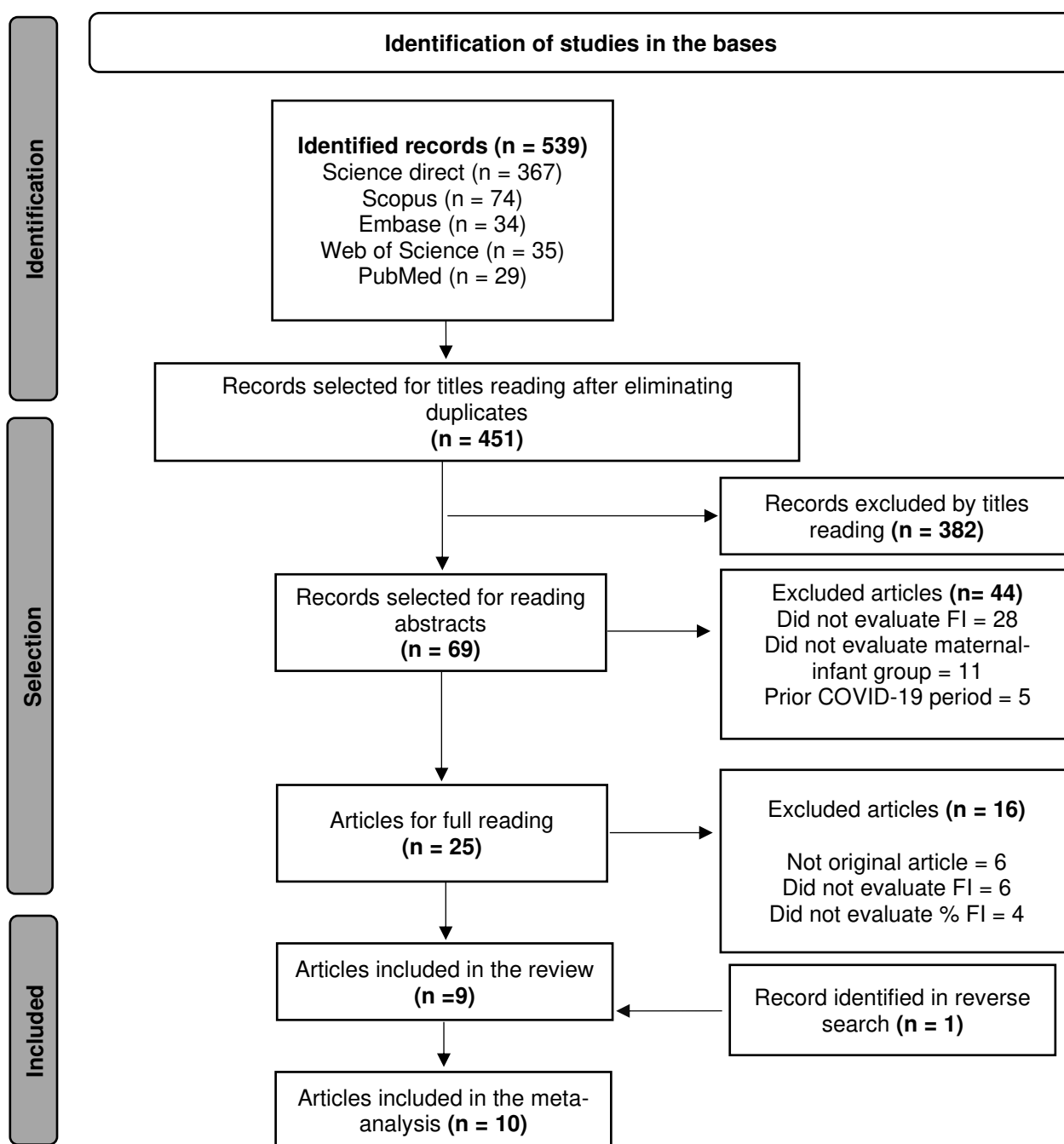
The meta-analysis considered the 10 studies of the systematic review, with a total sample of 12221 women and resulted in an overall prevalence of Food

Insecurity of 51.0% (CI: 30.0-71.0%), considering the randomized effect of the samples. In general, the studies showed high heterogeneity ( $I^2 = 100.0\%$ ), which is justified by the variation in their sample size and also by the different prevalence. In addition, different scales were used, validated for each population evaluated (Figure 2).

The main factors that were related to Food Insecurity in the studies were ethnicity (20), domain language (20), unskilled work and low maternal schooling (21,22), unemployment and low income (22), mental disorders (14,15,17,18), domestic violence (14,15), in addition to the unavailability of food in markets and lack of transport (22) (Table 2).

Figure 3 summarizes the points mentioned above, interrelating with the areas of Food Insecurity, including the uncertainty of buying food at home, deprivation of quality and quantity. In addition, it demonstrates that the greater the deprivation of food at home, the greater the damage to maternal and child health, which leads to greater health expenditures. It also indicates that the situation of Food Insecurity was aggravated during the period of the pandemic. The icons used in the construction of the figure are in the public domain (24).

In the analysis of risk of bias, all studies showed low risk (percentage of affirmative answers  $\geq 70\%$ ). For cross-sectional studies, only two did not present possible confounding factors and strategies to deal with these factors. Among the four longitudinal studies, two did not present strategies to deal with follow-up losses, and one did not identify confounding factors and strategies to deal with confounding factors. The other items of both checklists were attended (Figure 4).



**Figure 1.** Flowchart for selecting articles according to the PRISMA methodology.  
 FI: Food Insecurity.

**Table 1.** Description of included studies and sample characteristics.

<b>Authorship and year</b>	<b>Place</b>	<b>Type of study</b>	<b>Sample</b>	<b>Main characteristics of the sample</b>	<b>Main goal</b>
Abrams et al., 2020	United States	Cross-sectional	200 mothers of children < 2 years	Ethnicity: Hispanic (82.0%); Main language: Spanish (69.0%); WIC participation: 70.5% does not participate;	Assess FI during pediatric visits to federally qualified health centers during the COVID-19 pandemic.
Hamadani et al., 2020	Bangladesh	Longitudinal	2424 mothers of children < 2 years	Education: 1-8 years of study (51.3%); Maternal occupation: Unemployment (97.3%); The prevalence of poverty (per capita <US\$1.90/day) increased from 0.2% to 47.3%.	Determine the immediate impact of COVID-19 lockdown orders for women and their families in rural Bangladesh.
Abrahams et al., 2021	South Africa	Longitudinal	885 pregnant and postpartum women	Maternal occupation: Unemployment (53.6%); CMD: present in 12.4% of the sample; Maternal age: 25-35 years (54.3%).	To explore the relationship between common mental disorders, FI and experiences of domestic violence among pregnant and postpartum women attending public sector obstetric units in Cape Town during the COVID-19 pandemic.
Agampodi et al., 2021	Sri Lanka	Cross-sectional	269 pregnant women	Maternal age: 19-35 years (93.6%); Education: ≥ 6 years of study (99.2%); Ethnicity: Sinhalese (92.0%).	Validate the Latin American and Caribbean Scale (ELCSA) for pregnant women in Sri Lanka.
Escobar et al., 2021	United States	Cross-sectional	200 mothers of children < 2 years	Evaluated samples from 3 cohorts, and in this study, we only included data from the study that evaluated children under 2 years of age (Telomeres at Birth): Main language: English (56.8%); WIC participation: 41.4% participate.	To assess FI during COVID-19 using three prospective longitudinal studies of Latino families, compared to the time before the pandemic.

CMD: Common Mental Disorders; FI: Food Insecurity; WIC: Special Supplementation Nutrition Program for Women, Infants and Children.

**Table 1.** Description of included studies and sample characteristics (Continuation).

<b>Authorship and year</b>	<b>Place</b>	<b>Type of study</b>	<b>Sample</b>	<b>Main characteristics of the sample</b>	<b>Main goal</b>
Nguyen et al., 2021	India	Longitudinal	569 mothers of children < 2 years	Maternal age: mean 25.5 ( $\pm$ 3.8); Education: $\geq$ 6 years of study (86.1%); Maternal occupation: Unemployment (91.7%).	Assess changes in home FI during the pandemic and examine the interlinkages between FI with infant feeding practices and coping strategies.
Avalos et al., 2022	United States	Cross-sectional	6592 pregnant women	Maternal age: mean 31,0 ( $\pm$ 5.0); Ethnicity: White (37.0%); Health Insurance: Private (90.0%).	Evaluated whether COVID-19 pandemic-related health, healthcare and economic factors during pregnancy are associated with prenatal depression and anxiety.
Rosenberg1 et al., 2022	United States	Cross-sectional	68 mothers of neonates < 28 days	Ethnicity: Latino (52.9%); Education: $\geq$ 12 years of study (82.3%); Married or living with a partner (52.9%); Health Insurance: Public (63.6%).	Describe demographic characteristics and health-related social needs of families who accessed maternal infant care through a mobile medical clinic (MMC) during the COVID-19 pandemic.
Pradeilles et al., 2022	Peru	Longitudinal	244 mothers of children < 2 years	Maternal age: mean 30,0 ( $\pm$ 6.1); Maternal occupation: Unemployment (78.3%); Government food assistance: 59.5%	Assess the impact of the pandemic on dietary outcomes of mothers and their infants and young children (IYC) in low-income urban areas of Peru.
Ridberg et al., 2022	United States	Cross-sectional	770 pregnant women	Maternal age: 26-35 years (56.0%); Ethnicity: Latina (55.0%).	Explore the impact of an ongoing supplement for fruits and vegetables provided to pregnant people enrolled in the WIC.

CMD: Common Mental Disorders; FI: Food Insecurity; WIC: Special Supplementation Nutrition Program for Women, Infants and Children.

**Table 2.** Description of the methods used, and main results related to Food Insecurity.

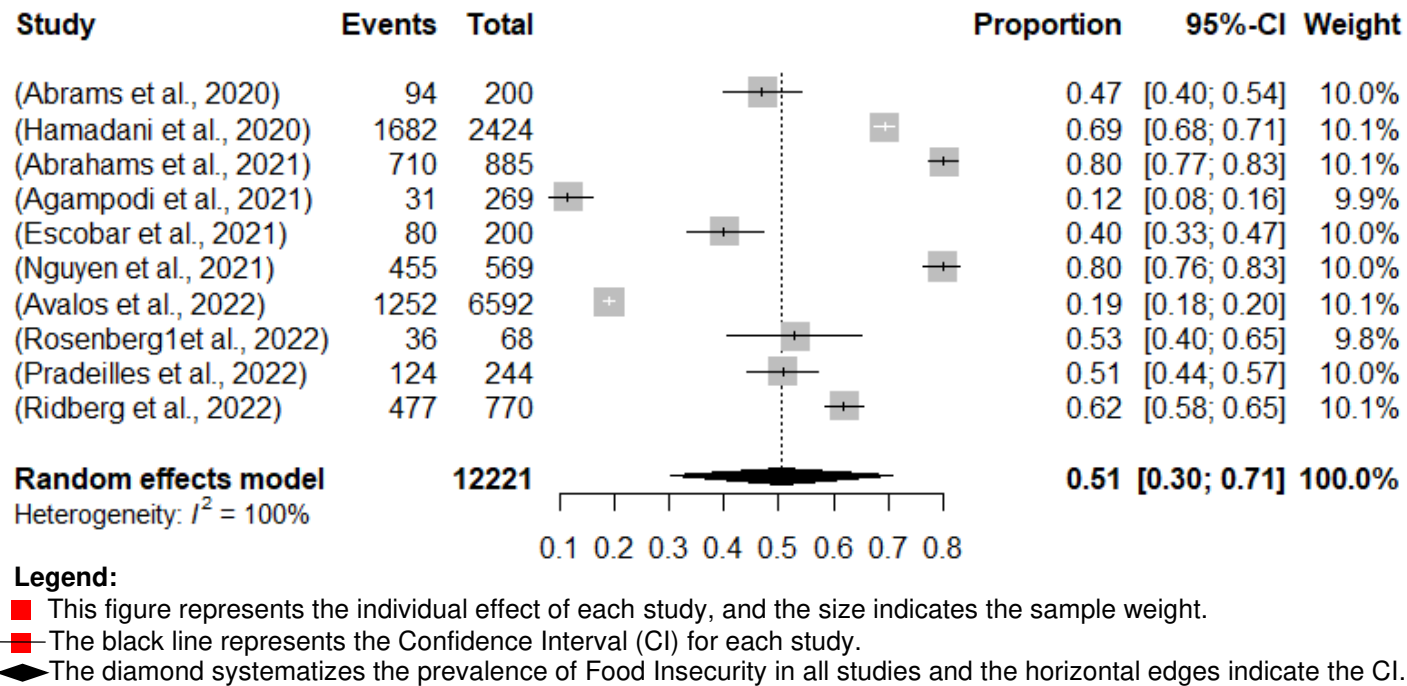
Authorship and year	Collection date	Form of Collection	Tool used to identify FI	Prevalence of FI before the COVID-19 pandemic	Prevalence of FI during the COVID-19 pandemic	Main factors related to FI
Abrams et al., 2020	april – may 2020	Interviews conducted during pediatric visits.	Screening method to identify families in FI, composed of two questions, previously validated.	NR	47,0 %	Higher prevalence of FI for Hispanics, Spanish-speaking and group participating in WIC.
Hamadani et al., 2020	may – june 2020	Questionnaires applied by telephone, during the pandemic period.	Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS).	19,3%	69,4 % LFI: 17,6% MFI: 36,5% SFI: 15,3%	Higher prevalence of FI in families with a father in unskilled work.
Abrahams et al., 2021	june – july 2020	Questionnaires applied by telephone, during the pandemic period.	Household Food Insecurity and Access Scale (HFIAS)	NR	80,3 % LFI: 9,9% MFI: 27,4% SFI: 43,0%	There was an association between FI and CMD;
Agampodi et al., 2021	february 2020	Self-administered FI questionnaire in face-to-face collection.	Latin American and Caribbean Scale for pregnant women in Sri Lanka (ELCSA-P-SL), a shortened version of eight questions.	NR	11,5%	The validated scale is feasible to efficiently screen home FI in pregnant women in Sri Lanka. The most frequent affirmative answer was the lack of food diversity. Psychological stress is associated with higher FI.
Escobar et al., 2021	may-september 2020	Questionnaires applied by telephone, during the pandemic period.	Household Food Security Scale Module, with 18 items.	NR	40,0% SAM: 13,5% LFS: 20,5% VLFS: 6,0%	Being unemployed and having less schooling were associated with higher FI. Lower prevalence of FI among families infected by COVID-19.

CMD: Common Mental Disorders; FI: Food Insecurity; SFI: Severe Food Insecurity; LFI: Light Food Insecurity; MFI: Moderate Food Insecurity; LFS: Low Food Security; NR: Not Rated; MFS: Marginal Food Security; VLFS: Very Low Food Security; WIC: Special Supplementation Nutrition Program for Women, Infants and Children.

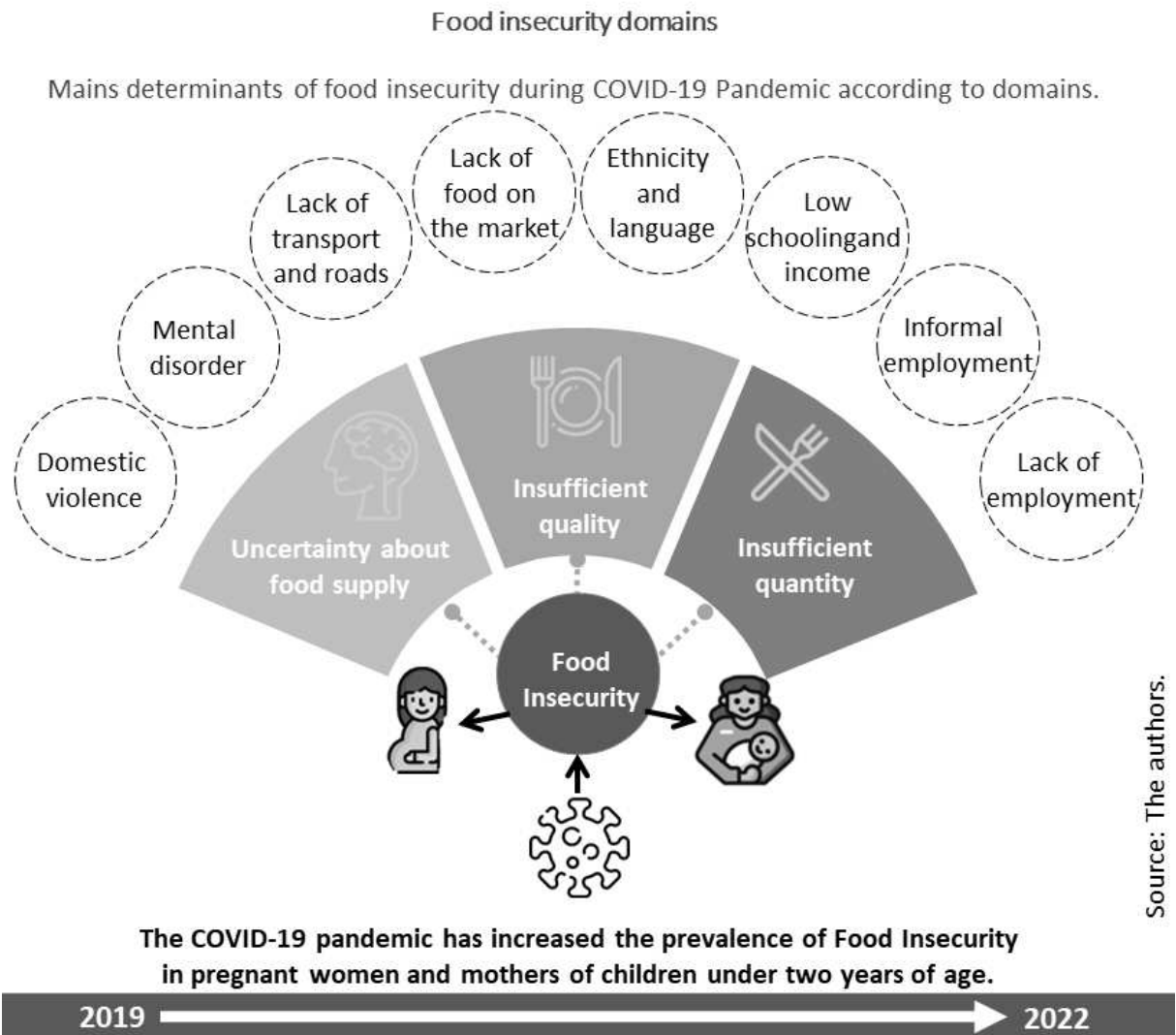
**Table 2.** Description of the methods used, and main results related to Food Insecurity (Continuation).

Authorship and year	Collection date	Form of Collection	Tool used to identify FI	Prevalence of FI before the COVID-19 pandemic	Prevalence of FI during the COVID-19 pandemic	Main factors related to FI
Nguyen et al., 2021	august 2020	Questionnaires applied by telephone, during the pandemic period.	Household Food Insecurity and Access Scale (HFIAS).	21,0%	80,0% LFI: 20,0% MFI: 30,0% SFI: 30,0%	Children in families with FI had less dietary diversity. The main factors that interfered with family food security were lack of income and unemployment, unavailability in markets and lack of transport.
Avalos et al., 2022	june – september 2020	Online self-administered questionnaire.	The validated 2-item Hunger Vital Sign screener	NR	19,0 %	Individuals with food insecurity were more likely to have higher depression severity.
Rosenberg1 et al., 2022	april 2020	Questionnaires applied by telephone.	The validated 2-item of Household Food Security Survey (HFSS)	NR	52,9 %	Health-related social needs were identified, including food insecurity, and significant anxiety related to COVID-19 transmission.
Pradeilles et al., 2022	december 2020	Questionnaires applied by telephone, during the pandemic period.	Food Insecurity Experience Scale (FIES)	NR	51.0 % LFI and MFI: 46.9% SFI: 4.1,0%	Exclusive breastfeeding prevalence was higher during the COVID-19 pandemic compared to pre-COVID-19, despite remaining suboptimal (39.0%).
Ridberg et al., 2022	september 2020 – June 2021	Online self-administered questionnaire.	United States Department of Agriculture (USDA) food security survey module (6-item)	NR	62.0%	This study was an intervention, however, for this review, baseline food insecurity was used. There was a reduction in food insecurity in both the group after receiving assistance.

CMD: Common Mental Disorders; FI: Food Insecurity; SFI: Severe Food Insecurity; LFI: Light Food Insecurity; MFI: Moderate Food Insecurity; LFS: Low Food Security; NR: Not Rated; MFS: Marginal Food Security; VLFS: Very Low Food Security; WIC: Special Supplementation Nutrition Program for Women, Infants and Children.

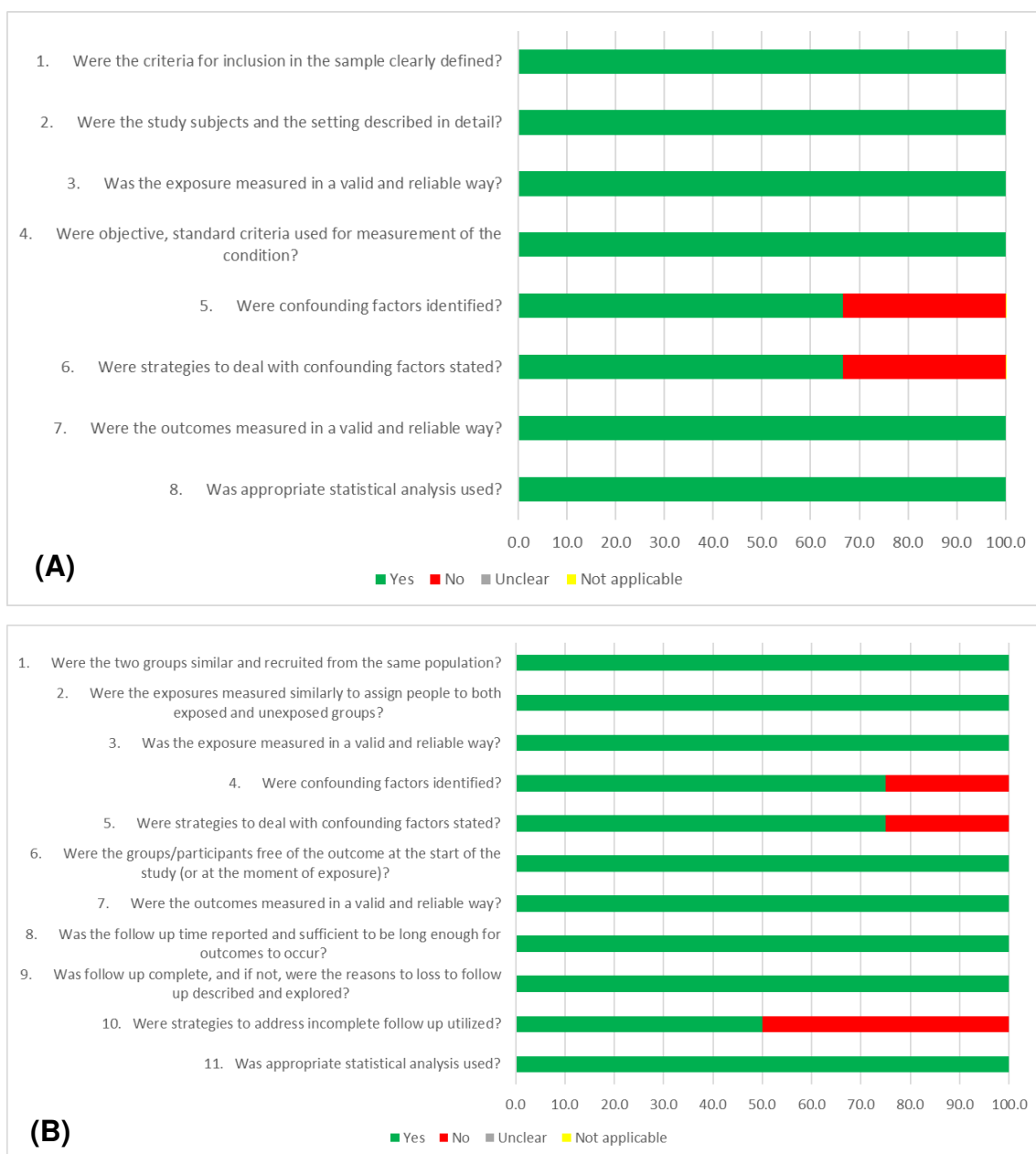


**Figure 2.** Meta-analysis of the prevalence of Food Insecurity presented in studies for pregnant women and mothers of children under two years of age.



Source: The authors.

**Figure 3.** Main factors associated with Food Insecurity presented in studies for pregnant women and mothers of children under two years of age.



**Figure 4.** Analysis of risk of bias according to the Joanna Briggs Institute (JBI) critical assessment tools for cohort (A), and cross-sectional (B) studies.

## DISCUSSION

This study presents a systematization of articles published after the beginning of the COVID-19 pandemic and shows high prevalence of Food Insecurity in the homes of pregnant women and mothers of children under two years old, portrayed by the result of the meta-analysis, with an estimated prevalence of 51, 0% (IC: 30.0% - 71.0%). Despite the high heterogeneity of the studies, we can consider this result important in relation to the global panorama of Food Insecurity in the pandemic period. In addition, the differences observed in the prevalence in each article are the result of the different contexts of social vulnerability in which the studies were carried out.

It is noteworthy that, although the articles included used tools to assess Food Insecurity, they allow making inferences about the nutritional dimension of insecurity, since they address issues related to the quality of food and its repercussions on the health of the study group.

This scenario was already expected, since the report of the United Nations Food and Agriculture Organization – FAO (3) showed that the prevalence of moderate or severe food insecurity was 10% higher among women than men in 2020, compared to the 6% difference in 2019, before the COVID-19 pandemic. Food and Nutrition Insecurity is a concern for the maternal and child group, particularly due to the damage caused by inadequate nutrition, which includes inadequate gestational weight gain that leads to low birth weight, prematurity, maternal and infant anemia, in addition to other nutritional deficiencies. After childbirth, these women are less likely to maintain Exclusive Breastfeeding (EBF), which contributes to the increase in short height, low weight for age, childhood obesity, in addition to problems that reverberate into adulthood (3).

Studies have shown that the first 1000 days, known as the “window of opportunity”, which comprises the period from conception to 24 months after birth, are fundamental in determining health in childhood, teenagerhood and adulthood (25,26). In the present systematic review, high prevalence of Food Insecurity was observed in pregnant women and mothers of children under two years of age. Therefore, there is a need for strategies to ensure adequate nutrition and provide physical and mental development since pregnancy, aimed at this period of

“window of opportunity”, aiming at reducing public spending on health and education (25–27).

The health indicators mentioned above comprise global nutrition goals for 2025 and 2030, and for 2025 the objective is to: reduce the global prevalence of low birth weight from 14.6% to 10.5%; increase the prevalence of EB from 44.0% to 50.0%; reduce short stature, low weight for age and childhood obesity from 22.0%, 6.7% and 5.7% to 15.4%, 5.0% and 5.6%, respectively (3). These goals have become a major challenge, especially after the start of the COVID-19 pandemic, which led to the closing or reduction of health services aimed at maternal and child health, which limited access to preventive, reproductive, obstetric and child healthcare (28). In addition, there was an increase in unemployment, which culminated in a reduction in family income and less access to adequate food, balanced in quantity and quality, and available to all household members (29).

Osendarp and collaborators (29) demonstrated with a theoretical model the damage that the COVID-19 pandemic will cause to low and middle-income countries, with a significant increase in malnutrition and maternal and child morbidity and mortality. Food insecurity associated with reduced assistance services could result in an additional 9.3 million underweight children and 2.6 million stunted growth children, in addition to 168,000 child deaths, 2.1 million cases of maternal and long-term anemia can lead to \$29.7 billion in lost productivity due to delayed child development and increased mortality at this stage (29).

The main proxy of Food Insecurity is the prevalence of individuals in poverty, which was exacerbated during the COVID-19 pandemic. Thus, the gross national income per capita of a country is not always related to the prevalence of insecurity, as it does not express the concentration of income and the consequent inequality existing in the population (30). The meta-analysis showed that among the 32 countries evaluated, those with greater inequality among their population had greater difficulties in responding to the economic impact caused by the COVID-19 pandemic (31).

Considering the latest data made available by the World Bank, it appears that among the countries evaluated in this review, the prevalence of poverty in the population (household income per capita <US\$1.90/day) was higher in the India (22.0%), South Africa (18.0%), Bangladesh (14.3%), and Peru (5.8%). For the United States and Sri Lanka, the prevalence was lower, 0.9% and 1.0%, respectively (6). Furthermore, only the United States are classified as a high-income country, while South Africa and Peru comprises the middle-income category and the others are low-income (India, Bangladesh, and Sri Lanka) (6).

In general, the prevalence of Food Insecurity was higher in countries with a greater prevalence of poverty, except for studies conducted in the United States, which evaluated ethnic minorities that are more exposed to Food Insecurity (16,18–20). It is emphasized that 50% of the studies were carried out in the United States, and the majority of these showed high prevalence of food insecurity, showing that inequality is a factor that influences this scenario.

Another factor related to Food Insecurity that Nochaiwong and collaborators (31) investigated is the mental health of populations and reported that during the pandemic there was an increase in the prevalence of various disorders. For the maternal and child public, the prevalence of mental disorders is even higher, since this moment is characterized by many doubts related to pregnancy and care for the child after birth, in addition to the insecurities caused by the pandemic context (32). In this sense, the social isolation resulting from the COVID-19 pandemic exacerbates this scenario, as the increase in food prices, associated with unemployment, generates greater instability related to the purchase of food, increasing the prevalence of Food and Nutrition Insecurity.

In this perspective, we can highlight the relationship between mental disorders and Food Insecurity (14,15,21). There was an increase in the prevalence of symptoms of anxiety and depression among women followed in a cohort in Bangladesh, and this parameter was related to Household Food Insecurity (21). Likewise, Abrahams et al.(14) and Agampodi et al.(15) reported a relationship between maternal psychological stress and Food Insecurity.

Another point evaluated by Hamadani et al.(21) and Abrahams et al.(14) was domestic violence suffered by women, and they observed an increase in

prevalence, in addition to the relationship with Food Insecurity. Social isolation, unemployment and the implementation of the modality of homework increased the time that partners stay at home, which concomitantly contributed to an increase in domestic violence and a reduction in family income (33,34). The two points highlighted are factors that cause insecurity and concern in women regarding the food situation at home and the ability to purchase food due to lack of stability.

Likewise, the closing of roads, the interruption of public transport and the consequent unavailability of food for sale were factors that contributed to the uncertainty about the supply of food in the households. These points also contribute to the lack of quality and diversity in the diet of families, due to interruptions in the supply of fresh and healthy food. The unavailability of food in the market and the lack of transport contribute to the reduction of food diversity and Food Insecurity (22).

The context of the pandemic highlights the ineffectiveness of food distribution systems characterized by longer supply chains and still fragmented storage, transport and services. On the other hand, short food distribution chains are resilient as they depend mainly on family labor and do not require long transport and storage, in addition to being more flexible and producing greater diversity of food (35).

Dietary diversity was also affected by the lack of income to purchase food, contributing to a worsening in the quality of diets and an increase in the consumption of low-cost sources of calories, including foods composed of simple carbohydrates and ultra-processed foods (3). Ultra-processed foods generally have a lower price, due to longer shelf life and storage, thus, the acquisition of these foods is more attractive in situations of isolation and reduced income. The studies in this review reported factors that indirectly contribute to lower family income and, consequently, to greater household Food Insecurity, which are ethnicity and maternal or head of household education (16,20). In addition, informal jobs and unemployment were reported as determinants of Food Insecurity, both increasing in the pandemic period (16,21,22).

A systematic review conducted by Yashadhana et al.(36) showed that racial discrimination increases during pandemics and disadvantaged individuals are more likely to face unemployment, mainly due to language barriers. These results are in line with what was observed in this systematic review, in which even in high-income countries, the impacts arising from pandemics strongly affect ethnic minorities, which is reflected in reduced income and access to food in quantity and quality. with a consequent increase in Food and Nutritional Insecurity.

Likewise, individuals with low education are predisposed to informal or lower-paid jobs and unemployment, and the conditions resulting from the COVID-19 pandemic only evidenced and aggravated this context (37). In their review, Estrela et al. (37) corroborated the provisions of the study developed by Escobar et al. (16) in which individuals exposed to contamination by the new coronavirus due to working conditions had a lower prevalence of Food Insecurity, which results from the presence of income and access to food. On the other hand, Goldman and collaborators (38) showed that the most socioeconomically vulnerable groups and therefore with a higher prevalence of Food Insecurity are exposed to work positions with less protection against COVID-19. Thus, this relationship must be treated with caution, since multiple factors interfere with the occurrence of Food and Nutritional Insecurity.

It is emphasized that the COVID-19 pandemic exacerbates a scenario where the maternal and child group remains vulnerable, since before the pandemic, high prevalence of food insecurity was already observed in this group. Furthermore, the determinants is similar with was observed during pandemic and included social, economic and health risk factors, food access and utilization factors (39).

As limitations, the studies included in this review used different food insecurity perception scales, or isolated questions, and some do not allow the classification of degrees of insecurity. However, the use of different scales is justified by the approach of different populations. Still, the assessment of Food Insecurity in general, without classifying its degrees, is valid since the affirmative answer to a single question on the scales already identifies the existence of Food Insecurity (40). Another limiting point is that the questionnaires were mostly

administered by telephone, as a response to the challenges in conducting research during the pandemic, and this strategy may result in the non-inclusion of the most vulnerable population, especially low-income people and residents of periphery or remote rural areas without access to telephone lines.

On the other hand, the novelty of this study is highlighted by systematizing the prevalence of Food Insecurity in the maternal and child group, with a meta-analysis that allows the compilation of data from several studies and increases the statistical power of the primary research, in addition to pointing out the factors determinants of this situation during the COVID-19 pandemic and, therefore, provides useful evidence for future decision-making.

## **CONCLUSIONS**

This study identified high prevalence of Food Insecurity in households with pregnant women and mothers of children under two years of age, mainly related to the reduction of household income and unemployment, which are closely linked to the female gender, ethnic minorities and low education, contexts exacerbated during the pandemic. of COVID-19. In addition, it brings evidence related to mental disorders and domestic violence that impose a situation of general insecurity on women, which includes Food Insecurity. Also, the blockades imposed by social isolation, such as the closing of roads, led to a reduction in the variety and amount of food available in stores, in addition to raising their prices.

Specific public policies aimed at the maternal and child population are needed to reduce the high prevalence of Food Insecurity and the consequences of this situation in this period and in later stages of life. During pandemics that impose social isolation, protecting, rebuilding, and strengthening women's rights through assistance services are crucial measures to maintain the physical and mental integrity of this group and guarantee Food and Nutrition Security. Considering that the pandemic has only exacerbated pre-existing inequalities, it is necessary to formulate long-term policies that guarantee access to better conditions of health, education, housing, and income, especially for the most vulnerable populations, ethnic minorities, and women.

## **CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

FMA and NSM: study conception and design, literature retrieval, and drafting of the manuscript. FMA: data analysis and interpretation. DLFS, ACC and DCM: critical revision, and final approval of the manuscript. SCCF and SEP: study conception, critical revision, and final approval of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## **FUNDING**

This work was carried out with the support of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES) - Financing Code 001 and the Support and Research Foundation of Minas Gerais State (FAPEMIG).

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the Graduate Program in Nutrition Science at the Federal University of Viçosa.

## **REFERENCES**

1. Poudel K, Subedi P. Impact of COVID-19 pandemic on socioeconomic and mental health aspects in Nepal. *Int J Soc Psychiatry* (2020) 66:748–755. doi: 10.1177/0020764020942247
2. Who. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46. (2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf>
3. FAO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO, editors. (2021). doi: 10.4060/cb4474en

4. Bausch DG. Precision Physical Distancing for COVID-19: An Important Tool in Unlocking the Lockdown. *Am J Trop Med Hyg* (2020) 103:22–24. doi: 10.4269/ajtmh.20-0359
5. Cardoso DF, Domingues E, Magalhães A, Simonato T, Miyajima D. PANDEMIA DE COVID-19 E FAMÍLIAS: IMPACTOS DA CRISE E DA RENDA BÁSICA EMERGENCIAL1. *Políticas Sociais Acompan e análise* (2021) 28: doi: 10.38116/bps28/notadepoliticassocial2
6. World Bank. World Bank Open Data | Data. (2021) <https://data.worldbank.org/> [Accessed October 26, 2021]
7. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratnam S, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* (2021) 9:e759–e772. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annu Intern Med* (2009) 151:264–269. doi: 10.1371/journal.pmed1000097
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* (2021) 372: doi: 10.1136/bmj.n71
10. Morais D de C, Sperandio N, Priore SE. Atualizações e debates sobre Segurança Alimentar e Nutricional. Viçosa (2020). 865 p.
11. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetec R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, et al. "Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk.," *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI (2020) doi: 10.46658/JBIMES-20-08
12. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Cien Saude Colet* (2015) 20:2441–2452. doi: 10.1590/1413-81232015208.10762014
13. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evid Based Ment Health* (2019) 22:153–160. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117
14. Abrahams Z, Boisits S, Schneider M, Prince M, Lund C. The relationship between common mental disorders (CMDs), food insecurity and domestic violence in pregnant women during the COVID-19 lockdown in Cape Town, South Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (2021)9–11. doi: 10.1007/s00127-021-02140-7
15. Agampodi TC, Hromi-Fiedler A, Agampodi SB, Amarasinghe GS, Wickramasinghe ND, Jayasinghe IU, Hettiarachchi AU, Perez-Escamilla R. A self-applied valid scale for rapid tracking of household food insecurity among

- pregnant women in Sri Lanka. *Matern Child Nutr* (2021) 17:1–7. doi: 10.1111/mcn.13165
16. Escobar M, Mendez ADC, Encinas MR, Villagomez S, Wojcicki JM. High food insecurity in Latinx families and associated COVID-19 infection in the Greater Bay Area, California. *BMC Nutr* (2021) 7:1–9. doi: 10.1186/s40795-021-00419-1
  17. Avalos LA, Nance N, Badon SE, Young-Wolff K, Ames J, Zhu Y, Hedderson MM, Ferrara A, Zerbo O, Greenberg M, et al. Associations of COVID-19-Related Health, Healthcare and Economic Factors With Prenatal Depression and Anxiety. *Int J Public Health* (2022) 67:1–10. doi: 10.3389/ijph.2022.1604433
  18. Rosenberg J, Sude L, Budge M, León-Martínez D, Fenick A, Altice FL, Sharifi M. Rapid Deployment of a Mobile Medical Clinic During the COVID-19 Pandemic: Assessment of Dyadic Maternal-Child Care. *Matern Child Health J* (2022) 26:1762–1778. doi: 10.1007/s10995-022-03483-6
  19. Ridberg RA, Levi R, Marpadga S, Akers M, Tancredi DJ, Seligman HK. Additional Fruit and Vegetable Vouchers for Pregnant WIC Clients: An Equity-Focused Strategy to Improve Food Security and Diet Quality. *Nutrients* (2022) 14:1–11. doi: 10.3390/nu14112328
  20. Abrams SA, Avalos A, Gray M, Hawthorne KM. High Level of Food Insecurity among Families with Children Seeking Routine Care at Federally Qualified Health Centers during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Pediatr X* (2020) 4:100044. doi: 10.1016/j.ympdx.2020.100044
  21. Hamadani JD, Hasan MI, Baldi AJ, Hossain SJ, Shiraji S, Bhuiyan MSA, Mehrin SF, Fisher J, Tofail F, Tipu SMMU, et al. Immediate impact of stay-at-home orders to control COVID-19 transmission on socioeconomic conditions, food insecurity, mental health, and intimate partner violence in Bangladeshi women and their families: an interrupted time series. *Lancet Glob Heal* (2020) 8:e1380–e1389. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30366-1
  22. Nguyen PH, Kachwaha S, Pant A, Tran LM, Ghosh S, Sharma PK, Shastri VD, Escobar-Alegria J, Avula R, Menon P. Impact of COVID-19 on household food insecurity and interlinkages with child feeding practices and coping strategies in Uttar Pradesh, India: A longitudinal community-based study. *BMJ Open* (2021) 11: doi: 10.1136/bmjopen-2021-048738
  23. Pradeilles R, Pareja R, Creed-Kanashiro HM, Griffiths PL, Holdsworth M, Verdezoto N, Eymard-Duvernay S, Landais E, Stanley M, Rousham EK. Diet and food insecurity among mothers, infants, and young children in Peru before and during COVID-19: A panel survey. *Matern Child Nutr* (2022) 18: doi: 10.1111/mcn.13343
  24. Flaticon. Free Vector Icons and Stickers - PNG, SVG, EPS, PSD and CSS. <https://www.flaticon.com/> [Accessed October 17, 2021]

25. Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, Woo Baidal JA, Cheng ER, Taveras EM. Interventions for Childhood Obesity in the First 1,000 Days A Systematic Review. *Am J Prev Med* (2016) 50:780–789. doi: 10.1016/J.AMEPRE.2015.11.010
26. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days.” *J Pediatr* (2016) 175:16–21. doi: 10.1016/J.JPEDI.2016.05.013
27. Boateng GO, Balogun MR, Dada FO, Armah FA. Household energy insecurity: dimensions and consequences for women, infants and children in low- and middle-income countries. *Soc Sci Med* (2020) 258:113068. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113068
28. Connor J, Madhavan S, Mokashi M, Amanuel H, Johnson NR, Pace LE, Bartz D. Health risks and outcomes that disproportionately affect women during the Covid-19 pandemic: A review. *Soc Sci Med* (2020) 266:113364. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113364
29. Osendarp S, Akuoku JK, Black RE, Headey D, Ruel M, Scott N, Shekar M, Walker N, Flory A, Haddad L, et al. The COVID-19 crisis will exacerbate maternal and child undernutrition and child mortality in low- and middle-income countries. *Nat Food* (2021) 2:476–484. doi: 10.1038/s43016-021-00319-4
30. Berry EM. Food Insecurity, Social Inequity, and Sustainability. *World Rev Nutr Diet* (2020) 121:95–104. doi: 10.1159/000507489
31. Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K, Hutton B, Awiphan R, Phosuya C, Ruanta Y, Wongpakaran N, Wongpakaran T. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* (2021) 11:10173. doi: 10.1038/s41598-021-89700-8
32. Schrey-Petersen S, Tauscher A, Dathan-Stumpf A, Stepan H. Diseases and complications of the puerperium. *Dtsch Arzteblatt Online* (2021) doi: 10.3238/arztebl.m2021.0168
33. Mazza M, Marano G, Lai C, Janiri L, Sani G. Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Res* (2020) 289:113046. doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2020.113046
34. Silva AF da, Estrela FM, Soares CFS e, Magalhães JRF de, Lima NS, Morais AC, Gomes NP, Lima VL de A. Marital violence precipitating/intensifying elements during the Covid-19 pandemic. *Cien Saude Colet* (2020) 25:3475–3480. doi: 10.1590/1413-81232020259.16132020
35. IFPRI. 2021 Global food policy report: Transforming food systems after COVID-19. Washington, DC (2021). doi: 10.2499/9780896293991
36. Yashadhana A, Derbas A, Biles J, Grant J. Pandemic-related racial discrimination and its health impact among non-Indigenous racially minoritized

peoples in high-income contexts: a systematic review. *Health Promot Int* (2021) doi: 10.1093/heapro/daab144

37. Estrela FM, Soares CFS e, Cruz MA da, Silva AF da, Santos JRL, Moreira TM de O, Lima AB, Silva MG. Pandemia da Covid 19: refletindo as vulnerabilidades a luz do gênero, raça e classe. *Cien Saude Colet* (2020) 25:3431–3436. doi: 10.1590/1413-81232020259.14052020

38. Goldman N, Pebley AR, Lee K, Andrasfay T, Pratt B. Racial and ethnic differentials in COVID-19-related job exposures by occupational standing in the US. *PLoS One* (2021) 16:e0256085. doi: 10.1371/journal.pone.0256085

39. Bastian A, Parks C, Yaroch A, McKay FH, Stern K, van der Pligt P, McNaughton SA, Lindberg R. Factors Associated with Food Insecurity among Pregnant Women and Caregivers of Children Aged 0–6 Years: A Scoping Review. *Nutrients* (2022) 14:2407. doi: 10.3390/nu14122407

40. Sperandio N, Morais D de C, Priore SE. Escalas de percepção da insegurança alimentar validadas: a experiência dos países da América Latina e Caribe. *Cien Saude Colet* (2018) 23:449–462. doi: 10.1590/1413-81232018232.08562016



## Referências

ABU-FARHA, Mohamed et al. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, 1 dez. 2020.

ALBERTON, Marcos; ROSA, Vanessa Martins; ISER, Betine Pinto Moehlecke. Prevalence and temporal trend of prematurity in Brazil before and during the COVID-19 pandemic: a historical time series analysis, 2011-2021. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 2, 2023.

ALLOTEY, John et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **BMJ**, p. m3320, 1 set. 2020.

ARAÚJO, Fabrícia Ferreira de. **Uma Abordagem Computacional de Predição de Desempenho Acadêmico de Estudantes em Cursos Online de Programação**. 2019. 1–146 f. Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2019.

BAERGEN, Rebecca N; HELLER, Debra S. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. **Pediatric and Developmental Pathology**, v. 23, n. 3, p. 177–180, 12 jun. 2020.

BALOCH, Saira et al. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 250, n. 4, p. 271–278, 2020.

BARRON, Emma et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 813–822, 1 out. 2020.

BAUD, David et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. **JAMA**, v. 323, n. 21, p. 2198, 2 jun. 2020.

BLAKE-LAMB, Tiffany L. et al. Interventions for Childhood Obesity in the First 1,000 Days A Systematic Review. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 50, n. 6, p. 780–789, 1 jun. 2016.

BOEHMKE, Bradley; GREENWELL, Brandon. **Hands-On Machine Learning with R**. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2020.

BOTTINO, Francesca et al. COVID Mortality Prediction with Machine Learning Methods: A Systematic Review and Critical Appraisal. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 9, p. 893, 7 set. 2021.

BRASIL. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília : Ministério da Saúde. , 2012.

BRASIL. **Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a Covid-19**. Ministério da Saúde. Brasília: [s.n.], 2021.

- BULUT, Okan; DESJARDINS, Christopher. **Exploring, Visualizing, and Modeling Big Data with R**. [S.l.: s.n.], 2019.
- CDC. **Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020**. Centers for Disease Control and Prevention. [S.l.]: MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 27 mar. 2020.
- CEVIK, M.; BAMFORD, C. G.G.; HO, A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 842–847, 2020.
- CHAWANPAIBOON, Saifon et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37–e46, jan. 2019.
- CHENG, Sixiang et al. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 12, p. e24971, 2021.
- CHISINI, Luiz Alexandre et al. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazilian National Health System. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2021000100201&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2021000100201&tlng=en)>.
- CONNOR, Jade et al. Health risks and outcomes that disproportionately affect women during the Covid-19 pandemic: A review. **Social Science & Medicine**, v. 266, p. 113364, dez. 2020.
- CUSICK, Sarah E.; GEORGIEFF, Michael K. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days”. **The Journal of Pediatrics**, v. 175, p. 16–21, 1 ago. 2016.
- DESSIE, Zelalem G.; ZEWOTIR, Temesgen. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2021.
- DIAO, Bo et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 4 dez. 2021.
- DUNN, E J; GRANT, P J. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. **Current molecular medicine**, v. 5, n. 3, p. 323–332, 30 abr. 2005.
- FACELI, K et al. **Inteligência artificial: Uma abordagem de aprendizado de máquina**. Rio de Janeiro: LTC, 2011.

FENG, Gao et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. **Diabetes care**, v. 43, n. 7, p. E72–E74, 1 jul. 2020.

FERNÁNDEZ VILLALOBOS, Nathalie Verónica et al. Effect modification of the association between comorbidities and severe course of COVID-19 disease by age of study participants: a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1–15, 2021.

FIOLET, Thibault et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. n. January, 2021.

FREIRE, Daniela Lopes et al. Machine Learning Applied in SARS-CoV-2 COVID 19 Screening Using Clinical Analysis Parameters. **IEEE Latin America Transactions**, v. 100, n. 1e, p. 978–985, 2021.

GUO, Weina et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 36, n. 7, 1 out. 2020.

HAMMAD, Wafaa Ali Belail et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 infection (COVID-19) in pregnancy – An overview. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 263, n. January, p. 106–116, 2020.

HERNÁNDEZ-GALDAMEZ, Diego Rolando et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. **Archives of medical research**, v. 51, n. 7, p. 683–689, 1 out. 2020.

HOLMAN, Naomi et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 823–833, 1 out. 2020.

IKEMURA, Kenji et al. Using automated machine learning to predict the mortality of patients with COVID-19: Prediction model development study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 23, n. 2, 2021.

IMIG, John D; RYAN, Michael J. Immune and inflammatory role in renal disease. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 2, p. 957–976, 2013.

KO, Jean Y et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. Supplement\_1, p. S24–S31, 15 jul. 2021.

LI, Maochen et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 146, 3 maio 2022.

- LIU, Jiaye et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1320–1323, 2020.
- LOCQUET, Médéa et al. A systematic review of prediction models to diagnose COVID-19 in adults admitted to healthcare centers. **Archives of Public Health**, v. 79, n. 1, p. 105, 18 dez. 2021.
- LUNA-MUSCHI, Alessandra et al. CARACTERIZAÇÃO DA INFECTIVIDADE DA VARIANTE ÔMICRON E PREDITORES DE POSITIVIDADE DE CULTURA VIRAL EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE COM COVID-19 LEVE. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102450, set. 2022.
- MATHAD, Jyoti; GUPTA, Amita. Pulmonary Infections in Pregnancy. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 38, n. 02, p. 174–184, 22 abr. 2017.
- MATHIEU, Edouard et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). **Our World in Data**, v. 5, n. 7, p. 947–953, 5 mar. 2021.
- MOHAMED, Kawthar et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. **Journal of Medical Virology**, n. November, 2021.
- NANA, Melanie; NELSON-PIERCY, Catherine. COVID-19 in pregnancy. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 5, p. e446–e450, 10 set. 2021.
- NANDY, Kunal et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 14, n. 5, p. 1017–1025, 2020.
- NG, Wern Hann et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: A systematic review and meta-analysis. **mBio**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2021.
- NIH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health**. [S.l.: s.n.], 2023. Disponível em: <<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov>>. Acesso em: 9 out. 2023.
- NIQUINI, Roberta Pereira et al. Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. **Cadernos de Saude Publica**, v. 36, n. 7, p. 1–12, 2020.
- OSENDARP, Saskia et al. The COVID-19 crisis will exacerbate maternal and child undernutrition and child mortality in low- and middle-income countries. **Nature Food**, v. 2, n. 7, p. 476–484, 19 jul. 2021.
- PAYEDIMARRI, Anil Babu et al. Prediction Models for Public Health Containment Measures on COVID-19 Using Artificial Intelligence and Machine Learning: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 9, p. 4499, 23 abr. 2021.

PLATTO, Sara et al. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 538, p. 14–23, jan. 2021.

RODRIGUES, Carina et al. Pregnancy and Breastfeeding During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Published Pregnancy Cases. **Frontiers in Public Health**, v. 8, n. December 2019, p. 1–13, 2020.

SHAO, Mengjiao et al. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. **Pharmacological Research**, v. 161, nov. 2020.

SILVA, Lara Livia Santos et al. Social distancing measures in the fight against covid-19 in brazil: Description and epidemiological analysis by state. **Cadernos de Saude Publica**, v. 36, n. 9, p. 1–15, 2020.

SIMONNET, Arthur et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 28, n. 7, p. 1195–1199, 1 jul. 2020.

SINGH, Awadhesh K. et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1915–1924, 2020.

SINGH, Manoj Kumar et al. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? **Computers in Biology and Medicine**, v. 130, n. October 2020, p. 104219, 2021.

SOEROTO, Arto Yuwono et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 14, n. 6, p. 1897–1904, 1 nov. 2020.

SOUZA, Fernanda Sumika Hojo et al. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3 March, 2021.

SSENTONGO, Paddy et al. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8 August, p. 1–16, 2020.

TURAN, Ozlem et al. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 151, n. 1, p. 7–16, 30 out. 2020.

WHO. Breastfeeding and COVID-19. **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine**, v. 204, n. 9, p. e140–e141, 2020a.

WHO. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46. World Health Organization**. [S.l.: s.n.], 2020b.

WHO. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51**.

Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)>. Acesso em: 29 dez. 2021c.

WHO. **Listings of WHO's response to COVID-19**. Disponível em:

<<https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>>. Acesso em: 25 out. 2021d.

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em:

<<https://covid19.who.int/>>.

ZAMBRANO, Laura D. 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. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 44, p. 1641–1647, 6 nov. 2020.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, realizado a partir da análise de dados secundários. O conjunto de dados consiste nas notificações do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe), atualizadas semanalmente e disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Ministério da Saúde.

O SIVEP Gripe contém as notificações de casos de hospitalizações e óbitos decorrentes de síndromes gripais para todos os grupos etários. Deste modo, os dados de interesse para essa pesquisa foram selecionados e consistem nas notificações de SRAG por SARS-CoV-2.

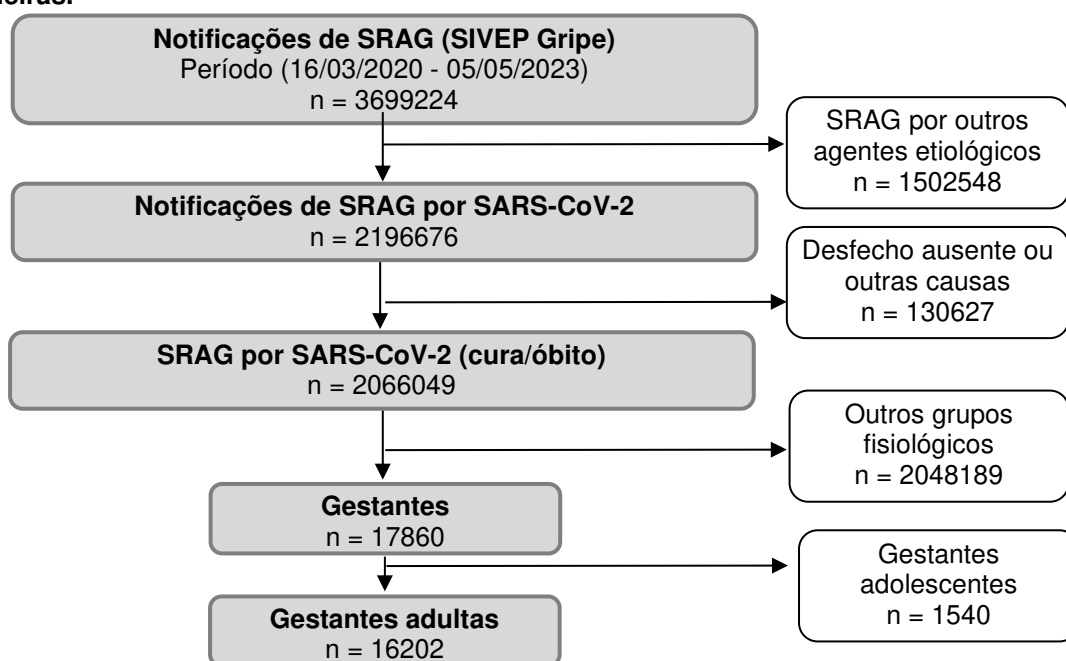
### 5.2 Descrição da amostra

O conjunto de dados das gestantes foi selecionado conforme o fluxograma representado na Figura 1. Foram incluídos os registros de hospitalizações a partir da data de internação da primeira gestante no Brasil (16/03/2020) até a

data da declaração pela Organização Mundial da Saúde (OMS) do fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19 (05/05/2023), compreendendo os três anos da pandemia. O tratamento inicial do banco passou pela etapa de checagem das informações, em que as inconsistências relacionadas as codificações das categorias das variáveis foram descartadas. Deste modo, foram excluídos os casos em que o valor apresentado no banco de dados não correspondeu a nenhuma classificação pré-definida na ficha de notificação (Anexo A), de acordo com as codificações do dicionário de variáveis.

Foram identificadas 3699224 notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave e após a exclusão dos casos de SRAG por outros agentes etiológicos (H1N1, H1N2, SARS-CoV-1, dentre outros), restaram 2196676 notificações. Ainda, foram filtrados apenas os casos com o desfecho de cura ou óbito por COVID-29 (n = 2066049), sendo excluídos casos inconclusivos. Por fim, foram selecionados os casos para gestantes adultas (> 20 anos), com exclusão das adolescentes, devido às diferenças na classificação do estado nutricional e de doenças, totalizando uma amostra de 16.202 de gestantes hospitalizadas com SRAG causada pelo SARS-CoV-2.

**Figura 1. Fluxograma de seleção da amostra de casos de hospitalizações por Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2 notificados no SIVEP Gripe para gestantes brasileiras.**



SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica); n (Tamanho amostral).

### 5.3 Variáveis do estudo

#### Variável dependente

As variáveis analisadas são geradas a partir da ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizados e disponibilizadas após tratamento, que envolve a anonimização dos indivíduos.

A variável dependente investigada neste estudo foi o desfecho dos casos de hospitalizações por COVID-19, classificada em cura ou óbito.

#### Variáveis independentes

As variáveis independentes consideradas nas análises foram a idade, etnia, escolaridade, trimestre gestacional e município de residência. Relacionado às enfermidades prévias, foram consideradas a presença de doença cardiovascular, hematológica, hepática, neurológica, renal, asma, diabetes mellitus, pneumopatia crônica, imunodeficiência e obesidade (Quadro 1). No momento da internação, todas as informações foram colhidas pelos profissionais de saúde conforme histórico médico e relato das pacientes ou do acompanhante, na impossibilidade de comunicação. As informações sobre a idade gestacional e estado nutricional foram coletadas no cartão da gestante. Ressalta-se que a caderneta da gestante classifica o estado nutricional atual de acordo com Atalah e colaboradores (1997), que avalia o IMC atual segundo a idade gestacional (ATALAH *et al.*, 1997).

Ainda, a imunização contra COVID-19 foi utilizada nas análises classificada em quatro categorias: ausência de imunização; uma dose do imunizante, duas doses e 3 ou mais doses. Além disso, para a análise de associação, a variável foi dicotomizada em ausência do imunizante e 1 dose ou mais.

Além das variáveis supracitadas, foram analisados indicadores socioeconômicos dos municípios de residência das mulheres que compõem a amostra do estudo, especificamente o índice GINI, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) no ano de 2021, que contempla três dimensões: longevidade, avaliado pela expectativa de vida no município; educação, representando o nível de escolaridade da população adulta; renda, obtido a partir do indicador renda *per capita*. Para análise descritiva, o IDHM foi classificado de

acordo com o ponto de corte proposto pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (BRASIL et al., 2021; BRASIL et., al, 2010). O índice foi categorizado como muito alto ( $> 0,80$ ), alto ( $>0,70 \leq 0,80$ ), médio ( $>0,55 \leq 0,70$ ) e baixo ( $\leq 0,55$ ) (BRASIL et al., 2021).

**Quadro 1. Variáveis analisadas consideradas preditoras para o óbito entre casos de hospitalizações confirmadas de SG por SARS-CoV-2 notificados pelo SIVEP Gripe para o Brasil.**

Variável	Campo da ficha de notificação	Classificação da variável
<b>Idade</b>	Determinada a partir da data de nascimento ou informada em anos pelo paciente	Variável contínua
<b>Etnia</b>	Etnia declarada pelo paciente	Branca; Preta; Amarela; Parda; Indígena
<b>Escolaridade</b>	Escolaridade do materna	Sem escolaridade/ Analfabeto; Fundamental (1ª a 9ª série); Médio (1º ao 3º ano); Superior
<b>Trimestre gestacional</b>	Idade gestacional da paciente	1º Trimestre; 2º Trimestre; 3º Trimestre
<b>Doença cardiovascular</b>	Paciente possui Doença Cardiovascular Crônica?	Sim/Não
<b>Doença hematológica</b>	Paciente possui Doença Hematológica Crônica?	Sim/Não
<b>Síndrome de Down</b>	Paciente possui Síndrome de Down?	Sim/Não
<b>Doença hepática</b>	Paciente possui Doença Hepática Crônica?	Sim/Não
<b>Asma</b>	Paciente possui Asma?	Sim/Não
<b>Diabetes mellitus</b>	Paciente possui Diabetes mellitus?	Sim/Não
<b>Doença neurológica</b>	Paciente possui Doença Neurológica?	Sim/Não
<b>Pneumopatia crônica</b>	Paciente possui outra pneumopatia crônica?	Sim/Não
<b>Imunodeficiência</b>	Paciente possui Imunodeficiência ou Imunodepressão?	Sim/Não
<b>Doença renal</b>	Paciente possui Doença Renal Crônica?	Sim/Não
<b>Obesidade</b>	Classificação segundo IG	Sim/Não

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica); IMC (Índice de Massa Corporal); IG (Idade Gestacional).

Ainda foram avaliados fatores relacionados à saúde materno infantil, dos municípios, segundo dados disponibilizados no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) no período de 2020 a 2023. Foram determinadas as seguintes taxas segundo os nascimentos no período: de nascimentos à termo (%), que consiste na proporção no número de nascimentos com idade gestacional adequada ( $\geq 37$  e  $< 42$  semanas); de pré-natal adequado (%), iniciado até a 13ª semana de gestação e com no mínimo 6 consultas; da adequação do número de consultas (%) pré-natal ( $\geq 6$  consultas); dos óbitos neonatais (‰) ( $< 27$  dias de vida). A taxa municipal de óbito neonatal foi dicotomizada de acordo com um dos indicadores do objetivo 3

dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), que é de reduzir a mortalidade nesse grupo para pelo menos 12 por 1.000 nascidos vivos até 2030 para verificação da prevalência de municípios acima desse número (SÁ; BENEVIDES, 2019).

Outro indicador avaliado foi o Índice de Desigualdades Sociais para Covid-19 (IDS COVID-19), que é determinado a partir de três dimensões domínios: Socioeconômico, representado pelo Índice Brasileiro de Privação (IBP), composto por indicadores de renda, escolaridade e condições de habitação); Sociodemográfico, que combina o percentual da população residente em domicílios com densidade domiciliar maior que dois habitantes, o percentual de idosos em situação de pobreza e de pessoas pretas, pardas e indígenas; Dificuldade de acesso aos serviços de saúde, que inclui a taxa de leitos por UTI e respiradores, por 100 mil habitantes, considerando a distância entre os municípios da macrorregião de saúde e a população de cada município. O IDS COVID-19 é representado em quintis e variam de muito baixa desigualdade social em saúde (quartil 1) para a situação de muito alta desigualdade social em saúde (quartil 5) (GRIMBERG *et al.*, 2022)

#### **5.4 Análises estatísticas**

##### Análises descritivas e de associações

As análises foram conduzidas no software R versão 4.0.5 utilizando o *RStudio* IDE (R CORE TEAM, 2021). Após o *download*, o banco foi importado e os casos de COVID-19 foram selecionados, bem como os indivíduos e variáveis de interesse.

A estatística descritiva foi realizada por meio da frequência absoluta e relativa, para descrever as principais variáveis do estudo de acordo com o desfecho da doença (cura/óbito). A relação entre os fatores de risco e do desfecho foi avaliada pelo teste Qui-quadrado ( $p < 0,05$ ). Além disso, variáveis contínuas foram descritas de acordo com sua distribuição, as paramétricas em média e desvio padrão e as não paramétricas em mediana e percentis (P25 – P75). A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-*

*Smirnov*, sendo adotado  $p \geq 0,05$  para aceitação da hipótese nula (*MISHRA et al.*, 2019).

A regressão de Poisson binária foi utilizada para determinar as variáveis de interesse para o modelo múltiplo. Para tanto, a existência de associação entre o desfecho dos casos de SRAG pelo SARS-CoV-2 com cada variável considerada fator de risco foi testada. O Risco Relativo e os intervalos de confiança de 95% foram determinados e as variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  na análise bivariada foram incluídas na regressão múltipla.

Na regressão múltipla, a cada etapa, as variáveis que não alteraram os intervalos de confiança de modo significativo ( $p < 0,05$ ), foram descartadas até a obtenção de um modelo final, pelo método *backward*. Além disso, o critério de Informação de Akaike (AIC) foi adotado para a escolha do melhor modelo, assim, após a retirada de uma variável, um menor valor de AIC, comparado ao modelo anterior, revela que o novo modelo apresentava melhor ajuste, o contrário, indicava a reinserção da última variável excluída.

### Regressão *joinpoint*

Para examinar as tendências da letalidade pela COVID-19 nas gestantes (percentual de óbitos entre gestantes hospitalizadas), foi utilizado o modelo de regressão *joinpoint*. A modificação temporal foi determinada pelo Percentual de Mudança Mensal (MPC) na letalidade no período entre março de 2020 e maio de 2023. O teste de Permutação de Monte Carlo foi usado para determinar a localização dos *joinpoints*, quando a mudança na tendência foi significativa ( $p < 0,05$ ). A tendência na taxa bruta de óbito foi plotada em um gráfico segundo períodos de modificação. A análise temporal foi realizada utilizando o software *Joinpoint Regression*, versão 4.9.1.0 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022).

### Machine Learning

As análises de ML foram realizadas com uso da classificação supervisionada para os modelos preditivos, a partir dos indicadores de saúde materno infantil e socioeconômicos dos municípios no modo contínuo (IDHM, IDS COVID-19 e mortalidade neonatal). Ademais, foram incluídas as variáveis

categóricas consideradas fatores de risco para o óbito, nomeadamente a ausência de imunização, presença de comorbidades (obesidade, diabetes mellitus, cardiopatia), menor escolaridade, etnia (preta/parda), trimestre gestacional e idade em anos.

Foram testados cinco algoritmos baseados em árvore de decisão: CART; C5.0; Bagging; Random Forest; Boosting (MAX KUHN, 2020). Ainda, foram construídos modelos baseados no hiperplano e vizinhos próximos, o Support Vector Machine (SVM) com três kernels (linear, polynomial e radial) e o k-nearest neighbors (KNN), respectivamente (Quadro 2). O conjunto de dados para o treino e teste foi constituído por 70% e 30% da amostra, respectivamente. Para cada modelo, a reamostragem e comparação dos modelos foi realizada por validação cruzada e cada algoritmo foi aplicado 300 vezes, com ajuste dos hiperparâmetros com k-fold = 10 e 3 repetições.

**Quadro 2. Algoritmos utilizados na análise de classificação supervisionada e principais propriedades.**

<b>Denominação</b>	<b>Principais propriedades</b>
<i>CART</i>	O algoritmo CART ( <i>Classification And Regression Tree</i> ) é baseado nas árvores de decisões, sendo o mais simples desta classe.
C5.0	O algoritmo C5.0 de Quinlan pode assumir a forma de uma árvore de decisão completa ou uma coleção de regras que determinam a melhor divisão dos dados, em cada nó da árvore, em classes mais semelhantes.
<i>Bagging</i>	Utiliza uma técnica chamada <i>bootstrap</i> que é uma amostragem com reposição, que faz com que algumas amostras (indivíduos da amostra) sejam selecionadas mais de uma vez e outras não sejam selecionadas. Isso permite gerar variabilidade mesmo amostrando o mesmo conjunto de dados.
<i>Random Forest</i>	O <i>Random Forest</i> é uma evolução do <i>bagging</i> , que aleatoriza também a escolha das variáveis durante a construção das árvores, amostrando um subconjunto delas.
<i>Boosting</i>	O algoritmo <i>boosting</i> é semelhante ao <i>random forest</i> , no entanto, utiliza árvores pequenas ( <i>stump</i> ) que tendem a ter altos bias (viés) enquanto o <i>random forest</i> usa árvores bem desenvolvidas que tem alta variância.
SVM Linear	Utiliza o Kernel linear nas suas predições e é o mais simples dessa classe, pois separa as observações com linhas retas no hiperplano.
SVM polinomial	É utilizado quando o limite de separação no hiperplano não é linear.
SVM Radial	Plano de separação não linear entre os dados, semelhante ao anterior, com mais flexibilidade.
KNN	Baseia as suas predições nos vizinhos próximos.

CART (Classification And Regression Tree); SVM (Support Vector Machine); KNN (k-nearest neighbors).

Considerando que alguns algoritmos não toleram valores ausentes e que alguns métodos de imputação podem inserir vieses no banco de dados, sobretudo para variáveis categóricas, os casos com dados ausentes foram

excluídos para essa análise (MATT DOWLE; ARUN SRINIVASAN, 2021). Além disso, após testes para treinamento do banco de dados, foi observado a ocorrência de *underfitting*, com baixo desempenho dos modelos devido à menor prevalência de óbito, o que resultou em uma superestimação da prevalência de recuperação/cura. Deste modo, para melhor ajuste, todos os casos de óbitos e uma amostra de mesmo número de cura foi selecionado aleatoriamente para representar a ocorrência de óbito e cura de forma igualmente proporcional.

Para todos os modelos supracitados, foram extraídas as métricas de desempenho obtidas nos conjuntos de dados, teste e treino. A comparação para determinar qual modelo se ajustou melhor aos dados foi feita a partir dos valores de acurácia no conjunto de dados de teste. Ainda, foram apresentados neste trabalho os valores do Coeficiente de Concordância de Kappa, de sensibilidade e especificidade dos modelos. Para o modelo com maior acurácia, foram extraídas as variáveis de importância. Essa medida varia de 0% a 100%, em que a importância relativa é calculada pela divisão da pontuação da importância de cada variável pelo maior escore de importância das variáveis multiplicado por 100%.

### Análise espacial

A espacialização da letalidade da infecção causada pelo SARS-CoV-2 em gestantes hospitalizadas foi efetuada para o território nacional, com desagregação por município. O preenchimento do fundo dos mapas foi efetuada com os indicadores IDHM e IDS COVID-19, com maior tonalidade da cor para os locais com maior valor das variáveis. Foram plotadas a mortalidade materna por COVID-19 por 100.000 nascidos vivos, para todas as capitais dos estados e para as 4 cidades com maior população de cada estado, exceto aquelas com ausência de dados sobre óbitos por COVID-19 no banco de dados avaliado.

### 5.5 Aspectos éticos

Os dados avaliados são públicos, fornecidos pelo SIVEP Gripe e estão disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset>), do Ministério da

Saúde. Portanto, dispensa a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), de acordo com o artigo 1º, parágrafo único da Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde, segundo os termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que isenta pesquisas que utilizam dados públicos do registro e aprovação no CEP (Anexo B) (BRASIL, 2011).

Os resultados observados após as análises dos dados foram utilizados para escrita de artigos científicos que objetivam impulsionar e fortalecer a rede de conhecimentos sobre a doença. Além disso, os principais achados serão utilizados para elaboração de um vídeo de curta duração no formato *Pitch*, com linguagem simples e acessível para popularização da ciência. O vídeo será enviado aos Conselhos e Secretarias Estaduais de Saúde, assim como para à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais que concedeu a bolsa de doutorado para conhecimento e divulgação em mídias sociais.

## Referências

ATALAH, Samur eduardo et al. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. **Revista medica de Chile**, v. 125, n. 12, p. 1429–1436, 1997.

BRASIL et al. **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. FJP**. [S.l: s.n.], 2021

BRASIL. **LEI Nº 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011**. Brasil: Lei., 18 nov. 2011

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DATASUS: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **Índice de Gini da renda domiciliar per capita segundo Município. Ministério da Saúde**. Brasília: [s.n.], 2010

GRIMBERG, Aline et al. **Guia sobre o Índice de Desigualdades Sociais para Covid-19 IDS-COVID-19**. Salvador: [s.n.], 2022.

MATT DOWLE; ARUN SRINIVASAN. data.table: Extension of “data.frame” [R package data.table version 1.14.0]. 21 fev. 2021.

MISHRA, Prabhaker et al. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 22, n. 1, p. 67, 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Joinpoint Regression Program**. [S.l.]: Surveillance Research Program., 2022

R CORE TEAM. **R: The R Project for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing. Austria: [s.n.], 2021

SÁ, Edvaldo Batista de; BENEVIDES, Rodrigo Pucci de Sá. **Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades: O que mostra o retrato do Brasil?** Disponível em: <[https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190829\\_cader nos\\_ODS\\_objetivo\\_3.pdf](https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190829_cader nos_ODS_objetivo_3.pdf)>. Acesso em: 11 fev. 2024.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Artigo original 1

#### **Comorbidades e fatores sociodemográficos como determinantes do desfecho da COVID-19 entre gestantes brasileiras hospitalizadas**

Francilene Maria Azevedo\*<sup>1</sup>, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro<sup>1</sup>, Silvia Eloiza Priore<sup>1</sup>, Jackson Martins Rodrigues<sup>2</sup>, Sylvia do Carmo Castro Franceschini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil;

<sup>2</sup> Departamento de Engenharia Agrícola, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil.

\* **Autor correspondente:** francilene.azevedo@ufv.br

#### **Resumo**

**Introdução:** A infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gestação causa complicações na saúde materna e fatores sociodemográficos podem elevar o risco de gestantes apresentarem a forma grave da doença, bem como o óbito.

**Objetivo:** Investigar a relação entre as comorbidades e fatores sociodemográficos com o desfecho (óbito/cura) da COVID-19 entre gestantes brasileiras hospitalizadas. **Metodologia:** Estudo longitudinal, realizado a partir de dados secundários do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe). Foram avaliados todos os casos de hospitalizações de gestantes adultas, decorrentes da síndrome respiratória causada pelo novo coronavírus no período da pandemia, com amostra total de 16.202 mulheres. A variável dependente foi a evolução dos casos de hospitalizações por COVID-19 (cura/óbito) e as independentes: idade, etnia, trimestre gestacional e comorbidades (doença cardiovascular, doença hematológica, síndrome de Down, doença hepática, asma, diabetes mellitus, doença neurológica, pneumopatia crônica, imunodeficiência, doença renal e obesidade). A imunização contra COVID-19 foi utilizada como variável de controle, de forma dicotomizada, considerando a ausência do imunizante ou presença de uma dose ou mais. Utilizou-se o software R versão 4.3.1 para condução das análises dos dados. Foram realizados estatística descritiva, teste de Qui-quadrado e

regressão de *Poisson* bivariada e múltipla com intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ) para estimativa do risco relativo. A análise de regressão *Joinpoint* foi utilizada para avaliar a tendência da letalidade durante o período pandemia de COVID-19. **Resultados:** A idade mediana das gestantes avaliadas foi de 30 anos (P25- 25; P75- 35 anos). A letalidade foi de 7,62% ( $n = 1236$ ), sendo óbito associado ao grupo de mulheres sem nenhuma dose da vacina, do segundo trimestre gestacional, com idade  $\geq 35$  anos, com cor da pele preta/parda. Relacionado às doenças prévias, houve associação com a imunodeficiência e obesidade. O risco para o óbito foi maior para mulheres não vacinadas (RR: 4,29; IC: 2,97 – 6,50), com idade  $\geq 35$  anos (RR: 1,37; IC: 1,13 - 1,67) e com obesidade (RR: 2,08; IC: 1,66 – 2,58). Na análise temporal, o Percentual de Mudança Mensal (MPC) na letalidade (por 100 internações) foi significativo em três períodos: entre março/2020 e setembro/2020, com redução da MPC (-17,17); setembro/2020 e abril/2021 com aumento da MPC (23,89); abril/2021 e maio/2022 com redução da MPC (-18,49). Cada período foi avaliado na regressão de *Poisson*, sendo identificadas modificações nas relações entre as variáveis e o desfecho da doença, no entanto, destaca-se que as variáveis com maior magnitude de associação foram a vacinação e a obesidade. **Conclusão:** A presença da obesidade e ausência da imunização foram os principais fatores que elevaram o risco de óbito por COVID-19 entre gestantes brasileiras entre os anos de 2020 e 2023. Sugere-se que na ocorrência de doenças semelhantes, que as gestantes sejam priorizadas no esquema de vacinação, sobretudo, aquelas que apresentarem obesidade, com maior idade e de estratos sociais mais vulneráveis.

Palavras-chave: Comorbidades. Gestação. Brasil. SARS-CoV-2.

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 diversos casos de pneumonia foram diagnosticados na cidade de Wuhan, China. Posteriormente, identificou-se que foram causados por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2 (OPAS; OMS, [S.d.]). Em janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que se tratava de uma Emergência de Saúde Pública de Importância

Internacional (ESPII). Assim, no dia 11 de março de 2020 a OMS caracterizou a doença, chamada de COVID-19, como uma pandemia (OPAS; OMS, [S.d.]).

A fim de evitar a propagação do vírus, os países adotaram medidas de distanciamento social e impuseram o fechamento de comércios, escolas, igrejas, universidades, entre outros serviços considerados não essenciais (SILVA; LIMA; POLLI; RAZIA; PAVÃO; DE HOLLANDA CAVALCANTI; *et al.*, 2020). Ainda, os serviços de saúde passaram a ofertar apenas atendimentos de emergência (WASTNEDGE *et al.*, 2021). Portanto, devido as gestantes apresentam risco elevado de desenvolver a forma grave da doença, o grupo foi orientado a tomar medidas de precaução mais rigorosas para prevenção do contágio pelo vírus. Assim, foi recomendado a adoção de práticas de higiene, respeito ao distanciamento social e uso máscara em lugares públicos pelas gestantes e seus familiares. Além disso, para diminuir o risco de exposição ao vírus, foi indicado o espaçamento das consultas de pré-natal e alguns encontros presenciais foram substituídos por atendimento remoto (BRASIL, 2021a).

Apesar dos esforços para manutenção da assistência ao grupo, houve redução dos atendimentos nos serviços de saúde, que somado a incerteza quanto aos possíveis desfechos da doença para gestantes, resultaram na redução das consultas de pré-natal realizadas durante a gestação (CHISINI *et al.*, 2021b; WASTNEDGE *et al.*, 2021).

O Centers for (CDC), 2020, ressalta que mulheres que têm COVID-19 durante a gravidez podem apresentar complicações como parto prematuro, aborto espontâneo e morte fetal além de afirmar que alguns fatores podem elevar ainda mais o risco de apresentarem a forma grave da doença e óbito (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022). Cita-se entre eles a presença de comorbidades, a idade maior que 35 anos, viver ou trabalhar em local com muitos casos de COVID-19 ou com baixa cobertura vacinal, bem como fazer parte de grupos minoritários raciais e étnicos (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2022).

As gestantes são consideradas mais suscetíveis aos patógenos respiratórios e pneumonias graves devido as alterações imunológicas e adaptações fisiológicas que ocorrem para viabilizar a gestação, como a elevação do diafragma e redução da cavidade de expansão dos pulmões, aumento do

consumo de oxigênio e edema da mucosa do trato respiratório (CHEN *et al.*, 2020). Portanto, as mulheres grávidas são grupo de risco para a morbimortalidade pelo coronavírus (MARDANI; POURKAVEH, 2020).

Além disso, a urgência no desenvolvimento e utilização das vacinas contra a COVID-19 resultou na exclusão de gestantes nos ensaios clínicos iniciais, o que gerou incertezas quanto à segurança e eficácia do imunizante nessa população (NUNES; MADHI, 2022). Este cenário contribuiu para menor cobertura vacinal no grupo (RAZZAGHI *et al.*, 2021). No entanto, estudos posteriores comprovaram a eficácia das vacinas disponíveis e demonstraram que anticorpos Anti-SARS-CoV-2 foram detectados no sangue do cordão umbilical após a imunização (NUNES; MADHI, 2022).

Todo cenário explicitado, aumentou a exposição das gestantes aos riscos da COVID-19, assim, a maior vulnerabilidade fisiológica, somada à piores condições socioeconômicas e de saúde, a redução da assistência pré-natal e menor cobertura vacinal, elevaram a letalidade neste grupo. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre as comorbidades e fatores sociodemográficos com o desfecho (óbito/cura) da COVID-19 entre gestantes brasileiras hospitalizadas.

## **METODOLOGIA**

### **Delineamento do estudo e descrição da amostra**

Trata-se de um estudo longitudinal, realizado a partir da análise de dados secundários. O conjunto de dados consiste nas notificações compulsórias do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe), disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Ministério da Saúde.

Foram incluídas as notificações de hospitalizações registradas desde o início da pandemia de COVID-19 (16/03/2020), até a data da declaração pela Organização Mundial da Saúde (OMS) do fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19 (05/05/2023), compreendendo os três anos da pandemia. O tratamento inicial do banco passou

pela etapa de checagem das informações, sendo que aqueles casos que apresentaram inconsistências foram retirados da amostra.

Foram avaliados todos os casos de hospitalizações decorrentes da síndrome respiratória pelo novo coronavírus em gestantes. Aqueles que não apresentaram o desfecho da doença (cura/óbito), não foram incluídos na amostra, assim como os casos com dados ausentes para idade e trimestre gestacional. Ao final, a amostra foi composta por 16202 gestantes.

Relacionado as demais variáveis de interesse, foram excluídos apenas os casos em que o valor apresentado no banco de dados não correspondeu a nenhuma classificação determinada pelo dicionário de dados da ficha de registro individual dos casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizados.

### **Variáveis do estudo**

As variáveis analisadas foram geradas a partir da ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizados, as quais eram anonimizadas e foram disponibilizadas após tratamento.

A variável dependente investigada neste estudo foi o desfecho dos casos de hospitalizações de gestantes por COVID-19, classificada em cura ou óbito.

As variáveis independentes consideradas nas análises foram: a idade, classificada em  $< 35$  ou  $\geq 35$  anos; etnia autodeclarada, compreendendo as categorias disponíveis na ficha de notificação (branca, preta, amarela, parda, Indígena); trimestre gestacional em três categorias, de acordo com a semana gestacional na data da internação, a citar-se primeiro trimestre (1 a 13 semanas), segundo trimestre (14 a 26 semanas) e terceiro trimestre (27 a 41 semanas).

Relacionado às comorbidades, foram avaliadas a presença de doença imune, renal, cardiovascular, hematológica, hepática, neurológica, asma, diabetes mellitus, Síndrome de Down, pneumopatia e obesidade. As informações foram colhidas no momento da hospitalização, pelo relato das pacientes ou acompanhantes. Além disso, as informações referentes a gestação foram checadas na caderneta da gestante. O estado nutricional da gestante (com e sem obesidade) foi classificado de acordo com a idade gestacional (ATALAH et al., 1997).

Outra variável avaliada foi a imunização contra COVID-19, utilizada como variável de controle nas análises, sendo classificada em duas categorias: ausência de imunização; uma ou mais doses do imunizante.

### **Análises estatísticas**

As análises foram conduzidas no software R versão 4.3.2 utilizando o RStudio IDE (R CORE TEAM, 2021). Após o download, o banco de dados foi importado e os casos de COVID-19 foram selecionados, bem como as variáveis de interesse.

A estatística descritiva foi realizada por meio das frequências absoluta e relativa, para descrever o comportamento das principais variáveis do estudo de acordo com o desfecho da doença (cura/óbito). A relação entre a prevalência dos fatores de risco e do desfecho foi avaliado pelo teste Qui-quadrado ( $p < 0,05$ ).

Para examinar as tendências na incidência semanal da letalidade, representada pela proporção de óbitos entre as gestantes hospitalizadas (por 100), foi utilizado modelos de regressão *joinpoint*. O Percentual de Mudança Mensal (MPC) na taxa de óbito no período entre março de 2020 a maio de 2023. O teste de Permutação de Monte Carlo foi usado para determinar a localização dos *joinpoints*, quando a mudança na tendência foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A tendência na taxa bruta de óbito foi plotada em um gráfico segundo períodos de modificação. A análise temporal foi realizada utilizando o software *Joinpoint Regression*, versão 4.9.1.0 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022).

A regressão de *Poisson* bivariada foi utilizada para determinar as variáveis de interesse para o modelo múltiplo. Para tanto, a existência de associação entre o a ocorrência do óbito com cada variável considerada fator de risco foi testada. O risco relativo e os intervalos de confiança de 95% foram determinados e as variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  na análise bivariada foram incluídas no modelo múltiplo da regressão de *Poisson*. Em seguida, as variáveis com intervalos de confiança não significantes e com valor  $p > 0,05$  foram descartadas até a obtenção do modelo final, pelo método *backward*.

Para investigar possíveis modificações nas relações entre as variáveis no período avaliado, as análises de regressão de *Poisson* foram efetuadas

individualmente para cada segmento de dados nos períodos em que o Percentual de Mudança Mensal foi significativo, segundo a regressão *joinpoint* da letalidade.

### **Aspectos éticos**

Os dados avaliados são públicos, fornecidos pelo SIVEP Gripe e estão disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset>), do Ministério da Saúde. Portanto, dispensa a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), de acordo com o artigo 1º, parágrafo único da Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde, segundo os termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que isenta pesquisas que utilizam dados públicos do registro e aprovação no CEP (BRASIL, 2011).

### **RESULTADOS**

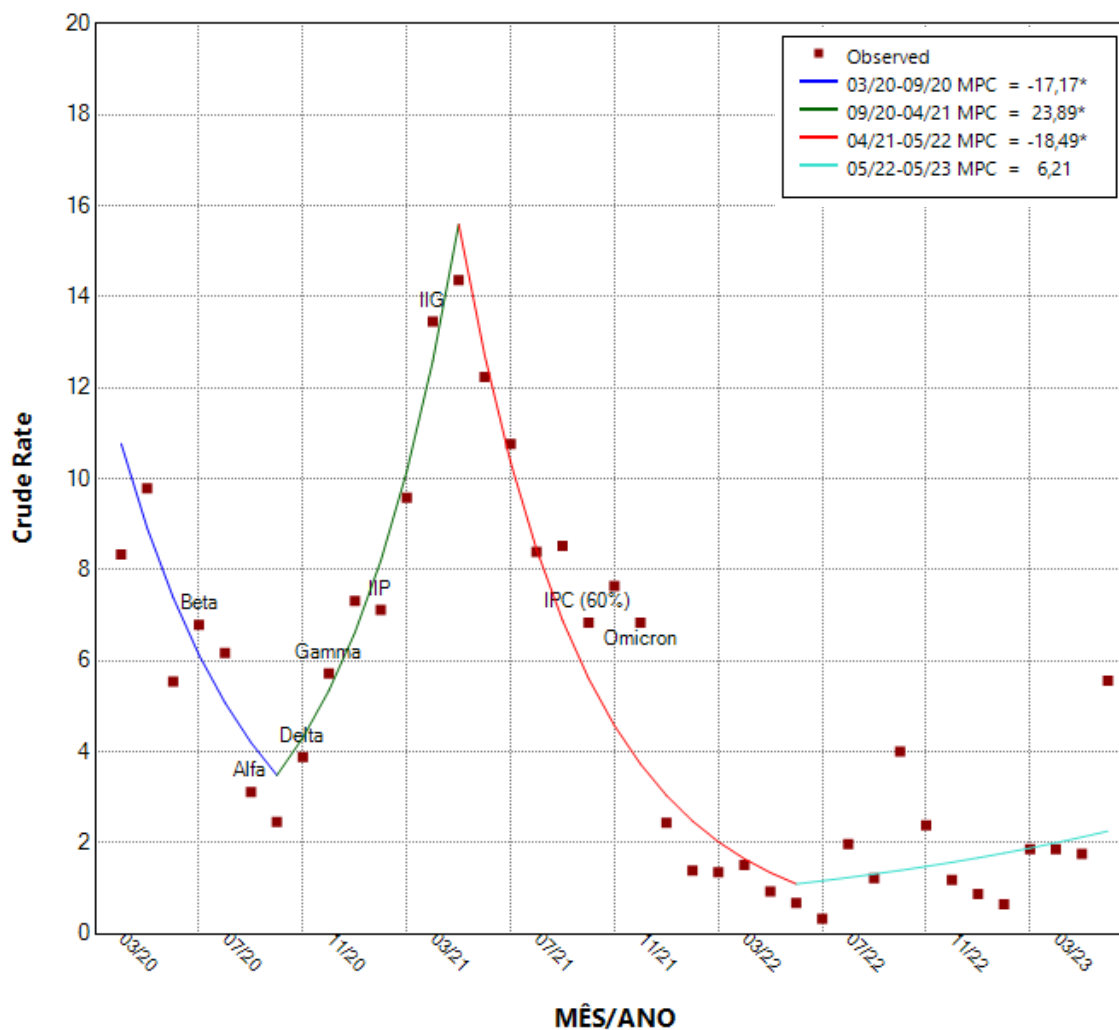
A idade mediana das gestantes avaliadas foi de 30 anos (P25-P75: 25-35 anos). A prevalência de óbito foi de 7,62% (n = 1236). A prevalência de óbito foi maior entre gestantes sem nenhuma dose da vacina (9,38%), que estavam no segundo trimestre gestacional (9,81%), com idade  $\geq$  35 anos (10,62%) e com cor da pele preta/parda (8,93%). Quanto as comorbidades, houve maior prevalência de óbito entre gestantes com doença cardiovascular, imunodeficiência e obesidade, 13,52%, 16,28% e 21,48%, respectivamente (Tabela 1).

Na análise de tendência temporal, o Percentual de Mudança Mensal na incidência semanal da letalidade (por 100 internações) foi significativo em três momentos, o que particionou os dados em quatro períodos: março/2020 e agosto/2020, com redução da MPC (-17,17); setembro/2020 a março/2021 com aumento da MPC (23,89); abril/2021 a abril/2022 com redução da MPC (-18,49); maio/22 a maio/2023 apresentou aumento da MPC (6,21) (Figura 1).

**Tabela 1. Distribuição dos fatores de risco segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).**

Fatores de risco (amostra total)	Cura n (%)	Óbito n (%)	Total n	Qui quadrado (p)
Vacina COVID-19 (n = 16202)				
≥ 1 dose da vacina	3638 (98,30)	63 (1,70)	3701 (22,84)	
Nenhuma dose	11328 (90,62)	1173 (9,38)	12501 (77,16)	<0,001
Trimestre gestacional (n = 16202)				
1º trimestre	1471 (93,69)	99 (6,31)	1570 (9,69)	
2º trimestre	3741 (90,19)	407 (9,81)	4148 (25,60)	<0,001
3º trimestre	9754 (93,04)	730 (6,96)	10484 (64,71)	0,364
Faixa etária (n = 16202)				
20 – 34 anos	11000 (93,50)	765 (6,50)	11765 (72,61)	
≥ 35 anos	3966 (89,38)	471 (10,62)	4437 (27,39)	<0,001
Etnia (n = 14085)				
Branca	6028 (93,15)	443 (6,85)	6471 (45,94)	
Preta/Parda	6750 (91,07)	662 (8,93)	7412 (52,62)	<0,001
Amarela/Indígena	188 (93,07)	14 (6,93)	202 (1,44)	0,999
Doença cardiovascular (n = 4909)				
Ausente	3631 (89,97)	405 (10,03)	4036 (82,22)	
Presente	755 (86,48)	118 (13,52)	873 (17,78)	0,003
Doença hematológica (n = 4657)				
Ausente	4117 (89,69)	473 (10,31)	4590 (98,56)	
Presente	58 (86,57)	9 (13,43)	67 (1,44)	0,527
Síndrome de Down (n = 4645)				
Ausente	4154 (89,68)	478 (10,32)	4632 (99,72)	
Presente	11 (84,62)	2 (15,38)	13 (0,28)	0,886
Doença hepática (n = 4630)				
Ausente	4123 (89,63)	477 (10,37)	4600 (99,35)	
Presente	26 (86,67)	4 (13,33)	30 (0,65)	0,818
Asma (n = 4788)				
Ausente	3805 (89,45)	449 (10,55)	4254 (88,85)	
Presente	487 (91,20)	47 (8,80)	534 (11,15)	0,238
Diabetes <i>mellitus</i> (n = 4997)				
Ausente	3503 (89,87)	395 (10,13)	3898 (78,01)	
Presente	966 (87,90)	133 (12,10)	1099 (21,99)	0,068
Doença neurológica (n = 4647)				
Ausente	4079 (89,55)	476 (10,45)	4555 (98,02)	
Presente	82 (89,13)	10 (10,87)	92 (1,98)	0,999
Pneumopatia crônica (n = 4649)				
Ausente	4109 (89,74)	470 (10,26)	4579 (98,49)	
Presente	61 (87,14)	9 (12,86)	70 (1,51)	0,610
Imunodeficiência (n = 4657)				
Ausente	4060 (89,76)	463 (10,24)	4523 (97,12)	
Presente	112 (83,72)	22 (16,28)	134 (2,88)	0,030
Doença renal (n = 4614)				
Ausente	4069 (89,63)	472 (10,37)	4540 (98,40)	
Presente	66 (89,19)	8 (10,81)	74 (1,60)	0,999
Obesidade (n = 4875)				
Ausente	3616 (91,04)	356 (8,96)	3972 (81,48)	
Presente	709 (78,52)	194 (21,48)	903 (18,52)	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica); n (número absoluto).



**Figura 1. Análise de regressão *Joinpoint* da letalidade por COVID-19 entre gestantes hospitalizadas no período 2020-2023.**

\* Indica que o Percentual de Mudança Mensal (MPC) foi significativo ( $p < 0,05$ ); Início da Imunização na População de adultos e idosos (IIP); Início da Imunização em Gestantes (IIG) Imunização da população com Ciclo Vacinal Completo (IPC).

Na análise de regressão, inicialmente foram avaliados os dados de todo período da pandemia, em que a partir da regressão de *Poisson* bivariada as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,20$  foram incluídas no modelo múltiplo: vacina, idade, etnia, trimestre gestacional, doença cardiovascular, imunodeficiência, diabetes mellitus e obesidade (Tabela 2).

**Tabela 2. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	IC95%	Valor p
<b>Vacina COVID-19</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	5,51	4,31 – 7,17	<0,001
<b>Trimestre gestacional</b>			
1º trimestre			
2º trimestre	1,55	1,25 – 1,94	<0,001
3º trimestre	1,10	0,89 – 1,37	0,335
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,63	1,45 – 1,83	<0,001
<b>Etnia</b>			
Branca			
Preta/Parda	1,30	1,15 – 1,47	<0,001
Amarela/Indígena	1,01	0,56 – 1,65	0,964
<b>Doença cardiovascular</b>			
Ausente			
Presente	1,34	1,09 – 1,64	0,004
<b>Doença hematológica</b>			
Ausente			
Presente	1,30	0,62 – 2,36	0,431
<b>Síndrome de Down</b>			
Ausente			
Presente	1,49	0,24 – 4,62	0,573
<b>Doença hepática</b>			
Ausente			
Presente	1,28	0,39 – 3,00	0,617
<b>Asma</b>			
Ausente			
Presente	0,83	0,60 – 1,11	0,236
<b>Diabetes mellitus</b>			
Ausente			
Presente	1,19	0,97 – 1,44	0,076
<b>Doença neurológica</b>			
Ausente			
Presente	1,04	0,51 – 1,83	0,902
<b>Pneumopatia crônica</b>			
Ausente			
Presente	1,25	0,59 – 2,27	0,503
<b>Imunodeficiência</b>			
Ausente			
Presente	1,60	1,01 – 2,39	0,030
<b>Doença renal</b>			
Ausente			
Presente	1,04	0,47 – 1,95	0,908
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	2,39	2,00 – 2,85	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica).

Segundo o modelo múltiplo da regressão de Poisson, o risco de óbito foi maior entre as mulheres sem uso do imunizante contra COVID-19 (RR = 4,29; IC: 2,97 – 6,50), com idade ≥ 35 anos (RR = 1,37; IC: 1,13 - 1,67) e com obesidade (RR = 2,08; IC: 1,66 - 2,58) (Tabela 3).

**Tabela 3. Regressão de Poisson dos fatores de risco segundo o desfecho (cura/óbito) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (95%)	Valor p
<b>Vacina COVID-19</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	4,29	2,97 – 6,50	<0,001
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,37	1,13 – 1,67	0,001
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	2,08	1,66 – 2,58	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica).

Na estratificação por período, de acordo com a tendência da incidência semanal da letalidade, foram avaliados quatro intervalos: março/2020 a agosto/2020; setembro/2020 a março/2021; abril/2021 a abril/2022; maio/2022 a maio/2023. As tabelas suplementares de 1 a 4 apresentam os resultados da regressão de *Poisson* bivariada, em que as variáveis com valor  $p < 0,20$  foram selecionadas para o modelo múltiplo. Os modelos múltiplos finais da regressão de *Poisson* estão descritos na Tabela 4.

Os resultados demonstraram que presença da obesidade foi um fator relacionado a risco de óbito no primeiro (RR = 2,30; IC: 1,28 – 3,88), segundo (RR = 2,34; IC: 1,58 – 3,37) e terceiro período avaliado (RR = 1,85; IC: 1,35 – 2,50). Para as demais comorbidades, apenas a Síndrome de Down permaneceu no modelo múltiplo final do primeiro intervalo (RR = 7,33; IC: 1,20 – 23,39).

Relacionado a vacinação contra COVID-19, destaca-se que a variável aparece no segundo período como variável de ajuste. No terceiro período, a ausência do imunizante esteve relacionada ao maior risco de óbito (RR = 2,70; IC: 1,65 - 4,78). Ainda, a idade materna tardia ( $\geq 35$  anos) esteve associada a maior risco de óbito entre abril/2021 e abril/2022 (RR = 1,43; IC: 1,08 - 1,89). Outro fator sociodemográfico evidenciado no quarto período foi a etnia, em que mulheres pretas/pardas apresentaram 2,45 (IC: 1,05 - 6,40) vezes maior incidência de óbito, quando comparadas as mulheres autodeclaradas brancas.

**Tabela 4. Modelos de regressão de *Poisson* dos fatores de risco segundo o desfecho dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil, estratificados de acordo com a tendência da letalidade.**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (95%)	Valor p
<b>Modelo 1: março/2020 a agosto/2020</b>			
<b>Síndrome de Down</b>			
Ausente			
Presente	7,33	1,20 – 23,39	0,005
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	2,30	1,28 – 3,88	0,002
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,44	0,91 – 2,25	0,107
<b>Modelo 2: setembro/2020 a março/2021</b>			
<b>Vacina</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	3,40	0,76 – 60,02	0,221
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	2,34	1,58 – 3,37	<0,001
<b>Modelo 3: abril/2021 a abril/2022</b>			
<b>Vacina</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	2,70	1,65 – 4,78	<0,001
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,43	1,08 – 1,89	0,011
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	1,85	1,35 – 2,50	<0,001
<b>Modelo 4: maio/2022 a maio/2023</b>			
<b>Vacina</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	2,14	0,93 – 4,86	0,066
<b>Trimestre gestacional</b>			
1º trimestre			
3º trimestre	0,26	0,09 – 0,83	0,013
<b>Etnia</b>			
Branca			
Preta/Parda	2,45	1,05 – 6,40	0,047

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica).

## DISCUSSÃO

A compreensão sobre a infecção por SARS-CoV-2 em gestantes é necessária, pois a gravidez é uma fase de intensas mudanças fisiológicas, metabólicas e imunológicas que afetam os desfechos de diversas condições virais, aumentando o risco de complicações clínicas e mau prognóstico. Estudos anteriores mostraram que as pandemias de SARS-CoV em 2004, de influenza

H1N1 em 2009 e de MERS-CoV em 2012, resultaram em maiores taxas de complicações e mortes em mulheres grávidas, quando comparado às não grávidas (DI MASCIO *et al.*, 2020; MERTZ *et al.*, 2017; RACICOT; MOR, 2017).

Este estudo avaliou gestantes hospitalizadas por COVID-19 nos estados brasileiros e mostrou que a prevalência de evolução para óbito foi de 7,62%, durante o período da pandemia. Essa prevalência está muito acima dos estudos realizados em outros países. Mendez-Domínguez *et al.* (2021) avaliaram dados de 7.064 gestantes hospitalizadas por COVID-19 no México e mostraram que a prevalência de óbito foi de 2,8%. Uma análise semelhante, com dados públicos de 13 estados nos Estados Unidos, encontrou um total de 598 gestantes hospitalizadas por COVID-19, as quais tinham mediana de idade de 29 anos. Nessa amostra, apenas duas (0,7%) gestantes foram a óbito (DELAHOY *et al.*, 2020). O estudo de Qeadan *et al.* (2021) avaliou, em um banco de dados com 62 hospitais americanos, um total de 1.609 gestantes hospitalizadas com COVID-19, com mediana de idade de 31 anos, dentre as quais, apenas quatro (0,2%) foram a óbito. O estudo indiano de Asalkar *et al.* (2022) com 871 gestantes hospitalizadas com COVID-19 mostrou uma incidência de 1,03% de letalidade entre elas. Donati *et al.* (2022) avaliaram dados de 315 hospitais italianos e mostraram que, dentre as 3.306 gestantes hospitalizadas que apresentavam infecção por SARS-CoV-2, apenas uma (0,03%) foi a óbito.

As diferenças observadas na letalidade da doença estão relacionadas as medidas de controle da doença que foram adotadas nos diferentes países. Neste sentido, um estudo que avaliou a relação entre a letalidade e a taxa de testagem da doença demonstrou que para cada duplicação da densidade de testes, a taxa média de letalidade diminuiu 18% (SMITH, 2022). Além disso, a baixa detecção pode subestimar a incidência da doença e elevar a letalidade, visto que menos casos serão detectados precocemente e o diagnóstico tardio leva a maior probabilidade de agravamento do quadro clínico e o óbito (SCHWAB *et al.*, 2023).

Outro fator que contribuiu para redução de novos casos, bem como do agravamento da doença, foi a vacinação. Este estudo apresentou menor prevalência de óbitos por COVID-19 nas gestantes que receberam ao menos uma dose da vacina. Para as não vacinadas, o risco de evoluir para o óbito foi

maior, considerando a amostra total. No que concerne a segmentação temporal, a vacina foi uma variável importante associada a letalidade por COVID-19 após abril de 2021, quando houve queda significativa na letalidade das gestantes. O estudo de Paixão et al. (2022) com gestantes brasileiras mostrou que apenas uma dose da vacina Coronavac contra COVID-19 não é eficaz para proteger a gestante do agravamento da doença. Segundo os autores, é necessário o esquema completo para que a vacinação reduza o risco de óbito pela doença.

Diversos estudos têm mostrado que a vacina contra a COVID-19 na gravidez reduz o risco de infecção pelo vírus e de quadros graves da doença (BLAKEWAY *et al.*, 2022; BLEICHER *et al.*, 2021; BUTT *et al.*, 2021; DAGAN *et al.*, 2021; GOLDSHTEIN *et al.*, 2022; MORGAN *et al.*, 2022). No entanto, inicialmente a adesão à vacina pelo grupo foi baixa, visto que a administração do imunizante em gestantes foi colocada pelo Ministério da Saúde como facultativa. Segundo Badell et al. (2022), os principais motivos para a não vacinação da gestante contra a COVID-19 foram: medo de expor o bebê em desenvolvimento a quaisquer possíveis efeitos colaterais; preocupação quanto a aprovação da vacina ter ocorrido por pressão política; falta de confiança na segurança e eficácia da vacina durante a gestação, devido à falta de estudos clínicos com este grupo.

Igualmente, estudos evidenciaram que a taxa de vacinação foi menor entre gestantes pretas e pardas, com menor renda e escolaridade (LEVY *et al.*, 2021; RAZZAGHI *et al.*, 2021), mostrando o impacto dos determinantes sociais na saúde, o que corroborou com os resultados do presente estudo. As recomendações atuais para vacinação contra a COVID-19 em gestantes são de que a vacina seja administrada o mais cedo possível, seguindo as mesmas recomendações para as vacinas contra a gripe (BADELL *et al.*, 2022). Assim, políticas públicas voltadas para ampliar a cobertura vacinal nessa população são necessárias.

As comorbidades também foram consideradas para este estudo, e a imunodeficiência e a obesidade estiveram relacionadas a maior prevalência de óbito por COVID-19 entre as gestantes. Indubitavelmente, a presença de comorbidades representa fator de risco para maior gravidade da doença. Na análise de Lokken et al.(2021), gestantes com comorbidades, incluindo as

imunodeficiências, tiveram maior frequência de internações, e conseqüentemente, de agravamento da doença, quando comparado àquelas sem comorbidades.

Siqueira et al. (2022) mostraram que o risco de óbito foi 2,1 vezes maior entre as gestantes hospitalizadas por COVID-19 que apresentavam obesidade. Mendez-Dominguez et al. (2021) no estudo com mais de sete mil gestantes hospitalizadas por COVID-19 no México, encontraram que aquelas com obesidade tiveram 1,77 (1,67-2,69) vezes mais chances de óbito por COVID-19, quando comparado às demais gestantes infectadas.

Este estudo mostrou que a obesidade foi um fator de risco para o pior desfecho da COVID-19 na gestação. O estudo de Grechukhina et al. (2020) corrobora que a gravidade da COVID-19 nas gestantes foi associada à presença de obesidade, de forma que tiveram 4,96 vezes mais chances de apresentar formas graves da doença, quando comparada às demais gestantes com estado nutricional adequado. Do mesmo modo, Donatvi et al. (2022), evidenciaram que gestantes com COVID-19 internadas em hospitais italianos que apresentavam obesidade, tiveram 1,72 vezes mais chance de desenvolver formas graves da doença, quando comparado às demais.

A obesidade é um fator de risco para doenças do trato respiratório, devido ao estreitamento mecânico das vias aéreas proporcionados pelo acúmulo de gordura (SOEROTO *et al.*, 2020). Além disso, a doença está associada ao aumento de marcadores pró-inflamatórios, que contribui para o agravamento do quadro geral da COVID-19 (FENG *et al.*, 2020). Concomitantemente, a gestação também leva a redução da caixa torácica, aumento da frequência respiratória, e redução da mobilidade, o que contribui para piores quadros da SRAG. Assim, pelo fato da doença COVID-19 acometer principalmente o trato respiratório, a gestante apresenta maior suscetibilidade de óbito nessa população.

Esses resultados apontam para o papel dos determinantes sociais da saúde e das desigualdades frente aos desfechos da COVID-19, evidenciando que as disparidades raciais e econômicas são fundamentais para a ocorrência de diversos fatores, como por exemplo, a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e imunização, a precarização das moradias, a incapacidade de distanciamento social, os quais promovem distribuição desigual da infecção pelo

novo coronavírus, e que agravam a doença, levando à maior letalidade (WEBB HOOPER; NÁPOLES; PÉREZ-STABLE, 2020).

Outros estudos confirmam nossos achados, ao apresentarem percentual desproporcional de casos de COVID-19 entre etnias sub-representadas, como os pretos e pardos (GRECHUKHINA *et al.*, 2020; MOORE *et al.*, 2020). Essa realidade também é vista nos Estados Unidos, pois, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (2023), mulheres pretas e hispânicas apresentam maior taxa de doença e óbito por COVID-19, em comparação com as outras gestantes, não por fatores biológicos, mas em virtude das desigualdades sociais, econômicas e de saúde que aumentam o risco de transmissão e gravidade da doença.

Este estudo pode conter vieses inerentes ao uso de dados secundários, como a subnotificação dos casos e a baixa cobertura de alguns campos no preenchimento da ficha de notificação, considerando o elevado número de dados ausentes para algumas variáveis. No entanto, foram utilizados dados de notificação compulsória do país, disponíveis no SIVEP-Gripe, compreendendo um número considerável de pacientes em todos os estados brasileiros. Desse modo, compreendemos que as presentes análises possam subsidiar a elaboração de políticas públicas futuras para prevenção de complicações à saúde das gestantes, especialmente daquelas inseridas em contextos sociais mais vulneráveis.

## **CONCLUSÕES**

A obesidade, cor da pele autodeclara preta e parda, a idade  $\geq 35$  anos e a não imunização foram fatores que aumentaram a letalidade por COVID-19 entre gestantes hospitalizadas no Brasil curso da pandemia.

A identificação dos fatores de risco permite a proposição de medidas preventivas que podem contribuir para redução do óbito no grupo estudado, sobretudo quanto à redução das desigualdades sociais. A magnitude de associação da obesidade com o óbito no contexto da doença indica a importância da busca pela adequação do estado nutricional de mulheres que objetivam iniciar uma gestação bem como a necessidade de atendimento especializado para gestantes com obesidade.

## Financiamento

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), por meio da concessão de bolsas de estudo.

## Referências

ASALKAR, Mahesh et al. Prevalence of Maternal Mortality and Clinical Course of Maternal Deaths in COVID-19 Pneumonia-A Cross-Sectional Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, v. 72, n. 3, p. 208–217, 6 jun. 2022.

BADELL, Martina L et al. Covid-19 vaccination in pregnancy. *BMJ*, p. e069741, 10 ago. 2022.

BLAKEWAY, Helena et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 226, n. 2, p. 236.e1-236.e14, fev. 2022.

BLEICHER, Inna et al. Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine*, v. 39, n. 44, p. 6535–6538, 2021.

BRASIL. Assistência à gestante e puérpera frente à pandemia de COVID-19. 2. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_assistencia\\_gestante\\_puerpera\\_covid-19\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_assistencia_gestante_puerpera_covid-19_2ed.pdf)>.

BRASIL. LEI No 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011. . Brasil : Lei . , 18 nov. 2011

BUTT, Adeel A. et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in preventing confirmed infection in pregnant women. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 23, 1 dez. 2021.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. COVID-19 during Pregnancy. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-is-doing.html>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

CENTER FOR DISIASE CONTROL. Excess Deaths Associated with COVID-19. Disponível em:

<[https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess\\_deaths.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm)>. Acesso em: 27 fev. 2023.

CHEN, Huijun et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, v. 395, n. 10226, p. 809–815, mar. 2020.

CHISINI, Luiz Alexandre et al. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazilian National Health System. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, 2021.

DAGAN, Noa et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature Medicine*, v. 27, n. 10, p. 1693–1695, 7 out. 2021.

DELAHOY, Miranda J. et al. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 —

COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 38, p. 1347–1354, 25 set. 2020.

DI MASCIO, Daniele et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, v. 2, n. 2, p. 100107, maio 2020.

DONATI, Serena et al. SARS-CoV-2 infection among hospitalised pregnant women and impact of different viral strains on COVID-19 severity in Italy: a national prospective population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 129, n. 2, p. 221–231, 20 jan. 2022.

FENG, Gao et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes care*, v. 43, n. 7, p. E72–E74, 1 jul. 2020.

GOLDSHTEIN, Inbal et al. Association of BNT162b2 COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Neonatal and Early Infant Outcomes. *JAMA Pediatrics*, v. 176, n. 5, p. 470, 1 maio 2022.

GRECHUKHINA, Olga et al. Coronavirus disease 2019 pregnancy outcomes in a racially and ethnically diverse population. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, v. 2, n. 4, p. 100246, nov. 2020.

LEVY, Ariel T. et al. Acceptance of COVID-19 vaccination in pregnancy: a survey study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, v. 3, n. 5, p. 100399, set. 2021.

LOKKEN, Erica M. et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 225, n. 1, p. 77.e1-77.e14, jul. 2021.

MARDANI, Masoud; POURKAVEH, Bita. A Controversial Debate: Vertical Transmission of COVID-19 in Pregnancy. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, v. 15, n. 1, 1 mar. 2020.

MENDEZ-DOMINGUEZ, Nina et al. Maternal mortality during the COVID-19 pandemic in Mexico: a preliminary analysis during the first year. *BMC Public Health*, v. 21, n. 1, p. 1297, 2 dez. 2021.

MERTZ, Dominik et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*, v. 35, n. 4, p. 521–528, jan. 2017.

MOORE, Jazmyn T. et al. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5–18, 2020 — 22 States, February–June 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 33, p. 1122–1126, 21 ago. 2020.

MORGAN, John A. et al. Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstetrics & Gynecology*, v. 139, n. 1, p. 107–109, jan. 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Joinpoint Regression Program. . [S.I.]: Surveillance Research Program. , 2022

NUNES, Marta C.; MADHI, Shabir A. COVID-19 vaccines in pregnancy. *Trends in Molecular Medicine*, v. 28, n. 8, p. 662–680, ago. 2022.

OPAS; OMS. Histórico da pandemia de COVID-19 - Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

PAIXAO, Enny S. et al. CoronaVac vaccine is effective in preventing symptomatic and severe COVID-19 in pregnant women in Brazil: a test-negative case-control study. *BMC Medicine*, v. 20, n. 1, p. 146, 5 dez. 2022.

QEADAN, Fares et al. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a

retrospective analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 21, n. 1, p. 305, 16 dez. 2021.

R CORE TEAM. *R: The R Project for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Austria: [s.n.], 2021

RACICOT, Karen; MOR, Gil. Risks associated with viral infections during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, v. 127, n. 5, p. 1591–1599, 1 maio 2017.

RAZZAGHI, Hilda et al. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy — Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–May 8, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 70, n. 24, p. 895–899, 2021.

SCHWAB, Constantin et al. Lethality of <scp>SARS-CoV</scp> -2 infection—a comparative autopsy study focusing on <scp>COVID</scp> -19 development and virus variants. *Histopathology*, v. 83, n. 2, p. 242–251, 5 ago. 2023.

SILVA, Lara Livia Santos et al. Social distancing measures in the fight against covid-19 in brazil: Description and epidemiological analysis by state. *Cadernos de Saude Publica*, v. 36, n. 9, p. 1–15, 2020.

SIQUEIRA, Thayane Santos et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Travel Medicine*, v. 29, n. 3, 31 maio 2022.

SMITH, Maia P. Change in country-level COVID-19 lethality is associated with improved testing: no apparent role of medical care or disease-specific knowledge. *Scandinavian Journal of Public Health*, v. 50, n. 6, p. 782–786, 29 ago. 2022.

SOEROTO, Arto Yuwono et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolic syndrome*, v. 14, n. 6, p. 1897–1904, 1 nov. 2020.

WASTNEDGE, Elizabeth A. N. et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, v. 101, n. 1, p. 303–318, 1 jan. 2021.

WEBB HOOPER, Monica; NÁPOLES, Anna María; PÉREZ-STABLE, Eliseo J. COVID-19 and Racial/Ethnic Disparities. *JAMA*, v. 323, n. 24, p. 2466, 23 jun. 2020.

**Tabela suplementar 1. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 1: março/2020 a agosto/2020).**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (95%)	Valor p
<b>Trimestre gestacional</b>			
1º trimestre			
2º trimestre	2,20	1,20 – 4,42	0,016
3º trimestre	1,63	0,92 – 3,21	0,119
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,66	1,22 - 2,23	<0,001
<b>Etnia</b>			
Branca			
Preta/Parda	1,23	0,37 – 3,02	0,689
Amarela/Indígena	1,18	0,85 – 1,68	0,318
<b>Doença cardiovascular</b>			
Ausente			
Presente	2,61	1,15 - 2,55	0,060
<b>Doença hematológica</b>			
Ausente			
Presente	2,33	0,79 – 6,25	0,095
<b>Síndrome de Down</b>			
Ausente			
Presente	3,56	1,06 – 20,53	0,009
<b>Doença hepática</b>			
Ausente			
Presente	1,37	0,07 – 6,18	0,751
<b>Asma</b>			
Ausente			
Presente	0,78	0,34 - 1,52	0,508
<b>Diabetes <i>mellitus</i></b>			
Ausente			
Presente	1,52	0,95 - 2,36	0,069
<b>Doença neurológica</b>			
Ausente			
Presente	0,56	0,03 – 2,51	0,565
<b>Pneumopatia crônica</b>			
Ausente			
Presente	0,69	0,03 – 3,11	0,716
<b>Imunodeficiência</b>			
Ausente			
Presente	1,49	0,52 - 3,32	0,384
<b>Doença renal</b>			
Ausente			
Presente	2,03	0,49 – 5,44	0,226
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	2,44	1,50 – 3,84	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica). \* Sem informações para esta variável neste seguimento temporal.

**Tabela suplementar 2. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 2: setembro/2020 a março/2021).**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (95%)	Valor p
<b>Vacina COVID-19</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	11,37	2,57 – 199,78	0,015
<b>Trimestre gestacional</b>			
1º trimestre			
2º trimestre	1,42	0,95 – 2,19	0,092
3º trimestre	1,17	0,80 – 1,76	0,444
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,62	1,31 – 2,00	<0,001
<b>Etnia</b>			
Branca			
Preta/Parda	1,35	1,08 - 1,69	0,008
Amarela/Indígena	0,77	0,19 – 2,03	0,657
<b>Doença cardiovascular</b>			
Ausente			
Presente	1,24	0,84 - 1,77	0,256
<b>Doença hematológica</b>			
Ausente			
Presente	0,47	0,02 – 2,13	0,463
<b>Síndrome de Down*</b>			
Ausente			
Presente			
<b>Doença hepática</b>			
Ausente			
Presente	1,44	0,08 – 6,42	0,715
<b>Asma</b>			
Ausente			
Presente	0,96	0,58 - 1,52	0,894
<b>Diabetes <i>mellitus</i></b>			
Ausente			
Presente	1,25	0,87 - 1,75	0,203
<b>Doença neurológica*</b>			
Ausente			
Presente			
<b>Pneumopatia crônica</b>			
Ausente			
Presente	1,81	0,55 – 4,29	0,239
<b>Imunodeficiência</b>			
Ausente			
Presente	1,75	0,68 – 3,63	0,176
<b>Doença renal</b>			
Ausente			
Presente	0,39	0,02 - 1,77	0,359
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	2,33	1,68 – 3,20	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica). \* Sem informações para esta variável neste seguimento temporal.

**Tabela suplementar 3. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) os casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 3: abril/2021 a abril/2022).**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (95%)	Valor p
<b>Vacina COVID-19</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	2,78	2,02 – 3,94	<0,001
<b>Trimestre gestacional</b>			
1º trimestre			
2º trimestre	1,39	1,02 – 1,92	0,038
3º trimestre	1,17	0,88 - 1,61	0,282
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,36	1,16 – 1,60	<0,001
<b>Etnia</b>			
Branca			
Preta/Parda	1,14	0,97 – 1,35	0,104
Amarela/Indígena	0,99	0,39 – 2,03	0,985
<b>Doença cardiovascular</b>			
Ausente			
Presente	1,18	0,86 – 1,59	0,282
<b>Doença hematológica</b>			
Ausente			
Presente	1,54	0,38 – 4,06	0,451
<b>Síndrome de Down*</b>			
Ausente			
Presente			
<b>Doença hepática</b>			
Ausente			
Presente	1,30	0,21 – 4,07	0,706
<b>Asma</b>			
Ausente			
Presente	0,88	0,53 – 1,37	0,606
<b>Diabetes <i>mellitus</i></b>			
Ausente			
Presente	1,01	0,74 – 1,35	0,912
<b>Doença neurológica</b>			
Ausente			
Presente	1,80	0,81 – 3,42	0,099
<b>Pneumopatia crônica</b>			
Ausente			
Presente	0,94	0,23 – 2,47	0,923
<b>Imunodeficiência</b>			
Ausente			
Presente	1,44	0,65 – 2,73	0,307
<b>Doença renal</b>			
Ausente			
Presente	0,96	0,23 – 2,53	0,953
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	1,98	1,54 – 2,52	< 0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica). \* Sem informações para esta variável neste seguimento temporal.

**Tabela suplementar 4. Regressão de Poisson bivariada dos fatores de risco segundo o desfecho (óbito/cura) dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (Período 4: maio/2022 a maio/2023).**

Fatores de risco	Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (95%)	Valor p
<b>Vacina COVID-19</b>			
≥ 1 dose da vacina			
Nenhuma dose	3,13	1,77 – 5,57	<0,001
<b>Trimestre gestacional</b>			
1º trimestre			
2º trimestre	0,79	0,36 – 1,77	0,563
3º trimestre	0,28	0,14 – 0,61	<0,001
<b>Idade</b>			
20 – 34 anos			
≥ 35 anos	1,34	0,68 – 2,47	0,366
<b>Etnia</b>			
Branca			
Preta/Parda	3,09	1,66 – 6,10	<0,001
<b>Doença cardiovascular</b>			
Ausente			
Presente	1,71	0,67 – 3,84	0,217
<b>Doença hematológica</b>			
Ausente			
Presente	2,33	0,13 – 11,08	0,408
<b>Síndrome de Down*</b>			
Ausente			
Presente			
<b>Doença hepática*</b>			
Ausente			
Presente			
<b>Asma</b>			
Ausente			
Presente	0,28	0,01 – 1,34	0,218
<b>Diabetes mellitus</b>			
Ausente			
Presente	0,84	0,28 – 2,06	0,733
<b>Doença neurológica</b>			
Ausente			
Presente	2,52	0,40 – 8,48	0,209
<b>Pneumopatia crônica</b>			
Ausente			
Presente	2,93	0,16 – 13,87	0,291
<b>Imunodeficiência</b>			
Ausente			
Presente	3,02	0,48 – 10,22	0,133
<b>Doença renal*</b>			
Ausente			
Presente	2,10	0,11 – 9,96	0,456
<b>Obesidade</b>			
Ausente			
Presente	1,43	0,48 – 3,47	0,458

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica). \* Sem informações para esta variável neste seguimento temporal.

## 6.2. Artigo original 2

### **Predição do óbito por COVID-19 por indicadores de saúde materno infantil e socioeconômicos em gestantes brasileiras**

Francilene Maria Azevedo\*<sup>1</sup>, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro<sup>1</sup>, Silvia Eloiza Priore<sup>1</sup>, Jackson Martins Rodrigues<sup>2</sup>, Sylvia do Carmo Castro Franceschini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil;

<sup>2</sup> Departamento de Engenharia Agrícola, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Brasil.

\* **Autor correspondente:**

francilene.azevedo@ufv.br

#### **Resumo**

**Introdução:** As características socioeconômicas e a atenção à saúde materno-infantil podem influenciar os óbitos por COVID-19 na gestação. Assim, é necessário identificar a distribuição espacial das mortes em gestantes no Brasil e sua associação com indicadores sociais, econômicos e de saúde materno-infantil. **Objetivo:** Desenvolver modelos preditivos para o óbito por COVID-19 em gestantes brasileiras a partir de indicadores municipais de saúde materno-infantil e socioeconômicos. **Metodologia:** Estudo longitudinal, realizado a partir de dados secundários do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe). Foram avaliados todos os casos de hospitalizações de gestantes adultas, decorrentes da síndrome respiratória causada pelo novo coronavírus no período da pandemia, com amostra total de 16.202 mulheres. A variável dependente foi a evolução dos casos de hospitalizações por COVID-19 (cura/óbito). Foram avaliados como fatores independentes os Índice GINI, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e seus componentes (IDHM Renda, IDHM Longevidade, IDHM Educação), Índice de Desigualdades Sociais para COVID-19 (IDS COVID-19), além das taxas de adequação do pré-natal (%), do nº consultas (%), dos nascimentos à termo (%) e da mortalidade neonatal (‰). Foram avaliados fatores individuais, especificamente a idade, etnia, escolaridade, trimestre gestacional e comorbidades (doença cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade). Utilizou-se o software R versão 4.3.2 para

condução das análises dos dados. Foram realizadas estatística descritiva, com representação de prevalências absoluta e relativa. Para as variáveis contínuas, foram determinadas a normalidade de distribuição dos dados pelo teste de Kolmogorov Smirnov, e posteriormente, o teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi aplicado para avaliar a diferença da soma dos postos de Wilcoxon. A análise de *Machine Learning* foi utilizada para construção de modelos preditivos do óbito no grupo estudado. Foram aplicados nove algoritmos de classificação supervisionada, a citar-se o CART, C5.0, Bagging, Random Forest, Boosting, o Support Vector Machine (SVM) com três kernels (linear, polynomial e radial) e o k-nearest neighbors (KNN). A acurácia, sensibilidade, especificidade e índice Kappa foram utilizados para avaliar o desempenho de cada modelo. A espacialização da do IDS COVID-19 e do IDHM segundo a mortalidade materna foi efetuada para visualização da distribuição desses fatores no país. A origem dos dados exime o estudo da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa.

**Resultados:** Os fatores socioeconômicos e de saúde materno-infantil municipais foram associados ao óbito, com exceção do GINI. Ademais, fatores sociodemográficos individuais, a citar-se a etnia e escolaridade, estiveram relacionadas ao óbito e à adesão ao imunizante. Na análise de *Machine Learning*, o algoritmo Boosting apresentou melhor métrica de desempenho na predição do óbito, com acurácia de 74,6%, sensibilidade de 73,3% e especificidade de 76,0%. Na análise espacial, observou-se maior mortalidade materna por COVID-19 em municípios das macrorregiões Norte e Nordeste, locais representados no mapa com menores valores de IDHM e maior desigualdade social em saúde no período da pandemia, segundo IDS COVID-19.

**Conclusão:** O *Machine Learning* pode ser uma técnica aplicada na predição do desfecho de hospitalizações por COVID-19 a partir de variáveis individuais, como a presença de comorbidades, condição socioeconômica e indicadores municipais de saúde e sociodemográficos. Além disso, as inequidades sociais foram refletidas na imunização e na mortalidade por COVID-19 entre as gestantes brasileiras.

Palavras-chave: Fatores Socioeconômicos. Saúde Materno-Infantil. Brasil. SARS-CoV-2.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 é definida como uma doença causada pelo SARS-CoV-2, que foi inicialmente identificada em Wuhan, na província de Hubei, China, em dezembro de 2019. Apesar da Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar fim da pandemia em maio de 2023, a doença persiste de forma endêmica em algumas regiões do mundo (WHO, 2023). Até o ano de 2024, mundialmente foram registrados mais de 774,4 milhões de casos confirmados e mais de 7 milhões de óbitos. O Brasil ocupa a sexta posição entre os países que registraram maior número de pessoas infectadas, com mais de 37,7 milhões de casos confirmados e, desse número, mais de 705 mil morreram (OPAS; OMS, [S.d.]).

As desigualdades sociais pré-existentes no Brasil foram amplificadas pela pandemia, e afetou a disponibilidade de serviços de saúde para indivíduos e comunidades, e de recursos para o manejo na pandemia nos municípios e Estados (DALL'ALBA; ROCHA, 2021). Este cenário é evidenciado pela proporção da população vacinada com 1ª e 2ª dose ou dose única em cada macrorregião do país, em que a região Sul apresentou maior prevalência da população vacinada (82,55%), enquanto a região norte apresentou a menor prevalência (64,16%) (OPAS; OMS, [S.d.]). No âmbito individual, a desigualdade social também esteve associada à imunização, conforme demonstrado em um levantamento realizado em março de 2021 com 8,5 milhões de pessoas que receberam a primeira dose da vacina, mostrou que apesar de negros e pardos representarem 54% da população brasileira correspondiam a apenas 23% da amostra foi imunizada (MARTINS *et al.*, 2023).

Do mesmo modo, o serviço de assistência à saúde da mulher e da criança sofreu influência das inequidades sociais individuais e coletivas, com potencial prejuízo às boas práticas assistenciais, iniciando-se na atenção pré-natal (DINIZ; BRITO; RONDON, 2022). Este contexto contribuiu para o aumento das mortes maternas no Brasil pela COVID-19 e o país apresentou uma das maiores taxas mundiais de óbitos nesse grupo, com letalidade de 12,7% em período anterior a

imunização (SOUZA, ALEX SANDRO ROLLAND; AMORIM, 2021; TAKEMOTO *et al.*, 2020). O estudo de Takemoto *et al.*, (2020) identificou que a presença de diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade foram condições associadas à mortalidade na população obstétrica no Brasil. Além disso, Diniz e colaboradores (2022) destacam o atraso na identificação e testagem de gestantes com sintomas da COVID-19, na internação e tratamento em centros de terapia intensiva, que também contribuíram para maior mortalidade.

Assim, o levantamento de dados detalhados sobre as desigualdades sociais e condições de saúde, bem com a influência destes no desfecho da COVID-19, permitem compreender a distribuição das características específicas da doença no território brasileiro. Destaca-se que muitos estudos que avaliaram os efeitos da COVID-19 abordaram a população adulta e idosa, e as informações sobre gestantes brasileiras são limitadas. Portanto, o objetivo deste estudo foi desenvolver modelos preditivos para o óbito por COVID-19 em gestantes brasileiras a partir de indicadores municipais de saúde materno-infantil e socioeconômicos.

## **METODOLOGIA**

### **Delineamento do estudo e descrição da amostra**

Trata-se de um estudo longitudinal, que foi realizado a partir da análise de dados secundários. O conjunto de dados consiste nas notificações compulsórias do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe), disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Ministério da Saúde.

Foram incluídas as notificações de hospitalizações registradas desde o início da pandemia de COVID-19 (16/03/2020), até a data da declaração pela Organização Mundial da Saúde (OMS) do fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19 (05/05/2023), compreendendo os três anos da pandemia. O tratamento inicial do banco passou pela etapa de checagem das informações, sendo que aqueles casos que apresentaram inconsistências foram retirados da amostra.

Foram avaliados todos os casos de hospitalizações decorrentes da síndrome respiratória pelo novo coronavírus em gestantes. Aqueles que não apresentaram o desfecho da doença (cura/óbito), não foram incluídos na amostra, assim como os casos com dados ausentes para idade e trimestre gestacional. Ao final, o banco de dados foi composto por 16202 gestantes.

Relacionado as demais variáveis de interesse, foram excluídos apenas os casos em que o valor apresentado no banco de dados não correspondeu a nenhuma classificação determinada pelo dicionário de dados da ficha de registro individual dos casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizados.

### **Variáveis do estudo**

As variáveis analisadas foram geradas a partir da ficha de registro individual dos casos de SRAG hospitalizados, as quais eram anonimizadas e foram disponibilizadas após tratamento. A variável dependente investigada neste estudo foi o desfecho dos casos de hospitalizações por COVID-19, classificada em cura ou óbito.

As variáveis independentes consideradas nas análises foram: a idade, em anos; etnia autodeclarada, compreendendo as categorias disponíveis na ficha de notificação (branca, preta, amarela, parda, indígena); escolaridade (com e sem ensino médio); trimestre gestacional em três categorias, de acordo com a semana gestacional na data da internação, a citar-se primeiro trimestre (1 a 13 semanas), segundo trimestre (14 a 26 semanas) e terceiro trimestre (27 a 41 semanas).

Relacionado às comorbidades, foram avaliadas a presença de doença cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade. As informações foram colhidas no momento da hospitalização, pelo relato das pacientes ou acompanhantes. Além disso, foi avaliada a imunização contra COVID-19, conforme adesão à primeira e segunda dose e o reforço.

Além das variáveis supracitadas, foram analisados indicadores socioeconômicos dos municípios de residência das mulheres que compõem a amostra do estudo, especificamente o índice GINI, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) no ano de 2021, que contempla três dimensões: longevidade, avaliado pela expectativa de vida no município; educação,

representando o nível de escolaridade da população adulta; renda, obtido a partir do indicador renda per capita. Para análise descritiva, o IDHM foi classificado de acordo com o ponto de corte proposto pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (BRASIL, 2021; BRASIL, 2010). O índice foi categorizado como muito alto ( $> 0,80$ ), alto ( $> 0,70$  e  $\leq 0,80$ ), médio ( $> 0,55$  e  $\leq 0,70$ ) e baixo ( $\leq 0,55$ ) (BRASIL, 2021).

Ainda, foram avaliados fatores relacionados à saúde materno-infantil dos municípios, segundo dados disponibilizados no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) no período de 2020 a 2023. Foram determinadas as seguintes taxas segundo os nascimentos no período: de nascimentos à termo (%), que consiste na proporção no número de nascimentos com idade gestacional adequada ( $\geq 37$  e  $< 42$  semanas); de pré-natal adequado (%), iniciado até a 13<sup>a</sup> semana de gestação e com no mínimo seis consultas; da adequação do número de consultas (%) pré-natal ( $\geq 6$  consultas); dos óbitos neonatais (‰) ( $< 27$  dias de vida). As taxas municipais de óbito neonatal foram dicotomizadas de acordo com um dos indicadores do objetivo três dos ODS, que é de reduzir a mortalidade nesse grupo para pelo menos 12 por 1.000 nascidos vivos até 2030 para verificação da prevalência de municípios acima desse número (SÁ; BENEVIDES, 2019).

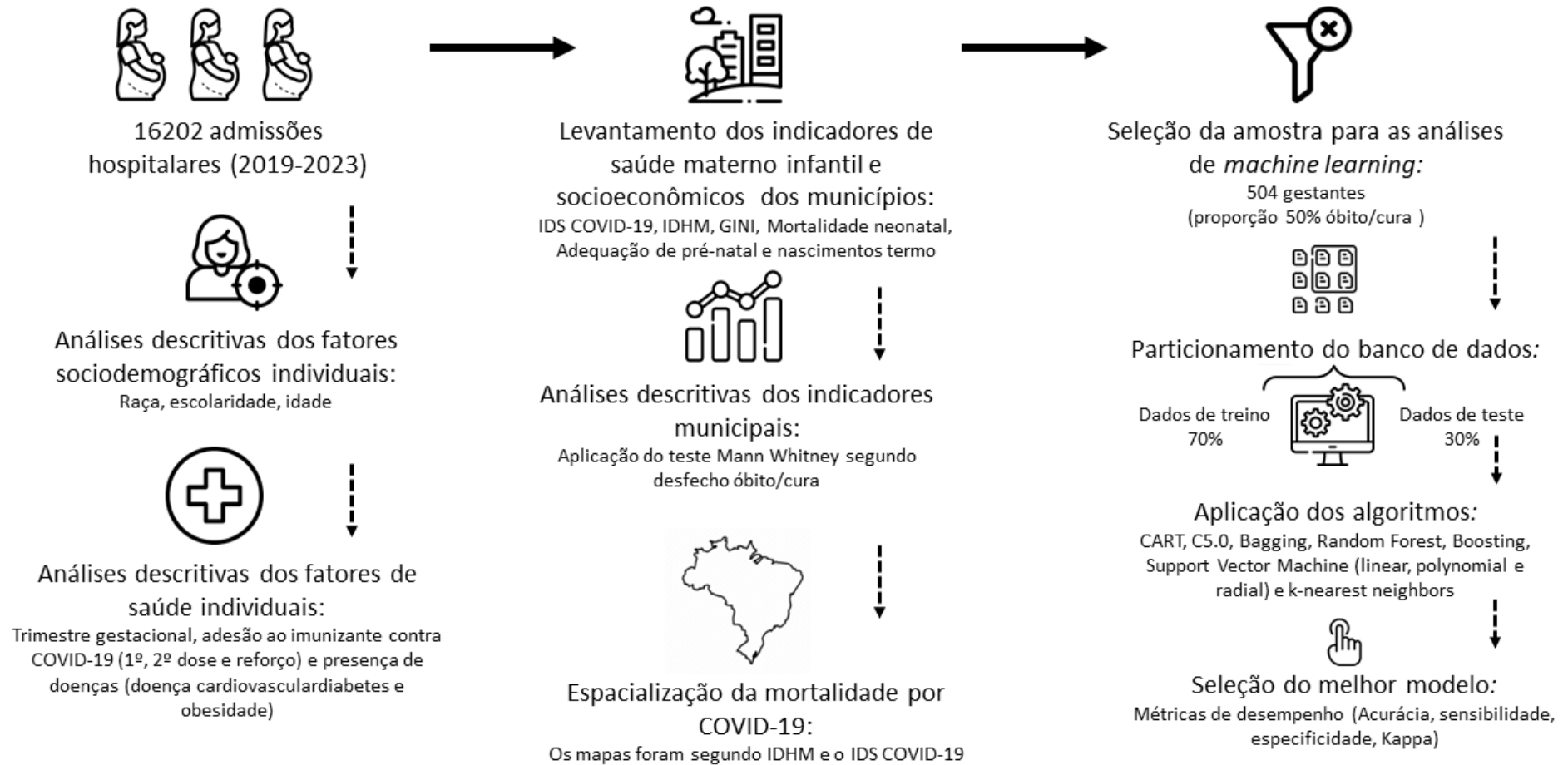
Outro indicador avaliado foi o Índice de Desigualdades Sociais para COVID-19 (IDS COVID-19), que é determinado a partir de três domínios: Socioeconômico, representado pelo Índice Brasileiro de Privação (IBP), composto por indicadores de renda, escolaridade e condições de habitação; Sociodemográfico, que combina o percentual da população residente em domicílios com densidade domiciliar maior que dois habitantes, o percentual de idosos em situação de pobreza e de pessoas pretas, pardas e indígenas; Dificuldade de acesso aos serviços de saúde, que inclui a taxa de leitos por Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e respiradores, por 100 mil habitantes, considerando a distância entre os municípios da macrorregião de saúde e a população de cada município. O IDS COVID-19 é representado em quintis e variam de muito baixa desigualdade social em saúde (quartil 1) para a situação de muito alta desigualdade social em saúde (quartil 5) (GRIMBERG *et al.*, 2022)

### **Análises estatísticas**

As análises foram conduzidas no software R versão 4.3.2 utilizando o RStudio IDE 2023 (R CORE TEAM, 2023). Após o download, o banco de dados foi importado e os casos de COVID-19 foram selecionados, bem como as variáveis de interesse conforme a figura 1.

A estatística descritiva foi realizada por meio da frequência absoluta e relativa e a associação entre as variáveis de interesse foi avaliada pelo teste Qui-quadrado ( $p < 0,05$ ). Para as variáveis contínuas, foram determinadas a normalidade de distribuição dos dados pelo teste de Kolmogorov Smirnov, e posteriormente, o teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi aplicado para avaliar a diferença da soma dos postos de Wilcoxon de acordo com o desfecho da doença (cura/óbito).

As análises de *Machine Learning* (ML) foram realizadas com uso da classificação supervisionada para os modelos preditivos, a partir dos indicadores de saúde materno infantil e socioeconômicos dos municípios no modo contínuo (IDHM, IDS COVID-19 e mortalidade neonatal), além disso, foram incluídas as variáveis categóricas relacionadas à imunização, comorbidades (obesidade, diabetes mellitus, doença cardiovascular), escolaridade, etnia e trimestre gestacional, além da idade em anos consideradas como fator de risco para o óbito.



Fonte: os autores.

**Figura 1. Etapas de análises do estudo.**

Índice de Desigualdades Sociais para Covid-19 (IDS COVID-19); Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)

Foram testados cinco algoritmos baseados em árvore de decisão: CART; C5.0; Bagging; Random Forest; Boosting (MAX KUHN, 2020). Ainda, foram construídos modelos baseados no hiperplano e vizinhos próximos, o Support Vector Machine (SVM) com três kernels (linear, polynomial e radial) e o k-nearest neighbors (KNN), respectivamente. O conjunto de dados para o treino e teste foi constituído por 70% e 30% da amostra, respectivamente. Para cada modelo, a reamostragem e comparação dos modelos foi realizada por validação cruzada e cada algoritmo foi aplicado 300 vezes, com ajuste dos hiperparâmetros com k-fold = 10 e 3 repetições.

Considerando que alguns algoritmos não toleram valores ausentes e que alguns métodos de imputação podem inserir vieses no banco de dados, sobretudo para variáveis categóricas, os casos com dados ausentes foram excluídos para essa análise (MATT DOWLE; ARUN SRINIVASAN, 2021). Além disso, após testes para treinamento do banco de dados, foi observado a ocorrência de *underfitting*, com baixo desempenho dos modelos devido à menor prevalência de óbito, o que resultou em uma superestimação da prevalência de recuperação/cura. Deste modo, para melhor ajuste, todos os casos de óbitos e uma amostra de mesmo número de cura foi selecionado aleatoriamente para representar a ocorrência de óbito e cura de forma igualmente proporcional.

Para todos os modelos supracitados, foram extraídas as métricas de desempenho obtidas nos conjuntos de dados, teste e treino. A comparação para determinar qual modelo se ajustou melhor aos dados foi feita a partir dos valores de acurácia no conjunto de dados de teste. Ainda, foram apresentados neste trabalho os valores do Coeficiente de Concordância de Kappa, Sensibilidade e Especificidade dos modelos. Para o modelo com maior acurácia, foram extraídas as variáveis de importância. Essa medida varia de 0% a 100%, em que a importância relativa é calculada pela divisão da pontuação da importância de cada variável pelo maior score de importância das variáveis multiplicado por 100%.

A espacialização da letalidade da infecção causada pelo SARS-CoV-2 em gestantes hospitalizadas foi efetuada para o território nacional, com desagregação por município. O preenchimento do fundo dos mapas foi efetuada com os indicadores IDHM e IDS COVID-19, com maior tonalidade da cor para

os locais com maior valor das variáveis. Foram plotadas a mortalidade materna por COVID-19 por 100.000 nascidos vivos, para todas as capitais dos estados e para as 4 cidades com maior população de cada estado, exceto aquelas com ausência de dados sobre óbitos por COVID-19 no banco de dados avaliado.

### **Aspectos éticos**

Os dados avaliados são públicos, fornecidos pelo SIVEP Gripe e estão disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset>), do Ministério da Saúde. Portanto, dispensa a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), de acordo com o artigo 1º, parágrafo único da Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde, segundo os termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que isenta pesquisas que utilizam dados públicos do registro e aprovação no CEP (BRASIL, 2011).

### **RESULTADOS**

A prevalência de evolução para óbito foi de 7,62% (n = 1236) em toda amostra. A idade mediana das gestantes avaliadas foi de 30 anos (P25: 25 anos; P75: 35 anos), com maior mediana entre o grupo que foi a óbito (mediana: 32; P25: 27; P75:37 anos). Ao avaliar o Índice de Desenvolvimento Humano dos municípios de residências das gestantes, verificou-se que 1,8% (n = 293) residiam em locais com baixo IDH, 24,4 % com médio, 58,6% com alto e 15,1% muito alto. Ainda, 6,2% (n = 1006) das mulheres eram de municípios com taxas de mortalidade neonatal superior a 12/1000 nascidos vivos.

A Tabela 1 apresenta a comparação da soma de postos dos indicadores de saúde materno infantil e socioeconômicos dos municípios de residência das gestantes conforme desfecho da doença COVID-19 (Cura/Óbito), de acordo com o teste de Mann Whitney. Apenas o Índice GINI não apresentou diferença. Relacionado ao IDHM, os valores foram maiores entre as gestantes que evoluíram para cura, assim como as demais dimensões do índice. Para os indicadores de saúde materno-infantil, as taxas de adequação do pré-natal e número de consultas foram maiores nos municípios de gestantes que evoluíram

para cura, assim como os nascimentos à termo. Já os óbitos neonatais foram maiores nos municípios do grupo que foi a óbito.

**Tabela 1. Distribuição dos indicadores municipais de saúde materno infantil e socioeconômicos segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).**

Indicadores	Total Mediana (P25-P75)	Cura Mediana (P25-P75)	Óbito Mediana (P25-P75)	Mann-Whitney (valor p)
Índice GINI	0,535 0,493-0,597	0,535 0,493-0,598	0,537 0,691-0,773	0,532
IDHM	0,747 0,696-0,785	0,749 0,697-0,785	0,737 0,691-0,773	<0,001
IDHM Renda	0,739 0,681-0,786	0,740 0,681-0,786	0,731 0,673-0,772	<0,001
IDHM Longevidade	0,837 0,818-0,855	0,837 0,818-0,855	0,833 0,810-0,847	<0,001
IDHM Educação	0,675 0,598-0,719	0,676 0,598-0,719	0,660 0,594-0,715	<0,001
Adequação nº consultas pré-natal (%)	78,1 66,9-83,1	78,2 67,0-83,3	75,8 65,7-82,2	<0,001
Adequação do pré-natal (%)	5,81 4,49-7,98	6,13 4,64-7,82	5,76 4,5-7,4	<0,001
Nascimentos à termo (%)	86,7 84,3-88,5	86,8 84,4-88,6	86,2 83,7-88,1	<0,001
Mortalidade neonatal (‰)	7,6 6,4-9,0	7,6 6,4-9,0	8,1 7,02-9,32	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica); P25 (Percentil 25); P75 (Percentil 75); IDHM (Índice de Desenvolvimento Humano Municipal); % (Percentual); ‰ (Taxa por mil).

Para avaliar a influência da etnia, da escolaridade e da adesão ao imunizante na ocorrência de óbito pela COVID-19, uma análise de qui-quadrado foi efetuada e a Tabela 2 mostra que a imunização esteve associada ao desfecho, considerando a 1ª dose, 2ª dose e dose de reforço, com menores prevalências de óbito conforme maior número de doses. Assim, foi observado que 9,38% das gestantes não vacinadas morreram, essa prevalência foi menor para uma dose (4,15%), duas doses (1,13) e dose de reforço (0,0%). Destaca-se que entre as mulheres hospitalizadas que receberam a dose de reforço, observou-se ausência de óbito. Ainda, relacionado a etnia, a proporção de óbito foi maior entre mulheres pardas e pretas (8,93%), comparado às brancas (6,85), assim como nas gestantes sem ensino médio completo (9,79%), comparado às com maior escolaridade (8,13%). Do mesmo modo, foi observado maior

prevalência de óbito na ocorrência de doença cardiovascular (13,52%) e obesidade (21,48%). Quanto ao IDS COVID-19 dos municípios de residência das gestantes, houve associação dos maiores escores do índice com o óbito. Comparado ao escore de maior igualdade social em saúde (escore 1) que apresentou prevalência de óbito de 5,92%, os escores 3, 4 e 5 apresentaram prevalências de 8,34%, 10,04% e 9,19%, respectivamente.

**Tabela 2. Distribuição dos fatores de risco segundo óbito/cura dos casos hospitalizados de SRAG causados pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).**

Fatores de risco (amostra total)	Cura n (%)	Óbito n (%)	Total n	Qui-quadrado (p)
Vacina COVID-19 (n = 16202)				
Nenhuma dose	11327 (90,62)	1173 (9,38)	12500 (77,15)	
1 dose da vacina	946 (95,85)	41 (4,15)	987 (6,09)	<0,001
2 doses da vacina	1919 (98,87)	22 (1,13)	1941 (11,98)	<0,001
Dose de reforço	774 (100,00)	0 (0,00)	774 (4,78)	<0,001
Trimestre gestacional (n = 16202)				
1º trimestre	1471 (93,69)	99 (6,31)	1570 (9,69)	-
2º trimestre	3741 (90,19)	407 (9,81)	4148 (25,60)	<0,001
3º trimestre	9754 (93,04)	730 (6,96)	10484 (64,71)	0,364
Etnia (n = 13883)				
Branca	6028 (93,15)	443 (6,85)	6471 (45,94)	-
Preta/Parda	6750 (91,07)	662 (8,93)	7412 (52,62)	<0,001
Escolaridade (n = 7226)				
Ensino médio completo	4939 (91,87)	437 (8,13)	5376 (74,40)	
Ensino médio incompleto	1669 (90,21)	181 (9,79)	1850 (25,60)	0,031
Diabetes <i>mellitus</i> (n = 4997)				
Ausente	3503 (89,87)	395 (10,13)	3898 (78,01)	
Presente	966 (87,90)	133 (12,10)	1099 (21,99)	0,068
Doença cardiovascular (n = 4909)				
Ausente	3631 (89,97)	405 (10,03)	4036 (82,22)	
Presente	755 (86,48)	118 (13,52)	873 (17,78)	0,003
Obesidade (n = 4875)				
Ausente	3616 (91,04)	356 (8,96)	3972 (81,48)	
Presente	709 (78,52)	194 (21,48)	903 (18,52)	<0,001
IDS COVID-19 (Quintis) (n = 16188)				
1	4197 (94,08)	264 (5,92)	4461 (27,56)	
2	3288 (93,65)	223 (6,35)	3511 (21,68)	0,450
3	3165 (91,66)	288 (8,34)	3453 (21,34)	<0,001
4	2465 (89,96)	275 (10,04)	2740 (16,93)	<0,001
5	1837 (90,81)	186 (9,19)	2023 (12,49)	<0,001

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica).

Ainda, para verificar a associação entre a escolaridade e a etnia na adesão ao imunizante contra o vírus SARS-CoV-2, o teste qui-quadrado foi realizado e revelou que as mulheres pretas e pardas, comparadas às brancas, apresentaram menores prevalência da 1º dose, 2º dose e dose de reforço do imunizante (Tabela 4). Do mesmo modo, foi observada associação entre a escolaridade e a vacinação, em que gestantes sem ensino médio completo apresentaram menor adesão à segunda dose e ao reforço.

**Tabela 3. Distribuição adesão ao imunizante contra o SARS-CoV-2 segundo etnia e escolaridade de gestantes hospitalizadas com COVID-19, notificados pelo SIVEP Gripe no Brasil (2020-2023).**

Fatores de risco (amostra total)	n (%)	n (%)	Total n	Qui-quadrado (p)
<b>Vacina COVID-19</b>				
<b>≥ 1 dose da vacina    &lt; 1 doses da vacina</b>				
Etnia (n = 13883)				
Branca	1860 (28,74)	4611 (71,26)	6471 (46,61)	-
Preta/Parda	1427 (19,25)	5985 (80,75)	7412 (53,39)	<0,001
Escolaridade (n = 7226)				
Ensino médio completo	1330 (24,73)	4046 (75,27)	5376 (74,40)	
Ensino médio incompleto	436 (23,56)	1414 (76,44)	1850 (25,60)	0,326
<b>Vacina COVID-19</b>				
<b>≥ 2 doses da vacina    &lt; 2 doses da vacina</b>				
Etnia (n = 13883)				
Branca	1385 (21,40)	5086 (78,60)	6471 (46,61)	-
Preta/Parda	980 (13,22)	6432 (86,78)	7412 (53,39)	<0,001
Escolaridade (n = 7226)				
Ensino médio completo	980 (18,22)	4396 (81,78)	5376 (74,40)	
Ensino médio incompleto	281 (15,19)	1569 (84,81)	1850 (25,60)	0,003
<b>Reforço da vacina COVID-19</b>				
<b>Com dose de reforço                      Sem dose de reforço</b>				
Etnia (n = 13883)				
Branca	385 (5,18)	6086 (94,82)	6471 (46,61)	-
Preta/Parda	289 (3,90)	71235 (96,10)	7412 (53,39)	<0,001
Escolaridade (n = 7226)				
Ensino médio completo	286 (5,32)	5090 (94,68)	5376 (74,40)	
Ensino médio incompleto	71 (3,84)	1779 (96,16)	1850 (25,60)	0,013

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica).

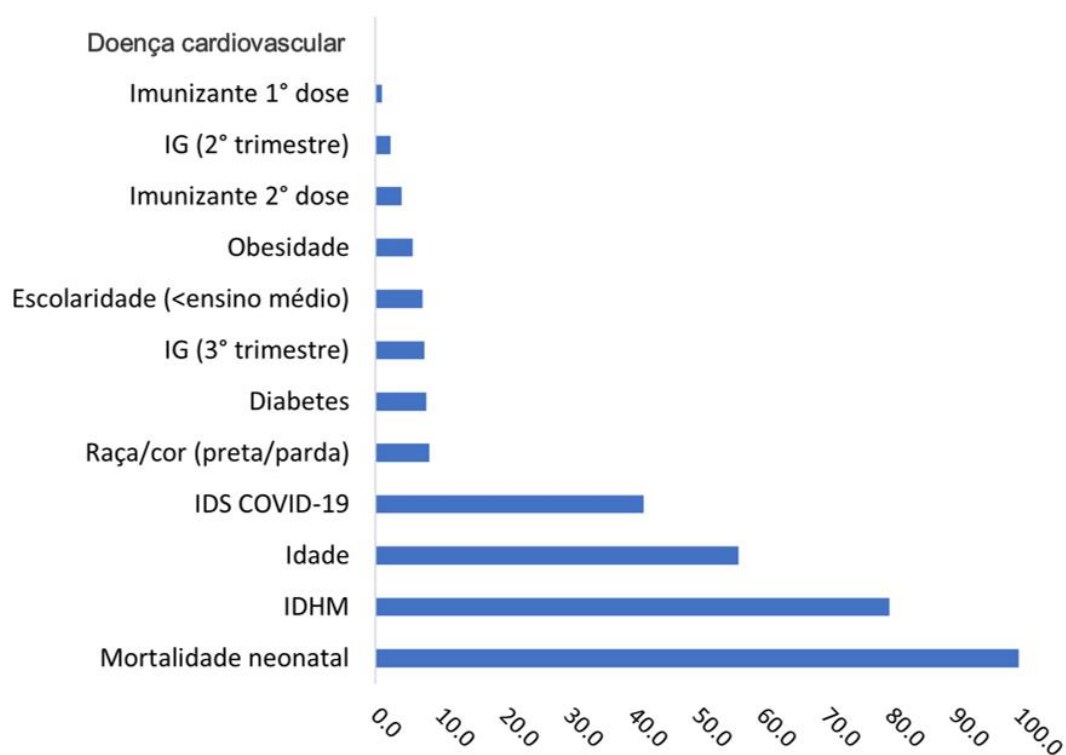
Na análise de *Machine Learning*, as métricas de desempenho no conjunto de teste demonstraram que o melhor modelo foi o *Boosting*, conforme valor de acurácia (0,746). Ainda, o modelo *Boosting* apresentou maior especificidade (0,760) na predição, e elevada sensibilidade (0,733). Os melhores modelos consistem em predições que utilizaram árvores de decisão complexas para classificação e predição do óbito, a citar-se o Boosting, Random Forest e Bagging.

O gráfico de importância das variáveis apresenta aquelas que mais foram utilizadas no particionamento do banco para a predição do óbito (Figura 2). Destaca-se que as variáveis numéricas apresentam maior importância devido a maior possibilidade de particionamento, a citar-se a mortalidade neonatal, o IDHM e a idade. Os valores da importância relativa da variável variam de 0% a 100%. A variável mais importante foi o IDHM, o que demonstra que seu maior efeito sobre a melhoria do modelo no particionamento sobre a sequência de árvores.

**Tabela 4. Métricas de desempenho dos modelos de *Machine Learning* para predição do desfecho (cura/óbito) a partir de fatores de risco individuais e de indicadores municipais de saúde materno infantil e socioeconômicos de gestantes hospitalizadas com SRAG causada pelo vírus SARS-CoV-2.**

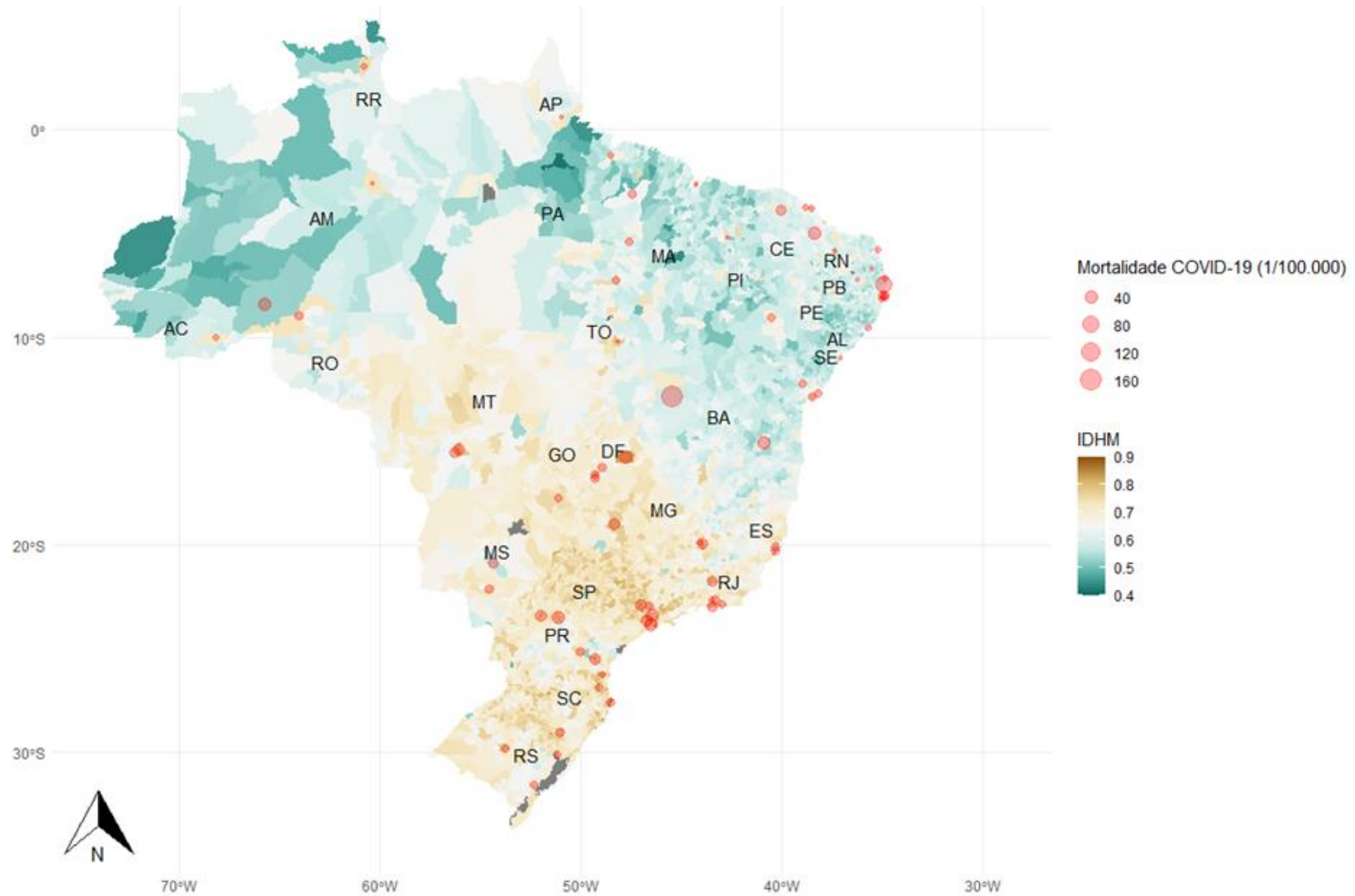
Algoritmo/método	Conjunto de dados de treino				Conjunto de dados de teste			
	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Kappa	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Kappa
CART	0,696	0,757	0,636	0,393	0,666	0,746	0,586	0,333
C5.0	0,997	0,994	1,000	0,994	0,686	0,680	0,693	0,493
Bagging	1,000	1,000	1,000	1,000	0,713	0,693	0,733	0,426
Random Forest	1,000	1,000	0,994	1,000	0,726	0,706	0,746	0,453
Boosting	1,000	1,000	1,000	1,000	0,746	0,733	0,760	0,493
SVM Linear	0,702	0,757	0,647	0,404	0,666	0,746	0,586	0,333
SVM Radial	0,798	0,841	0,755	0,597	0,680	0,720	0,640	0,360
SVM Polinomial	0,798	0,841	0,755	0,597	0,693	0,746	0,640	0,386
KNN	0,739	0,779	0,698	0,478	0,693	0,706	0,680	0,386

SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave); SIVEP (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica); CART (Classification And Regression Tree); KNN (k-nearest neighbors); SVM (Support Vector Machine).



**Figura 2. Gráfico de importância relativa das variáveis na predição do desfecho da COVID-19 em gestantes brasileiras hospitalizadas (cura/óbito), segundo algoritmo *Boosting*.**

Nas figuras 3 e 4, o preenchimento dos mapas representam o IDHM e o IDS COVID-19, respectivamente. Os municípios apresentam menor desenvolvimento nos locais com maior intensidade da cor azul, que correspondem aos menores valores de IDHM, assim como maior desigualdade em saúde, segundo IDS COVID-19. Portanto, as regiões com cores marrons representam os maiores IDHM e menores escores do IDS COVID-19. Deste modo, as regiões Norte e Nordeste apresentam menores IDHM e maior desigualdade social em saúde. Para as duas figuras, os pontos em vermelho representam a mortalidade por COVID-19 para os municípios e as maiores taxas são representadas por pontos de maior diâmetro, conforme a legenda. É possível observar que algumas cidades das regiões Norte e Nordeste apresentaram mortalidade maior que 40/100.000, a citar-se: São Desidério (BA); Caaporã (PB); Morada Nova (CE); Lábrea (AM); Vitória da conquista (BA).



**Figura 3. Padrão espacial bivariado do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal e da mortalidade entre gestantes hospitalizadas com infecção causada pelo SARS-CoV-2, notificados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe no Brasil.**

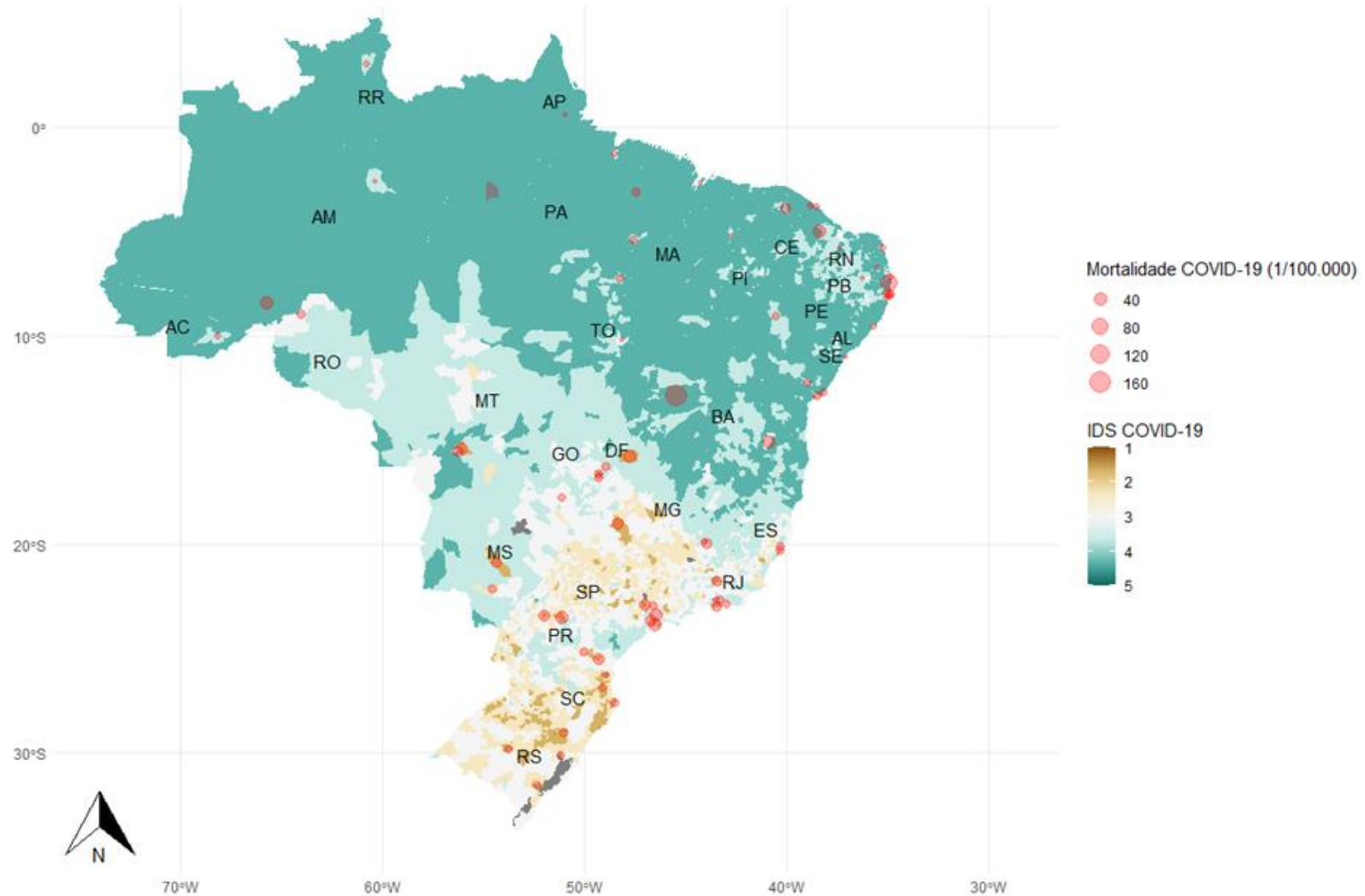


Figura 4. Padrão espacial bivariado do Índice de Desigualdade Social para COVID-19 e da mortalidade entre gestantes hospitalizadas com infecção causada pelo SARS-CoV-2, notificados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe no Brasil.

## DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou relação do óbito por COVID-19 notificados em gestantes brasileiras no SIVEP Gripe no período de 2020 a 2023 com indicadores municipais de saúde materno-infantil coletivos (mortalidade neonatal e adequação do pré-natal) e individuais, refletidos pela presença de doenças (doença cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade). Do mesmo modo, identificou relação com indicadores sociodemográficos dos municípios de residência das gestantes (IDHM, IDHM longevidade, IDHM renda e IDHM educação) e das gestantes (etnia, escolaridade e idade). Ainda, indicou a eficácia do IDS COVID-19 na estratificação de locais com maior desigualdade social em saúde no período da pandemia.

Além dos resultados supracitados, o estudo apresenta a capacidade das técnicas de *Machine Learning* baseadas em árvores de decisão na predição do desfecho das hospitalizações de gestante com COVID-19 a partir de variáveis disponíveis na Plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e indicadores de saúde materno-infantil e sociodemográficos dos municípios de residência das mulheres. O desenvolvimento de modelos com a técnica pode otimizar a tomada de decisão no sistema público de saúde e assim, reduzir a letalidade pela doença.

Outros estudos que avaliaram a relação entre indicadores de saúde municipais e o óbito por COVID-19 corroboram com os resultados encontrados nesse estudo (AL MUTAIR *et al.*, 2021; ARAUJO *et al.*, 2023). Nesse sentido, uma metanálise evidenciou o impacto da pandemia nos indicadores de saúde materno-infantil e sua relação com a ineficiência dos sistemas de saúde no manejo da COVID-19 (CHMIELEWSKA *et al.*, 2021). Os autores observaram aumento da mortalidade materna e natimortos, durante a pandemia em comparação a períodos anteriores, sobretudo em países de baixa renda. A eficácia dos serviços de saúde voltados ao grupo materno-infantil nos municípios está diretamente associada a saúde geral da população, pois trata-se de um serviço voltado para a atenção primária à saúde que deve ser priorizado (FLORES-QUISPE *et al.*, 2024).

O menor acesso aos serviços de saúde, a citar-se às consultas pré-natal, somado à insegurança materna, elevou o risco habitual da gestação, sobretudo

para as gestantes que já apresentavam alguma comorbidade, especificamente a doença cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade. Assim, contribuiu para elevar o risco de óbito nesse grupo, na ocorrência de contaminação pelo vírus SARS-CoV-2 (DINIZ; BRITO; RONDON, 2022; SIQUEIRA *et al.*, 2022; SOUZA, ALEX SANDRO ROLLAND; AMORIM, 2021). Em seu estudo, Siqueira e colaboradores (2022) descreveram que doenças cardiovasculares (6,1%), diabetes (6,7%) e a obesidade (6,4%) foram as comorbidades pré-existentes mais comuns nas gestantes hospitalizadas e elevaram o risco de óbito em 1,6 (IC 95% 1,3-2,0), 1,4 (IC 95% 1,1-1,7) e 2,1 (IC 95% 1,7-2,5) vezes na análise bivariada.

Nesse sentido, como medida para redução dos riscos, alguns países implementaram uma rotina de atendimentos virtuais para gestantes, o que contribuiu potencialmente para manutenção dos cuidados pré-natal (FRYER *et al.*, 2020; SHMERLING *et al.*, 2022). Nos Estados Unidos, foram implementados modelos híbridos, com quatro consultas presenciais e as demais no formato virtual para gestações de baixo risco (SHMERLING *et al.*, 2022). Destaca-se que essa medida seria eficaz no Brasil, no entanto, para as mulheres de regiões com maior vulnerabilidade socioeconômica, a implantação da estratégia seria complexa, devido as inequidades no acesso à tecnologia e internet (NAKAYAMA *et al.*, 2023).

No que concerne à desigualdade sociais, o estudo demonstrou a maior ocorrência de óbitos em mulheres pretas e pardas, e em mulheres com menor escolaridade. Resultado semelhante foi registrado nos Estados Unidos, em que 88,0% das gestantes que morreram durante a primeira onda da pandemia eram pretas ou de grupos étnicos minoritários (KNIGHT *et al.*, 2020). Todo esse cenário evidencia a desproporcionalidade do impacto da COVID-19 relatada por Souza Santos e colaboradores no primeiro ano da pandemia, em que o número de óbitos observado em gestantes brasileiras pretas foi 2 vezes maior, quando comparado às brancas (DE SOUZA SANTOS *et al.*, 2021).

Corroborando com esse trabalho, um estudo realizado com gestantes e puérperas brasileiras demonstrou que mulheres pretas foram hospitalizadas com piores condições clínicas, quando comparadas às brancas, com maior prevalência de necessidade de ventilação mecânica, cuidados em Unidades de

Tratamento Intensivo e óbitos (DE SOUZA SANTOS *et al.*, 2021). Os autores destacam que eram similares quanto à presença de comorbidades, portanto, atribuem predominantemente aos determinantes sociais da saúde os resultados encontrados, sobretudo o óbito, que foi observado em 17% do grupo composto por mulheres pretas, comparado a 8,9% nas brancas.

Após o início da imunização contra a doença as disparidades foram ainda maiores, visto que a taxa de vacinação entre a população preta e parda foi menor (MARTINS *et al.*, 2023). Nesse sentido, um estudo realizado por Boing *et al.*, (2023) identificou que os municípios com menor escolaridade, maior proporção de população negra (pretos e pardos), maior índice de Gini e piores indicadores de serviços de saúde, apresentaram maior probabilidade de menor cobertura vacinal. Os resultados também evidenciaram desigualdades regionais, com menor prevalência de vacinação nas regiões norte e nordeste (BOING *et al.*, 2023).

Do mesmo modo, os indicadores de desenvolvimento, tal qual o IDHM e seus componentes (longevidade, educação e renda), estão relacionados ao desfecho da COVID-19 em outros países do mundo, como demonstrado por Cuñarro-López e colaboradores (2021) em estudo desenvolvido na Espanha, que identificou o índice como um fator de risco independente, explicando grande parte do aumento da mortalidade materna (CUÑARRO-LÓPEZ *et al.*, 2021). O mesmo resultado foi observado na Indonésia, com maior prevalência de óbitos nas cidades com menor IDH (PRASETYO *et al.*, 2023).

A aplicação do *Machine Learning* na predição do óbito pela COVID-19 revelou a eficácia do uso de indicadores sociodemográficos e de saúde municipais, combinados a fatores individuais, como a presença de doenças e imunização. Relacionado à capacidade das variáveis de melhoria dos modelos, aquelas que foram inseridas no modo contínuo apresentaram maior importância relativa, comparadas às variáveis categóricas. Este resultado demonstra a importância de testar as variáveis contínuas e categorizadas nos modelos de *Machine Learning*, para comparar em qual formato o ajuste é melhor (MONTAZERI *et al.*, 2021; WINSTON; MCCANN; ONOFREI, 2022). O estudo de Winston e colaboradores (2022) revelou que a adição de fatores

socioeconômicos otimizou a capacidade de previsão dos modelos de *Machine Learning*, corroborando com nossos achados.

O modelo que utilizou o algoritmo Boosting foi o mais acurado, assim como observado por Ikemura e colaboradores (2021) que adotaram variáveis clínicas para predição do óbito. De fato, os modelos que utilizam árvores de decisão apresentam melhores métricas de desempenho na predição de desfechos clínicos categóricos, assim como a ocorrência do óbito ou a recuperação da doença COVID-19 (IKEMURA *et al.*, 2021; YOUNG *et al.*, 2023).

A análise espacial revela a desigualdade existente no território nacional quanto mortalidade materna por COVID-19. Os Estados administrativos da região Norte e Nordeste apresentam piores indicadores de desenvolvimento sociodemográficos e por consequência a população fica mais exposta à desfechos negativos em saúde com agravamento da situação no período da pandemia (SILVA; LIMA; POLLI; RAZIA; PAVÃO; CAVALCANTI; *et al.*, 2020). Neste estudo, o uso do IDS COVID-19 permitiu uma análise mais ampla da relação entre a desigualdade social em saúde e a intensidade do padrão epidemiológico de COVID-19, visto que incorpora a desigualdade étnico-racial relacionada ao percentual de pessoas pretas, pardas e indígenas nos municípios e a estimativa de taxa de leitos de UTI e respiradores por macrorregião de saúde considerando as distancias entre municípios (GRIMBERG *et al.*, 2022).

Em geral, foi observado maior desigualdade nas regiões norte e nordeste, as quais apresentaram municípios com maior mortalidade materna pela COVID-19. Resultados semelhantes foram descritos por Orellana e colaboradores (2022), que o excesso sustentado de óbitos (superior a 30%) nos trimestres março-maio de 2020 e junho-agosto de 2020, exclusivamente nas regiões Norte e Nordeste. Os autores justificaram os achados pela disponibilidade de leitos de UTI, que foi menor nessas regiões.

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao uso de dados de notificação compulsória, como a omissão de casos de internações e a baixa cobertura de alguns campos no preenchimento da ficha de notificação. Outro fator, foi a utilização do índice Gini desatualizado, sendo este o único indicador sem relação com o desfecho de óbito ou cura. O índice mede a desigualdade na distribuição de renda nos municípios, no entanto, destaca-se que a ausência de

atualização dos dados, visto que o último conjunto de dados completos data do ano de 2010, quando foi realizado o penúltimo censo. No ano 2022 o último censo não avaliou essa informação, portanto o dado não foi publicado, assim, fica evidente a necessidade de atualização do mesmo para os municípios brasileiros.

Como pontos fortes, destacamos a combinação de informações individuais e coletivas na previsão do desfecho da doença, o que confirma a maior vulnerabilidade de populações que residem em localidade com menor desenvolvimento. A análise da relação entre o índice de Desigualdades Sociais para COVID-19 e o óbito em gestantes brasileiras também corroboram para o ineditismo desse trabalho. Além disso, a utilização dos dados disponíveis no SIVEP-Gripe permitiu a inclusão de um número considerável de gestantes, com a possibilidade de estratificação de uma subamostra para as análises de *Machine Learning* para a predição do óbito e dos fatores com maior importância para o desfecho.

## **CONCLUSÕES**

O *Machine Learning* pode ser uma técnica aplicada na predição do desfecho de hospitalizações por COVID-19 a partir de variáveis individuais, como a presença de doenças e condição socioeconômica e indicadores municipais de saúde e sociodemográficos. Além disso, as inequidades sociais foram refletidas na adesão à imunização e na mortalidade materna pela doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 nas regiões do Brasil. Ainda, os resultados evidenciam o efeito prévio das desigualdades socioeconômicas e do acesso limitado aos serviços de saúde pelas gestantes na mortalidade pela COVID-19.

## **Financiamento**

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), por meio da concessão de bolsas de estudo.

## **Referências**

AL MUTAIR, Abbas et al. Examining and investigating the impact of demographic characteristics and chronic diseases on mortality of COVID-19: Retrospective

study. PloS one, v. 16, n. 9, p. e0257131, 2021. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257131>>.

ARAUJO, Gustavo Baroni et al. Análise dos municípios com maior incidência de óbitos por COVID-19 no Brasil no período de abril a agosto de 2021. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, v. 6, n. 12, p. 21–35, 13 jan. 2023.

BOING, Antonio Fernando et al. The Brazilian vaccine divide: How some municipalities were left behind in the Covid-19 vaccine coverage. PLOS Global Public Health, v. 3, n. 11, p. e0002493, 10 nov. 2023.

BRASIL et al. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. FJP. [S.l.: s.n.], 2021

BRASIL. LEI No 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011. Brasil: Lei., 18 nov. 2011

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DATASUS: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. Índice de Gini da renda domiciliar per capita segundo Município. Ministério da Saúde. Brasília: [s.n.], 2010

CHMIELEWSKA, Barbara et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health, v. 9, n. 6, p. e759–e772, jun. 2021. Disponível em:  
<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X21000796>>.

CUÑARRO-LÓPEZ, Yolanda et al. Influence of the Human Development Index on the Maternal–Perinatal Morbidity and Mortality of Pregnant Women with SARS-CoV-2 Infection: Importance for Personalized Medical Care. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 16, p. 3631, 17 ago. 2021.

DALL'ALBA, Rafael; ROCHA, Dais Gonçalves. Brazil's response to COVID-19: commercial determinants of health and regional inequities matter. The Lancet Global Health, v. 9, n. 6, p. e726–e727, jun. 2021.

DE SOUZA SANTOS, Debora et al. Disproportionate Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Among Pregnant and Postpartum Black Women in Brazil Through Structural Racism Lens. Clinical Infectious Diseases, v. 72, n. 11, p. 2068–2069, 1 jun. 2021.

DINIZ, Debora; BRITO, Luciana; RONDON, Gabriela. Maternal mortality and the lack of women-centered care in Brazil during COVID-19: Preliminary findings of a qualitative study. The Lancet Regional Health - Americas, v. 10, p. 100239, jun. 2022.

SÁ, Edvaldo Batista De; BENEVIDES, Rodrigo Pucci de Sá. Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades: O que mostra o retrato do Brasil? Disponível em:

<[https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190829\\_cadernos\\_ODS\\_objetivo\\_3.pdf](https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190829_cadernos_ODS_objetivo_3.pdf)>. Acesso em: 11 fev. 2024.

FLORES-QUISPE, María del Pilar et al. Tendências na qualidade da atenção à saúde da criança na primeira semana de vida na Atenção Primária no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 29, n. 1, 2024.

FRYER, Kimberly et al. Implementation of Obstetric Telehealth During COVID-19 and Beyond. *Maternal and Child Health Journal*, v. 24, n. 9, p. 1104–1110, 20 set. 2020.

IKEMURA, Kenji et al. Using automated *Machine Learning* to predict the mortality of patients with COVID-19: Prediction model development study. *Journal of Medical Internet Research*, v. 23, n. 2, 2021.

KNIGHT, Marian et al. Rapid report: Learning from SARS-CoV-2-related and associated maternal deaths in the UK. . UK: [s.n.], 2020.

MARTINS, Jéssica Paula et al. COVID-19 in Brazil: a 3-year update. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 107, n. 4, p. 116074, dez. 2023.

MONTAZERI, Mahdiah et al. *Machine Learning* Models for Image-Based Diagnosis and Prognosis of COVID-19: Systematic Review. *JMIR Medical Informatics*, v. 9, n. 4, p. e25181, 23 abr. 2021.

NAKAYAMA, Luis Filipe et al. The Digital Divide in Brazil and Barriers to Telehealth and Equal Digital Health Care: Analysis of Internet Access Using Publicly Available Data. *Journal of Medical Internet Research*, v. 25, p. e42483, 21 jul. 2023.

OPAS; OMS. Histórico da pandemia de COVID-19 - Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 2 jan. 2023.

ORELLANA, Jesem et al. Excess maternal mortality in Brazil: Regional inequalities and trajectories during the COVID-19 epidemic. *PLOS ONE*, v. 17, n. 10, p. e0275333, 20 out. 2022.

PRASETYO, Budi et al. The relationship between maternal death due to COVID-19 and the human development index in East Java, Indonesia. *Journal of Public Health Research*, v. 12, n. 1, p. 227990362211473, 15 jan. 2023.

R CORE TEAM. R: The R Project for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Austria: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 29 jul. 2021. , 2023

SHMERLING, Alison et al. Prenatal Care via Telehealth. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 49, n. 4, p. 609–619, dez. 2022.

SILVA, Lara Livia Santos Da et al. Medidas de distanciamento social para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil: caracterização e análise epidemiológica por estado. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 9, 2020. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2020000905003&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000905003&tlng=pt)>.

SIQUEIRA, Thayane Santos et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Travel Medicine*, v. 29, n. 3, 31 maio 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jtm/article/doi/10.1093/jtm/taab199/6495959>>.

SOUZA, Alex Sandro Rolland; AMORIM, Melania Maria Ramos. Maternal mortality by COVID-19 in Brazil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 21, n. suppl 1, p. 253–256, fev. 2021.

TAKEMOTO, Maira L. S. et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 151, n. 1, p. 154–156, 29 out. 2020.

WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>.

WINSTON, Luke; MCCANN, Michael; ONOFREI, George. Exploring Socioeconomic Status as a Global Determinant of COVID-19 Prevalence, Using Exploratory Data Analytic and Supervised *Machine Learning* Techniques: Algorithm Development and Validation Study. *JMIR Formative Research*, v. 6, n. 9, p. e35114, 27 set. 2022.

YOUNG, Dylan et al. Predicting adverse outcomes in pregnant patients positive for SARS-CoV-2: a *Machine Learning* approach- a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 23, n. 1, p. 553, 2 ago. 2023.


## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade, cor da pele autodeclara preta ou parda, idade tardia ( $\geq 35$  anos) e a ausência de imunização foram fatores que aumentaram a letalidade por COVID-19 entre gestantes hospitalizadas no Brasil. Além disso, os resultados evidenciam o efeito prévio das desigualdades socioeconômicas e do acesso limitado aos serviços de saúde pelas gestantes na mortalidade pela doença. Esses resultados são evidenciados pela relação entre o óbito e os indicadores de desenvolvimento municipal, assim como, com o índice de Desigualdades Sociais para Covid-19.

O *Machine Learning* pode ser uma técnica aplicada na predição do desfecho de hospitalizações por COVID-19 a partir de variáveis individuais, como a presença de doenças e condição socioeconômica e indicadores municipais de saúde e sociodemográficos. Ainda, a distribuição espacial dos dados revela grandes desigualdades entre os estados brasileiros, com pior cenário nos estados do Norte e Nordeste, em que foi observado maior desigualdade social, segundo o IDS COVID-19 menores IDHM, e piores indicadores de saúde materno-infantil, concomitante à maior letalidade por COVID-19.

Os resultados reforçam a importância da administração da dose de reforço da vacina e da manutenção das campanhas de vacinação para grupos prioritários (Idosos, gestantes e pessoas com comorbidades). Assim, recomenda-se que em situações semelhantes de novas doenças, que as gestantes sejam priorizadas nas campanhas de vacinação, sobretudo, aquelas com obesidade, maior idade e de estratos sociais mais vulneráveis.

## ANEXO A – Ficha de notificação dos casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizados

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

Dados de Atendimento	42	Usou antiviral para gripe?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Qual antiviral?  _ _  1-Osetamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	44	Data início do tratamento:  _ _ _ _ _	
	45	Houve internação?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	46	Data da internação por SRAG:  _ _ _ _ _	47	UF de internação:  _ _	
	48	Município de internação: _____	Código (IBGE):  _ _ _ _ _ _				
	49	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES):  _ _ _ _ _ _				
	50	Internado em UTI?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	51	Data da entrada na UTI:  _ _ _ _ _	52	Data da saída da UTI:  _ _ _ _ _	
	53	Uso de suporte ventilatório:  _ _  1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	54	Raio X de Tórax:  _ _  1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	55	Data do Raio X:  _ _ _ _ _	
	56	Aspecto Tomografia  _ _  1-Típico covid-19 2-Indeterminado covid-19 3- Atípico covid-19 4-Negativo para Pneumonia 5-Outro 6-Não realizado 9-Ignorado	57	Data da tomografia:  _ _ _ _ _			
	58	Coletou amostra  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado	59	Data da coleta:  _ _ _ _ _	60	Tipo de amostra:  _ _  1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Bronco-alveolar 3-Tecido post-mortem 4-Outra, qual? _____ 5-LCR 9-Ignorado	
Dados Laboratoriais	61	Nº Requisição do GAL: _____		62	Tipo do teste para pesquisa de antígenos virais:  _ _  1- Imunofluorescência (IF) 2- Teste rápido antigênico		
	63	Data do resultado da pesquisa de antígenos:  _ _ _ _ _		64	Resultado da Teste antigênico:  _ _  1-positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado		
	65	Laboratório que realizou o Teste antigênico: _____		Código (CNES):  _ _ _ _ _ _			
	66	Agente Etiológico - Teste antigênico: Positivo para Influenza?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza?  _ _  1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X)  _ _  SARS-CoV-2  _ _  Vírus Sincial Respiratório  _ _  Parainfluenza 1  _ _  Parainfluenza 2  _ _  Parainfluenza 3  _ _  Adenovírus  _ _  Outro vírus respiratório, especifique: _____					
	67	Resultado da RT-PCR/outra método por Biologia Molecular:  _ _  1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado		68	Data do resultado RT-PCR/outra método por Biologia Molecular:  _ _ _ _ _ _		
	69	Agente Etiológico - RT-PCR/outra método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza?  _ _  1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo?  _ _  1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H3N2 3-Influenza A não subtipado 4-Influenza A não subtipável 5-Inconclusivo 6-Outro, especifique: _____ Influenza B, qual linhagem?  _ _  1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus?  _ _  1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X)  _ _  SARS-CoV-2  _ _  Vírus Sincial Respiratório  _ _  Parainfluenza 1  _ _  Parainfluenza 2  _ _  Parainfluenza 3  _ _  Parainfluenza 4  _ _  Adenovírus  _ _  Metapneumovírus  _ _  Bocavírus  _ _  Rinovírus  _ _  Outro vírus respiratório, especifique: _____					
	70	Laboratório que realizou RT-PCR/outra método por Biologia Molecular: _____		Código (CNES):  _ _ _ _ _ _			
	71	Tipo de amostra sorológica para SARS-Cov-2:  _ _  1- Sangue/plasma/soro 2-Outra, qual? _____ 9-Ignorado			72	Data da coleta:  _ _ _ _ _	
	73	Tipo de Sorologia para SARS-Cov-2:  _ _  1-Teste rápido 2-Elisa 3- Quimiluminescência 4- Outro, qual? _____ Resultado do Teste Sorológico para SARS-CoV-2:  _ _  IgG  _ _  IgM  _ _  IgA 1-Positivo 2-Negativo 3- Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguarda resultado 9-Ignorado			74	Data do resultado:  _ _ _ _ _	
	Conclusão	75	Classificação final do caso:  _ _  1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual 4-SRAG não especificado 5-SRAG por covid-19			76	Critério de Encerramento:  _ _  1- Laboratorial 2- Clínico Epidemiológico 3- Clínico 4- Clínico-imagem
77		Evolução do Caso:  _ _  1- Cura 2-Óbito 3-Óbito por outras Causas 9-Ignorado		78	Data da alta ou óbito:  _ _ _ _ _ _		
79	Data do Encerramento:  _ _ _ _ _						
80	Número D.O:  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _  -  _ _						
81	OBSERVAÇÕES:						
82	Profissional de Saúde Responsável: _____				83	Registro Conselho/Matrícula:  _ _ _ _ _ _ _	

## ANEXO B - Resolução Nº 510, de 07 de abril de 2016.



AUTUADO: ST. JUDE MEDICAL BRASIL LTDA. CNPJ/CPF: 00.986.846/0001-42  
25759.664725/2012-86 - AIS:0952625/12-1 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 12.000,00 ( DOZE MIL REAIS )  
AUTUADO: VALÉRIA MARIA BALDUINO PONTES CNPJ/CPF: 24.791.113/0001-10  
25351.607888/2012-69 - AIS:0873781/12-9 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 2.000,00 ( DOIS MIL REAIS )  
AUTUADO: VANILDA RAMOS DOS SANTOS ALMEIDA CNPJ/CPF: 01.865.461/0001-90  
25351.621783/2012-01 - AIS:0893200/12-0 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 2.000,00 ( DOIS MIL REAIS )  
AUTUADO: MELQUIADES GAYTANO CLEMENTE JR 25351.432255/2015-28 - AIS:0626406/15-9 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 18.000,00 ( DEZOITO MIL REAIS )  
AUTUADO: GLADISTONE VIEIRA CORREA CNPJ/CPF: 038.691.052-91  
25351.503621/2010-37 - AIS:661475/10-2 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE MULTA NO VALOR DE R\$ 2.000,00 ( DOIS MIL REAIS ) E ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA DAS INFRAÇÕES CONSIGNADAS NOS ITENS 2 E 3 DO AIS  
AUTUADO: ELDA DE ALMEIDA ANTONIO CNPJ/CPF: 895.881.938-34  
25759.602436/2013-17 - AIS:0862377/13-5 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA  
AUTUADO: NEVE INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS CIRÚRGICOS LTDA CNPJ/CPF: 54.858.014/0001-70  
25767.724709/2009-17 - AIS:525608/09-9 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA  
AUTUADO: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO CNPJ/CPF: 62.779.145/0001-90  
25759.702472/2012-09 - AIS:1005209/12-7 - GGPAF/ANVISA  
ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA DO AIS  
AUTUADO: WILSON SONS AGÊNCIA MARÍTIMA LTDA CNPJ/CPF: 00.423.733/0004-81  
25760.780753/2010-20 - AIS:978002/10-5 - GGPAF/ANVISA  
ARQUIVAMENTO POR INSUBSISTÊNCIA DO AIS  
AUTUADO: ILZA DA SILVA DIAS KIWELOWICZ CNPJ/CPF: 299.022.907-87  
25759.398613/2011-90 - AIS: 557667/11-9 - GGPAF/ANVISA  
PENALIDADE DE ADVERTÊNCIA

RODRIGO JOSÉ VIANA OTTONI

### CÂMARA DE MEDICAMENTOS SECRETARIA EXECUTIVA

#### DECISÃO Nº 4, DE 20 DE MAIO DE 2016

A SECRETARIA EXECUTIVA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED), com fulcro no inciso XIV do art. 6º da Lei n.º 10.742/2003, no exercício da competência que lhe confere o inciso VIII do art. 12 da Resolução CMED n.º 3/2003, decide:

Acóler o Relatório n.º 39/2016/SE/CMED, de 29 de abril de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.025214/2014-95, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar HELP FARMA PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. (CNPJ 02.460.736/0001-78) à multa de R\$ 2.153.573,27 (dois milhões cento e cinquenta e três mil quinhentos e setenta e três reais e vinte e sete centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 40/2016/SE/CMED, de 29 de abril de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.341536/2014-32, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para absolver FARMARIN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA. (CNPJ 58.635.830/0001-75) quanto à infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 41/2016/SE/CMED, de 6 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.172362/2014-74, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar EMS S.A. (CNPJ 57.507.378/0003-65) à multa de R\$ 440.688,23 (quatrocentos e quarenta mil seiscentos e oitenta e oito reais e vinte e sete centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 42/2016/SE/CMED, de 6 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.192187/2014-11, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar FARMACONN LTDA. (CNPJ 04.159.816/0001-13) à multa de R\$ 588,47 (quinhentos e oitenta e oito reais e quarenta e sete centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 43/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.268190/2014-49, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para absolver GALDERMA BRASIL LTDA. (CNPJ 00.317.372/0001-46) quanto à infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 44/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.341500/2014-12, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para absolver ACTIVIS FARMACÊUTICA LTDA. (CNPJ 33.150.764/0001-12) quanto à infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 45/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.163479/2014-08, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar UM - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA. (CNPJ 72.704.513/0001-94) à multa de R\$ 12.026,74 (doze mil vinte e seis reais e setenta e quatro centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

Acóler o Relatório n.º 46/2016/SE/CMED, de 13 de maio de 2016, referente ao Processo Administrativo n.º 25351.566391/2013-72, e adotar como razão de decidir os fundamentos nele contidos para condenar LABORATÓRIOS FERRING LTDA. (CNPJ 74.232.034/0001-48) à multa de R\$ 19.909,42 (treze mil novecentos e nove reais e quarenta e dois centavos) por infração ao art. 8º da Lei n.º 10.742/2003.

LEANDRO PINHEIRO SFAHLE  
Secretário Executivo

### CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

#### RESOLUÇÃO Nº 510, DE 7 DE ABRIL DE 2016

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Extraordinária, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2016, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990, pelo Decreto n.º 5.839, de 11 de julho de 2006, e

Considerando que a ética é uma construção humana, portanto histórica, social e cultural;

Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

Considerando que o agir ético do pesquisador demanda ação consciente e livre do participante;

Considerando que a pesquisa em ciências humanas e sociais exige respeito e garantia do pleno exercício dos direitos dos participantes, devendo ser concebida, avaliada e realizada de modo a prevenir e evitar possíveis danos aos participantes;

Considerando que as Ciências Humanas e Sociais têm especificidades nas suas concepções e práticas de pesquisa, na medida em que nelas prevalece uma acepção pluralista de ciência da qual decorre a adoção de múltiplas perspectivas teórico-metodológicas, bem como lidam com atribuições de significado, práticas e representações, sem intervenção direta no corpo humano, com natureza e grau de risco específicos;

Considerando que a relação pesquisador-participante se constitui continuamente no processo da pesquisa, podendo ser redefinida a qualquer momento no diálogo entre subjetividades, implicando reflexividade e construção de relações não hierárquicas;

Considerando os documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948 e a Declaração Interamericana de Direitos e Deveres Humanos, de 1948;

Considerando a existência do sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa;

Considerando que a Resolução 466/12, no artigo XIII.3, reconhece as especificidades éticas das pesquisas nas Ciências Humanas e Sociais e de outras que se utilizam de metodologias próprias dessas áreas, dadas suas particularidades;

Considerando que a produção científica deve implicar benefícios atuais ou potenciais para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, possibilitando a promoção de qualidade digna de vida a partir do respeito aos direitos civis, sociais, culturais e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado; e

Considerando a importância de se construir um marco normativo claro, preciso e plenamente compreensível por todos os envolvidos nas atividades de pesquisa em Ciências Humanas e Sociais, resolve:

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução.

Parágrafo único. Não serão registradas nem avaliadas pelo sistema CEP/CONEP:

I - pesquisa de opinião pública com participantes não identificados;

II - pesquisa que utilize informações de acesso público, nos termos da Lei n.º 12.527, de 18 de novembro de 2011;

III - pesquisa que utilize informações de domínio público;

IV - pesquisa censitária;

V - pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual; e

VI - pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica;

VII - pesquisa que objetiva o aprofundamento teórico de situações que emergem espontânea e contingencialmente na prática profissional, desde que não revelem dados que possam identificar o sujeito; e

III - atividade realizada com o intuito exclusivamente de educação, ensino ou treinamento sem finalidade de pesquisa científica, de alunos de graduação, de curso técnico, ou de profissionais em especialização.

§ 1º O Não se enquadram no inciso antecedente os Trabalhos de Conclusão de Curso, monografias e similares, devendo-se, nestes casos, apresentar o protocolo de pesquisa ao sistema CEP/CONEP;  
§ 2º O Caso, durante o planejamento ou a execução da atividade de educação, ensino ou treinamento surja a intenção de incorporação dos resultados dessas atividades em um projeto de pesquisa, deverá-se, de forma obrigatória, apresentar o protocolo de pesquisa ao sistema CEP/CONEP.

#### Capítulo I DOS TERMOS E DEFINIÇÕES

Art. 2º Para os fins desta Resolução, adotam-se os seguintes termos e definições:

I - assentimento livre e esclarecido: anúncia do participante da pesquisa - criança, adolescente ou indivíduos impedidos de forma temporária ou não de consentir, na medida de sua compreensão e respeitadas suas singularidades, após esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, justificativa, objetivos, métodos, potenciais benefícios e riscos. A obtenção do assentimento não elimina a necessidade do consentimento do responsável;

II - assistência ao participante da pesquisa: é aquela prestada para atender danos imateriais decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa;

III - benefícios: contribuições atuais ou potenciais da pesquisa para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, possibilitando a promoção de qualidade digna de vida, a partir do respeito aos direitos civis, sociais, culturais e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado;

IV - confidencialidade: é a garantia do resguardo das informações dadas em confiança e a proteção contra a sua revelação não autorizada;

V - consentimento livre e esclarecido: anúncia do participante da pesquisa ou de seu representante legal, livre de simulação, fraude, erro ou intimidação, após esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, sua justificativa, seus objetivos, métodos, potenciais benefícios e riscos;

VI - informações de acesso público: dados que podem ser utilizados na produção de pesquisa e na transmissão de conhecimento e que se encontram disponíveis sem restrição ao acesso dos pesquisadores e dos cidadãos em geral, não estando sujeitas a limitações relacionadas à privacidade, à segurança ou ao controle de acesso. Essas informações podem estar processadas, ou não, e contidas em qualquer meio, suporte e formato produzido ou gerido por órgãos públicos ou privados;

VII - dano material: lesão que atinge o patrimônio do participante da pesquisa em virtude das características ou dos resultados do processo de pesquisa, impondo uma despesa pecuniária ou diminuindo suas receitas auferidas ou que poderiam ser auferidas;

VIII - dano imaterial: lesão em direito ou bem da personalidade, tais como integridades física e psíquica, saúde, honra, imagem, e privacidade, ilícitamente produzida ao participante da pesquisa por características ou resultados do processo de pesquisa;

IX - discriminação: caracterização ou tratamento social de uma pessoa ou grupo de pessoas, com consequente violação da dignidade humana, dos direitos humanos e sociais e das liberdades fundamentais dessa pessoa ou grupo de pessoas;

X - esclarecimento: processo de apresentação clara e acessível da natureza da pesquisa, sua justificativa, seus objetivos, métodos, potenciais benefícios e riscos, concebido na medida da compreensão do participante, a partir de suas características individuais, sociais, econômicas e culturais, e em razão das abordagens metodológicas aplicadas. Todos esses elementos determinam se o esclarecimento dar-se-á por documento escrito, por imagem ou de forma oral, registrada ou sem registro;

XI - estigmatização: atribuição de conteúdo negativo a uma ou mais características (estigma) de uma pessoa ou grupo de pessoas, com consequente violação à dignidade humana, aos direitos humanos e liberdades fundamentais dessa pessoa ou grupo de pessoas;

XII - etapas preliminares de uma pesquisa: são assim consideradas as atividades que o pesquisador tem que desenvolver para averiguar as condições de possibilidade de realização da pesquisa, incluindo investigação documental e contatos diretos com possíveis participantes, sem sua identificação e sem o registro público e formal das informações assim obtidas; não devendo ser confundidas com "estudos exploratórios" ou com "pesquisas piloto", que devem ser consideradas como projetos de pesquisas. Incluem-se nas etapas preliminares as visitas às comunidades, aos serviços, as conversas com liderança comunitárias, entre outros;

XIII - participante da pesquisa: indivíduo ou grupo, que não sendo membro da equipe de pesquisa, dela participa de forma esclarecida e voluntária, mediante a concessão de consentimento e também, quando couber, de assentimento, nas formas descritas nesta resolução;

XIV - pesquisa de opinião pública: consulta verbal ou escrita de caráter pontual, realizada por meio de metodologia específica, através da qual o participante, é convidado a expressar sua preferência, avaliação ou o sentido que atribui a temas, atuação de pessoas e organizações, ou a produtos e serviços; sem possibilidade de identificação do participante;

XV - pesquisa encoberta: pesquisa conduzida sem que os participantes sejam informados sobre objetivos e procedimentos do estudo, e sem que seu consentimento seja obtido previamente ou durante a realização da pesquisa. A pesquisa encoberta somente se justifica em circunstâncias nas quais a informação sobre objetivos e procedimentos alteraria o comportamento alvo do estudo ou quando a utilização deste método se apresenta como única forma de condução do estudo, devendo ser explicitado ao CEP o procedimento a ser