

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SONIA MARIA LISSA

IMPACTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE VIRAL EM  
GESTANTES EM HOSPITAL TERCIÁRIO

CURITIBA

2022

SONIA MARIA LISSA

IMPACTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE VIRAL EM  
GESTANTES EM HOSPITAL TERCIÁRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Tocoginecologia e Saúde da Mulher

Orientadora: Profª Drª Meri Bordignon Nogueira

CURITIBA

2022

L772 Lissa, Sonia Maria

Impacto da síndrome respiratória aguda grave viral em gestantes em hospital terciário [recurso eletrônico] / Sonia Maria Lissa. – Curitiba, 2022.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Meri Bordignon Nogueira



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCGINECOLOGIA E  
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SONIA MARIA LISSA** intitulada: **IMPACTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE VIRAL EM GESTANTES EM HOSPITAL TERCIÁRIO**, sob orientação da Profa. Dra. MERI BORDIGNON NOGUEIRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 20 de Maio de 2022.

Assinatura Eletrônica

24/05/2022 10:14:44.0

MERI BORDIGNON NOGUEIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

25/05/2022 14:08:29.0

LUINE ROSELE RENAUD VIDAL

Avaliador Externo (LABORATÓRIO DE VIROLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR)

Assinatura Eletrônica

24/05/2022 09:47:05.0

CAMILA MARCON

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

RUA GENERAL CARNEIRO, 181 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-900 - Tel: (41) 3525-6855 - E-mail: pgtoco@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 187348

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 187348

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que direta ou indiretamente estiveram presentes para a realização desta pesquisa, em especial:

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Meri Bordignon Nogueira, pelo incentivo, apoio e atenção dedicados ao período de estudo deste trabalho, uma pessoa muito especial e dedicada.

As Colaboradoras do LACEN, Mayra Presibella, Alix Sandra Mazzetto, Irina Riediger e em especial Maria do Carmo Debur por disponibilizarem seu tempo, fornecendo os dados para a pesquisa, sem isto não seria viável a realização do trabalho.

Ao Departamento de Epidemiologia do Complexo do Hospital de Clínicas e ao Dr Bernardo Almeida pelo tempo disponível e compreensão na busca dos dados.

A Dr<sup>a</sup> Maria Esther Graf a Dr<sup>a</sup> Somaia Reda pelo apoio, atenção e auxílio na busca de dados em prontuários médicos.

Aos funcionários do departamento de Epidemiologia do Complexo Hospital do Trabalhador, em especial a Viviane pela colaboração e atenção disponibilizados para a obtenção dos dados.

Aos colegas do setor de Virologia que de maneira direta ou indireta auxiliaram para a realização deste trabalho e em especial a Luciane Pereira pelas orientações e esclarecimento de dúvidas em todos os momentos.

A colega Bruna Lapinsck pela dedicação, pelas sugestões e incentivos no decorrer do trabalho. Principalmente pelo seu empenho o qual, foi fundamental para a realização deste trabalho.

Luine Rosele Vidal pelas sugestões e contribuições para a realização da tese.

Aos colegas da Biologia Molecular a Thais e o Gustavo pela compreensão, colaboração e dedicação nos momentos no laboratório.

Aos colegas do setor de Hematologia em especial a Marinice Canova, Manoel dos Santos, Simone Carvalho e Vera Chicora pela compreensão e colaboração em minha ausência.

Aos meus pais e irmãos pelo apoio e carinho.

Aos amigos e amigas pelas palavras de incentivo.

*Lembre-se que as pessoas  
podem tirar tudo de você,  
menos o seu conhecimento.*

*Albert Einstein*

## RESUMO

As gestantes têm um risco elevado de desenvolver doenças e hospitalização por vírus respiratórios, devido a alterações fisiológicas no seu sistema cardiopulmonar e imunológico. Estudos demonstraram que as gestantes correm maior risco de hospitalizações associadas a gripe, do que as não gestantes em idade fértil. Como o papel das síndromes respiratórias agudas graves (SRAG) por outros vírus nesta população é uma lacuna na literatura, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto das infecções respiratórias virais em gestantes hospitalizadas por SRAG. Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, com 42 gestantes, com mais de 18 anos, admitidas com SRAG num hospital terciário entre janeiro/2015 e dezembro/2019. Avaliou-se a taxa de hospitalização por SRAG viral, prevalência de vírus, tempo de internamento, suplemento de oxigênio, admissão na UTI e morte. O grupo de gestantes foi comparado a um grupo de não gestantes, composto por 85 mulheres, hospitalizadas por SRAG, sem comorbidades com as mesmas características demográficas. A análise multivariada mostrou que as gestantes tinham mais hospitalizações por SRAG viral (OR=2,37; 95% CI=1,02 - 5,48; p=0,044), sendo a gripe predominante (aOR=7,58; 95% IC=1,53 - 37,66; p=0,013). Relativamente à gravidade da doença, a análise multivariada mostrou que tanto o tempo de internamento (aOR=0,83; 95% IC=0,73 - 0,95; p=0,006) como a admissão na UTI (aOR=0,028; 95% IC=0,004 - 0,25; p=0,001) foram menores nas gestantes, do que nas não gestantes.

Observou-se um elevado impacto dos vírus respiratórios no número de SRAG em gestantes, embora este grupo esteja diretamente associado a um maior número de infecções por influenza, foi observado uma associação indireta com a gravidade da doença.

Palavras chaves: Gestantes, SRAG, vírus respiratórios, gripe.

## ABSTRACT

Pregnant women have an increased risk of developing illness and hospitalization from respiratory viruses due to physiological changes in their cardiopulmonary and immune systems. Studies have shown that pregnant women are at higher risk of influenza-associated hospitalizations than non-pregnant women of childbearing age. As the role of severe acute respiratory syndromes (SARS) by other viruses in this population is a gap in the literature, this study aimed to assess the risk of respiratory viral infections in pregnant women hospitalized for SARS. A retrospective observational study of 42 pregnant women over 18 years of age admitted for SARS to a tertiary care hospital between January/2015 and December/2019 was conducted and evaluated according to the rate of hospitalization for viral SARS, virus prevalence, length of stay, oxygen supplementation, ICU admission, and death. The pregnant group was compared to a non-pregnant group consisted of 85 women hospitalized for SARS without comorbidities with the same demographic characteristics as the pregnant women. Multivariate analysis showed that pregnant women had more hospitalizations for viral SARS (OR=2.37; 95% CI=1.02 - 5.48; p=0.044), with influenza being predominant (aOR=7.58; 95% CI=1.53 - 37.66; p=0.013). Regarding severity of illness, multivariate analysis showed that both length of stay (aOR=0.83; 95% CI=0.73 - 0.95; p=0.006) and ICU admission (aOR=0.028; 95% CI=0.004 - 0.25; p=0.001) were shorter in pregnant women, than in non-pregnant women.

There is a higher impact of respiratory viruses on the number of SARS in pregnant women. Although this group is directly associated with a higher number of FLU infections, an indirect association with its severity was observed.

Key words: Pregnant women, SARS, respiratory viruses, influenza.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 - VÍRUS RESPIRATÓRIOS ASSOCIADOS A INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E INFERIOR .....	16
FIGURA 1 - ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO VÍRUS INFLUENZA A .....	18
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA PATOGÊNESE DE INFECÇÃO RESPIRATÓRIA .....	22
FIGURA 3 - CASOS DE SRAG POR INFLUENZA SEGUNDO A SEMANA DE INÍCIO DOS SINTOMAS, RESIDENTES NO PARANÁ, 2013 A 2019 .....	28
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS PACIENTES .....	33
TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES E NÃO GESTANTES, HOSPITALIZADAS POR SRAG DE 2015 A 2019.....	38
FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE SRAG NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	40
FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS VIRAIS ENTRE AS GESTANTES E NÃO GESTANTES .....	42
TABELA 2 - IMPACTO DA SRAG VIRAL EM GESTANTES E NÃO GESTANTES ENTRE 2015 E 2019.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

<b>ACIP</b>	-	Comitê Consultivo em Práticas de Imunização ( <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> )
<b>CDC</b>	-	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
<b>Cdna</b>	-	Ácido Desoxirribonucleico complementar
<b>CTAI</b>	-	Câmara Técnica de Assessoramento em Imunização
<b>DNA</b>	-	Ácido desoxirribonucleico
<b>EV</b>	-	Enterovírus
<b>FEBRASGO</b>	-	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
<b>FLU A</b>	-	Influenza A
<b>FLU B</b>	-	Influenza B
<b>HA</b>	-	Hemaglutinina
<b>hADV</b>	-	Adenovírus
<b>hBoV</b>	-	Bocavírus
<b>hMPV</b>	-	Metapneumovírus humano
<b>IRA</b>	-	Infecção Respiratória Aguda
<b>LACEN</b>	-	Laboratório Central do Estado
<b>MERS</b>	-	Síndrome respiratória do Oriente Médio
<b>mRNA</b>	-	RNA mensageiro
<b>NA</b>	-	Neuraminidase
<b>OMS</b>	-	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	-	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>PIV</b>	-	Vírus da parainfluenza
<b>PV</b>	-	Poliovírus
<b>RNA</b>	-	Ácido Ribonucléico
<b>RT-PCR</b>	-	Transcrição Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase
<b>SARS</b>	-	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>SG</b>	-	Síndrome Gripal
<b>SIVEP-Gripe</b>	-	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe

**SRAG**

- Síndrome Respiratória Aguda Grave

**VSR**

- Vírus Sincicial Respiratório

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
2.1 IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NAS GESTANTES	
2.2 VÍRUS ASSOCIADOS A SRAG .....	14
2.3 INFLUENZA .....	16
2.3.1 Agente etiológico .....	16
2.3.2 Gripe.....	17
2.3.3 Profilaxia e tratamento.....	19
2.4 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM SRAG POR INFLUENZA EM GESTANTES.....	21
2.5 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS.....	21
2.5.1 Patogenia .....	21
2.5.2 Manifestações clínicas .....	23
2.5.2.1 Síndrome gripal .....	23
2.5.2.2 Síndrome respiratória aguda grave .....	23
2.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS .....	24
<b>3 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>26</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>29</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
5.1 OBJETIVO GERAL .....	30
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
6.1 TIPO DO ESTUDO.....	31
6.2 CASUÍSTICA.....	31
6.2.1 Critérios de inclusão .....	32
6.2.2 Critérios de exclusão .....	32
6.3 AMOSTRAS CLÍNICAS.....	33
6.4 DESENHO EXPERIMENTAL .....	34
6.5 PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS .....	34
6.5.1 Extração do RNA viral .....	35

6.5.2 Amplificação do material genético por meio da reação em cadeia da polimerase, após transcrição reversa (RT-PCR).....	35
6.5.3 Avaliação clínico-epidemiológicas e demográficas .....	36
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	36
<b>7 RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DEMOGRÁFICAS DO GRUPO DAS GESTANTES E NÃO GESTANTES, NO PERÍODO DO ESTUDO .....	37
7.1.1 Características clínico-epidemiológicas e demográficas .....	39
7.1.2 Distribuição viral nas gestantes e não gestantes .....	41
7.2 IMPACTO DA SRAG VIRAL EM GESTANTES E NÃO GESTANTES ENTRE 2015 E 2019.....	43
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>9 CONCLUSÕES .....</b>	<b>49</b>
<b>10 LIMITAÇÕES .....</b>	<b>50</b>
<b>11 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>51</b>
<b>12 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO 1 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG .....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO 2 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG .....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO CEP CHT .....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 4 - APROVAÇÃO DO CEP VERSÃO 1 CHC-UFPR.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 5 - APROVAÇÃO DO CEP VERSÃO 2 CHC-UFPR.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 6 - APROVAÇÃO DO CEP VERSÃO 3a CHC-UFPR.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 7 - APROVAÇÃO DO CEP VERSÃO 3b CHC-UFPR.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 8 - APROVAÇÃO DO CEP VERSÃO 4 CHC-UFPR.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO 9 - APROVAÇÃO DO CEP VERSÃO 5 CHC-UFPR.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 10 - PRODUÇÃO ACADÊMICA – RESUMO APRESENTADO AO CONGRESSO BRASILEIRO DE VIROLOGIA 19 A 23 DE OUTUBRO DE 2021 .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 11 - ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas (IRA) são um importante problema de saúde pública e estão entre as mais comuns relatadas em todo o mundo. Vários vírus têm como alvo o trato respiratório humano, causando diferentes manifestações clínicas, que vão desde o envolvimento leve das vias aéreas superiores, até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) que pode levar a morte (CLEMENTI *et al.*, 2021). Há uma sobreposição significativa nos sintomas clínicos associados aos diferentes vírus que causam doenças respiratórias, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC/EUA) estabeleceu critérios para vigilância epidemiológica, a fim de identificar pacientes com provável infecção por influenza. Esses critérios clínicos incluem tosse, febre, temperatura  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  e/ou dor de garganta e nenhuma outra causa identificável além do quadro respiratório, entretanto pacientes com outros vírus respiratórios, podem apresentar sintomas semelhantes (WIDEN, *et al.*, 2019).

O resfriado comum é a manifestação mais frequente relatada em humanos (LI *et al.*, 2020). Podem afetar pacientes de todas as idades, associadas a diferentes taxas de morbidade e mortalidade por meio de infecções agudas, crônicas, que dependem do estado imunológico do paciente, de sua capacidade de eliminar a infecção viral e das características do patógeno, alguns com potencial para causar pandemias (O'BRAIEN *et al.*, 2021).

A amostra padrão para detecção de vírus respiratório é o *swab* da nasofaringe, utilizando o teste da reação em cadeia da polimerase, após transcrição reversa (RT-PCR) para detectar o ácido ribonucleico (RNA) viral presente na amostra. Esse teste é altamente sensível e específico, e os painéis multiplex possibilitam pesquisar vários vírus respiratórios na mesma amostra (O'CALLAGHAN *et al.*, 2019).

Os vírus com genoma de RNA são os agentes predominantes entre os vírus respiratórios e os patógenos mais comumente encontrados incluem, o vírus respiratório sincicial (RSV), vírus da influenza (FLU), vírus da parainfluenza (hPIV), metapneumovírus (hMPV), rinovírus (hRV), enterovírus (EV) e coronavírus (CoV). Dentre os vírus com genoma de DNA destacam-se os adenovírus (hAdV), associados a crupe, bronquite e pneumonia (CLEMENTI *et al.*, 2021).

A gestação está associada a alterações bioquímicas, mecânicas, hemodinâmicas e imunológicas, que se tornam mais pronunciadas no terceiro trimestre. Essas alterações incluem diminuição da capacidade pulmonar com aumento do débito cardíaco e consumo de oxigênio. Infecções em gestantes podem aumentar os riscos de pré-eclâmpsia e morte fetal e são a maior causa de restrição do crescimento intrauterino e prematuridade ao nascimento (SOMERVILLE *et al.*, 2018, LAAKE *et al.*, 2018). Gestantes com condições clínicas coexistentes, como asma, diabetes tipo 1 e 2, outras doenças pulmonares, obesidade, doenças autoimunes, cardiovasculares, renais ou comprometimento de sistema imunitário, apresentam um risco maior de influenza grave (TAMMA *et al.*, 2009).

Durante a pandemia de (H1N1)pdm09, gestantes com influenza, apresentaram maior risco de hospitalização, diferente das não gestantes (SOMERVILLE *et al.*, 2018). Também foram observadas, entre gestantes hospitalizadas com gripe durante a pandemia de 2009, altas taxas de nascimento prematuro em comparação a períodos anteriores (LAAKE *et al.*, 2018).

Dada à relevância das infecções por vírus respiratórios para as gestantes que são grupo de risco, a avaliação do impacto quanto a presença de outros vírus respiratórios, que não o vírus influenza, agregará novos elementos quanto ao conhecimento do impacto clínico, possibilitando novas pesquisas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 IMPORTÂNCIA DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NAS GESTANTES

A gravidez promove mudanças significativas na anatomia e fisiologia do sistema respiratório. No terceiro trimestre, o aumento do útero desloca o diafragma para cima causando alterações na capacidade e função pulmonar, sendo a dispneia relatada por até 70% das gestantes saudáveis. Por isso, se faz necessário avaliar a etiologia para que se possa excluir algumas das possíveis causas como, embolia pulmonar, pneumonia, asma, anemia, pré-eclâmpsia e causas cardíacas (ANNAMRAJU *et al.*, 2017).

A infecção por patógenos respiratórios durante a gravidez pode resultar em infecção respiratória aguda (IRA) leve a grave, podendo apresentar desfechos graves (HAUSE *et al.*, 2019).

### 2.2 VÍRUS ASSOCIADOS A SRAG

Epidemias virais ou pandemias por infecções respiratórias agudas como gripe representam uma ameaça global. Aproximadamente 10% a 15% das pessoas em todo o mundo contraem o vírus da gripe anualmente, com taxas de ataque de até 50% durante as epidemias (JEFFERSON *et al.*, 2020).

Existem até o momento representantes das seguintes famílias virais distintas identificadas como agentes associados a infecções do trato respiratório em humanos: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Coronaviridae*, *Pneumoviridae*, *Picornaviridae*, *Adenoviridae* e *Parvoviridae*. A principal forma de transmissão dos vírus respiratórios se dá por gotículas respiratórias contaminadas eliminadas na forma de espirro, tosse ou expelidas durante a conversa. As partículas virais podem permanecer infecciosas por horas a dias, dependendo da estrutura do *virion*, bem como fatores ambientais como temperatura, umidade, pH e exposição à luz ultravioleta (O'BRAIEN *et al.*, 2021).

Dentre os agentes etiológicos, associados a infecção em humanos estão: a influenza (FLU), rinovírus (hRV), vírus respiratório sincicial (RSV), vírus da parainfluenza (hPIV), metapneumovírus (hMPV), adenovírus (hAdV), bocavírus (hBoV), os Coronavírus humanos (hCoV): 229E, NL63, HKU1, OC43 e SARS-CoV2, são as

principais causas de infecções respiratórias (DAWRE *et al.*, 2021), demonstrado no quadro 1. Estas vão desde o envolvimento leve das vias aéreas superiores, até a síndrome respiratória aguda grave, por esta razão há a necessidade de se compreender suas características para o melhor monitoramento das infecções pelos vírus respiratórios (CLEMENTI *et al.*, 2021).

Os vírus da gripe são classificados em influenza A, que infectam uma ampla gama de espécies, incluindo humanos, porcos, mamíferos marinhos e pássaros. Influenza B, que infectam principalmente humanos e influenza C, que infectam quase que exclusivamente humanos. Entre eles, os vírus da influenza A são associados a epidemias sazonais, infecções mais graves e pandemias (ZHANG *et al.*, 2019).

O RSV é um agente etiológico de infecções respiratórias, particularmente em crianças, abrangendo infecções do sistema respiratório superior e inferior (RUSSELL *et al.*, 2017). O hMPV causa pneumonia viral em bebês e crianças (<cinco anos de idade), idosos e indivíduos imunocomprometidos (BALLEGEER *et al.*, 2020). As doenças relacionadas ao hRV são globalmente distribuídas e geralmente apresentam picos sazonais na primavera e no outono em regiões geográficas com clima temperado (LIU *et al.*, 2017). SARS-CoV e MERS-CoV são vírus emergentes, zoonóticos e estão associados a síndrome respiratória aguda grave em humanos e os outros quatro coronavírus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 e HKU1) induzem doenças leves no sistema respiratório superior, em imunocompetentes (CUI *et al.*, 2019).

QUADRO 1: VÍRUS RESPIRATÓRIOS ASSOCIADOS A INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E INFERIOR

FAMÍLIA	VÍRUS	SUBTIPOS	LINHAGEM	GENOMA
<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenza A (FLU A)	(H1N1)pdm09 (H3N2)	-	RNA (-)
<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenza B (FLU B)	-	- Yamagata - Victoria	RNA (-)
<i>Picornaviridae</i>	Rhinovírus (hRV)	A/B/C	-	RNAfs
<i>Paramyxoviridae</i>	Parainfluenzavírus (hPIV)	1/2/3/4	-	RNAfs (-)
<i>Pneumoviridae</i>	Metapneumovírus (hMPV)	A1,A2,B1,B2	-	RNA (-)
<i>Pneumoviridae</i>	Vírus sincicial respiratório (VSR)	A/B	-	RNAfs (-)
<i>Adenoviridae</i>	Adenovírus (hAdV)	A/B/C/E/F/G	-	DNA (fd)
<i>Parvoviridae</i>	Bocavírus (hBoV)	1/2/3/4	-	DNAfs
<i>Picornaviridae</i>	Enterovírus (hEV)	A/B/C/D/E/F/G/H/I/J/K/L	-	RNAfs
<i>Coronaviridae</i>	Coronavírus (hCoV)	229E NL63 HKU1 OC43 SARS-CoV-1 SARS-CoV-2 MERS-CoV	-	RNAfs+

FONTE: Modificado de SANTOS *et al.*, 2021.

LEGENDA: fs: fita simples; fd: fita dupla.

## 2.3 INFLUENZA

### 2.3.1 Agente etiológico

Os vírus da Influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, a qual é composta por nove gêneros: influenza A, B, C, D, *Thogotovirus*, *Isavirus*, *Quarantavirus*, *Sardinovirus* e *Mykissvirus* (ZHANG *et al.*, 2019). São classificados em influenza A (FLUA): infectando uma ampla gama de espécies, incluindo humanos, porcos, cavalos, mamíferos marinhos e pássaros, influenza B (FLUB): infectam principalmente humanos, influenza C (FLUC) infectam quase exclusivamente humanos. Entre eles, o vírus FLUA estão associados a epidemias sazonais, infecções mais graves e pandemias (ZHANG *et al.*, 2019).

Os vírus da influenza A e B, apresentam um genoma composto por 8 segmentos de RNA de sentido negativo (KEILMAN, 2019) (figura 1). O FLUA possibilita a combinação de subtipos antigenicamente distintos de acordo com suas duas principais proteínas de superfície, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) (RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2009). A HA e NA estão inseridas no envelope viral e juntas são utilizadas para diferenciar os subtipos de FLUA. Apresentam papel importante durante a ligação a receptores na célula, para estabelecer a infecção (HA) e a liberação (NA) de novas partículas virais da célula infectada (HUI *et al.*, 2010; (KRAMMER *et al.*, 2018).

Foram identificados até o momento, 18 subtipos de HA (H1-H18) e 11 subtipos de NA (N1-N11) (SHAFIUDDIN *et al.*; 2019). Devido à composição segmentada do RNA, o vírus influenza apresenta uma alta taxa de mutações pontuais cumulativas na HA e NA que promovem variações antigênicas e estão associados à maior morbidade e mortalidade (WILSON *et al.*, 1990; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2009).

As variações antigênicas maiores (*antigenic shift*), associadas a epidemias e pandemias são aquelas que apresentam a completa substituição de um ou ambos os segmentos do genoma viral, que codificam a produção de glicoproteínas de superfície. Quanto as variações menores (*antigenic drift*), são decorrentes de mutações pontuais nos segmentos do genoma viral que resultam em mudanças nos aminoácidos que codificam as glicoproteínas de superfície, particularmente na HA, o que leva a alterações na estrutura da proteína associadas a surtos localizados (KEILMAN, 2019, FORLEO *et al.*, 2003).

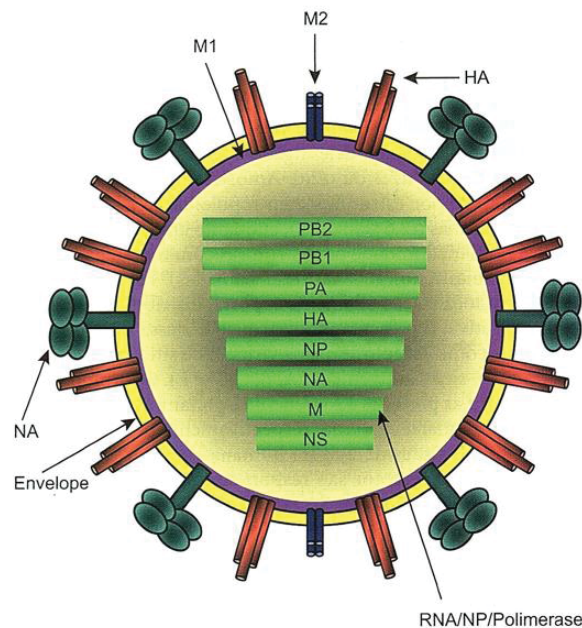
### 2.3.2 Gripe

A influenza ou gripe é uma doença aguda do sistema respiratório, cuja etiologia é devida ao vírus da influenza que apresenta alta capacidade de transmissão e distribuição global. Atinge cerca de 5% a 15% da população, causando aproximadamente de 3 a 5 milhões de casos graves por ano e 250 a 500 mil mortes no mundo (COSTA, 2016; PAHO, 2020; WHO, 2019).

O impacto das epidemias de influenza é reflexo da interação entre a variação antigênica viral, o nível de proteção da população para as linhagens circulantes e o grau de virulência dos vírus (COX *et al.*, 1999, FORLEO *et al.*, 2003).

No século 20, o súbito surgimento de linhagens antigenicamente diferentes, transmissíveis em humanos, causada pelo deslocamento antigênico, ocorreu em quatro ocasiões, 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H3N2) e 1977 (H1N1), cada um resultando em uma pandemia (KRAMMER *et al.*, 2018). A primeira pandemia do século 21 teve início em março de 2009, no México e nos Estados Unidos, onde o subtipo de FLUA (H1N1)pdm foi identificado pela primeira vez. Originou-se do vírus da influenza suína (H1) que circulava em porcos norte-americanos (HUI *et al.*, 2010). Atualmente co-circulam na população humana, causando a gripe sazonal, os subtipos de influenza A (H1N1)pdm09 e H3N2 (TONG *et al.*, 2013).

FIGURA 1 - ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO VÍRUS INFLUENZA A



FONTE: SANTOS *et al.*; 2021.

LEGENDA: 1:PB2- proteína básica da polimerase 2, 2:PB1- proteína básica da polimerase 1, 3:PA- proteína ácida da polimerase, 4:HA- hemaglutinina, 5:NP- nucleoproteína, 6:NA- neuraminidase, 7: M- proteínas de matriz, 8: NS- proteínas não estruturais.

### 2.3.3 Profilaxia e tratamento

Para o tratamento da gripe são utilizados os antivirais fostato de oseltamivir (Tamiflu®) e zanamivir (Relenza®) que são medicamentos inibidores de NA. O tratamento com o antiviral, pode reduzir a duração dos sintomas e a ocorrência de complicações da infecção pelo vírus influenza. São observados maiores benefícios clínicos quando o uso de oseltamivir é iniciado até 48 horas do início dos sintomas. (SESA-PR, 2017).

A vacinação durante a gravidez é uma estratégia segura e eficaz para proteger mães e neonatos de doenças infecciosas em um momento em que são vulneráveis. Atualmente, diversas vacinas são oferecidas de rotina às gestantes, incluindo coqueluche, gripe e tétano. Tanto a coqueluche quanto a influenza podem resultar em eventos adversos para a mãe, feto e bebê, incluindo doença respiratória grave e morte (WILCOX *et al.*, 2018).

A vacinação anual contra influenza é a principal medida utilizada para se prevenir a doença grave e suas complicações, porque pode ser administrada antes da exposição ao vírus e é capaz de promover imunidade durante o período de circulação sazonal do vírus influenza (SESA-PR, 2017). A vacinação é um elemento essencial dos cuidados pré-gestacionais, pré-natais e pós-parto, pois deve proteger quanto ao risco de complicações, evolução para SRAG, durante o período pré ou pós-parto (SILVERMAN *et al.*, 2018).

É recomendada a vacinação anual contra influenza para os grupos-alvos definidos pelo Ministério da Saúde: crianças de seis meses a seis anos de idade, gestantes, puérperas, trabalhadores da saúde, professores do ensino básico e superior, povos indígenas e idosos com 60 anos ou mais de idade, forças de segurança e salvamento, forças armadas e pessoas portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais (MS, 2021). Esta recomendação é válida mesmo quando a vacina indicada contém as mesmas cepas utilizadas na temporada anterior, pois se observa queda progressiva na quantidade de anticorpos protetores (SESA-PR, 2017).

As vacinas utilizadas no Programa Nacional de Imunizações (PNI) são vacinas trivalentes que contêm os antígenos purificados de duas cepas do FLU tipo A (subtipos H1N1pdm09 e H3N2) e uma B, linhagens (Victoria ou Yamagata). Sua

composição é determinada pela OMS para o hemisfério sul, de acordo com as informações da vigilância epidemiológica realizada no ano anterior (SESA, 2020).

A vacinação é considerada como a mais eficaz estratégia preventiva da gripe em gestantes e pode fornecer proteção a bebês durante os primeiros meses de vida, antes que eles sejam elegíveis para a vacinação (PRAPHASIRI *et al.*, 2017). Além da hospitalização, as gestantes com influenza estão em risco aumentado de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentar eventos perinatais e neonatais adversos, principalmente no terceiro trimestre de gestação, podendo ser elevado no primeiro mês após o parto. Qualquer uma das vacinas de influenza inativadas, são apropriadas e adequadas e pode ser administrada com segurança durante qualquer período gestacional (SILVERMAN *et al.*, 2018).

O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) do CDC (2011) assim como o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do Ministério da Saúde e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam a vacinação contra a influenza para todas as gestantes (MS, 2017). Durante a circulação da influenza sazonal, pandemias anteriores e a pandemia de FLUA (H1N1)pdm09, as gestantes saudáveis apresentaram um risco aumentado para desenvolver doença grave e óbito, reforçando a necessidade da vacinação (MS, 2017).

As vacinas contra influenza administradas durante a gravidez ajudam a proteger a mãe e o recém-nascido. Foi demonstrado que a vacinação reduz o risco de infecção respiratória aguda associada à influenza em cerca da metade das gestantes (MS, 2017).

Estudos revelaram que o recebimento da vacina contra influenza reduz o risco de hospitalização de gestantes por influenza em aproximadamente 40%. Desde que o CDC começou a recomendar a imunização universal contra influenza para gestantes, a incidência dessa doença diminuiu significativamente nessa população, mesmo que sua eficácia seja de aproximadamente 70% (HE *et al.*, 2017).

## 2.4 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM SRAG POR INFLUENZA EM GESTANTES

As epidemias de influenza têm um grande impacto na saúde pública, promovendo cerca de três a cinco milhões de casos de doença grave em todo o mundo (MAZAGATOS *et al.*; 2018).

As gestantes apresentam risco aumentado de complicações da gripe e bebês nascidos de mães com influenza têm risco de eventos perinatais, como nascimento prematuro e baixo peso ao nascer (PRAPHASIRI *et al.*, 2017).

As gestantes tendem a ter doença grave e mortalidade por gripe em maiores proporções que a população em geral, devido as alterações fisiológicas da gravidez, incluindo diminuição da capacidade pulmonar, aumento do consumo de oxigênio e diminuição da imunidade mediada por células (LEEPER *et al.*, 2018). Os dados coletados da pandemia de influenza H1N1 de 2009 revelaram que as mulheres com FLUA (H1N1) eram mais propensas a ter resultados adversos na gravidez, como aborto espontâneo e parto prematuro (RACICOT, 2017).

A vacina influenza é uma das medidas de prevenção mais importantes para proteger contra a doença, além de contribuir na redução da circulação viral na população, bem como suas complicações, especialmente nos indivíduos que apresentam fatores de risco (MS, 2022).

O desempenho das campanhas nacionais de vacinação contra influenza de 2011 a 2021, foram elevadas, acima da meta estabelecida, embora não alcançada de forma homogênea para todos os grupos. No Brasil a campanha de vacinação total foi de 72,8%, no qual o grupo com maior vacinação foi o de puérperas com 85,1%, seguido pelas gestantes com 78% (MS, 2022).

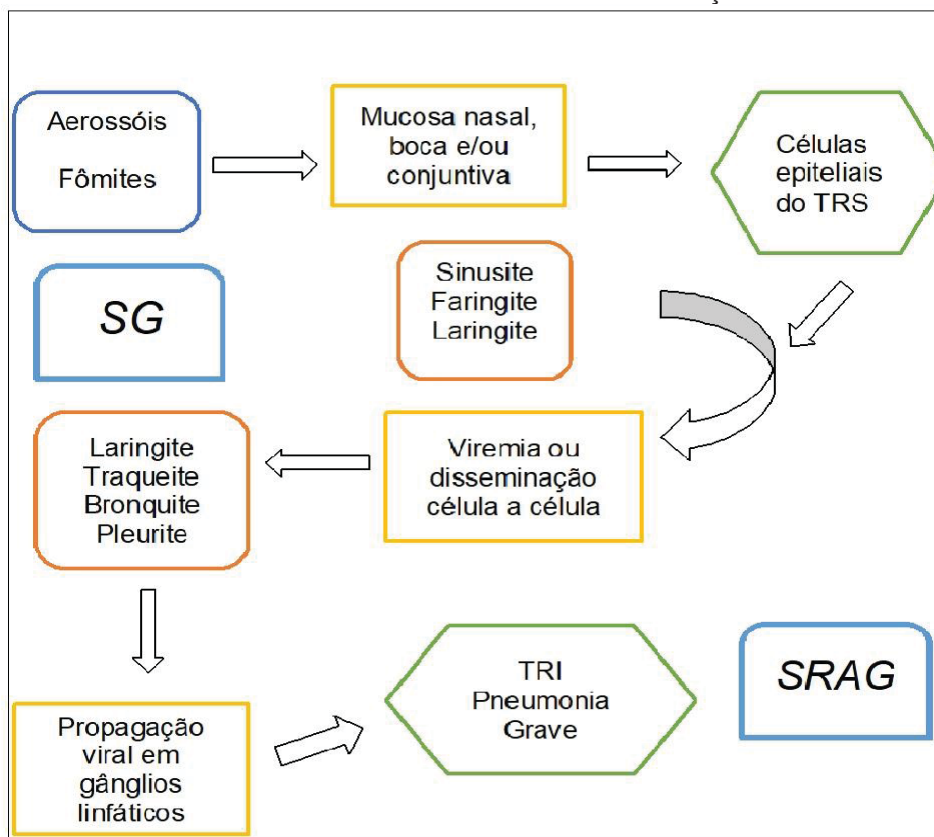
## 2.5 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS

### 2.5.1 Patogenia

Os vírus respiratórios são transmitidos por contato direto através de gotículas e aerossóis e indiretamente através de fômites, sendo este, a segunda via de infecção mais comum (FONTANA *et al.*, 2019).

As síndromes respiratórias são caracterizadas como infecções do trato respiratório superior, acompanhadas ou não de febre, tosse, dor de garganta, mialgia, mal-estar, calafrios, rinorreia, conjuntivite, dor de cabeça e dificuldade ao respirar (GIRARD *et al.*, 2010), podendo atingir o trato respiratório inferior e causar pneumonia localizada ou difusa resultando em insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos e morte (FONTANA *et al.*, 2019, PATEL *et al.*, 2010, GIRARD *et al.*, 2010) (figura 2).

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA PATOGÊNESE DE INFECÇÃO RESPIRATÓRIA.



FONTE: modificado de SANTOS *et al.*, 2021

LEGENDA: TRS: Trato respiratório superior; TRI: Trato respiratório inferior; SG: Síndrome gripal; SRAG: Síndrome respiratória aguda grave.

A infecção pelo vírus da gripe geralmente apresenta sintomas leves, com recuperação clínica em poucos dias, porém pode haver complicações. Essas complicações são mais comuns em grupos mais vulneráveis, como as pessoas com mais de 60 anos, crianças menores de dois anos, gestantes e portadores de doenças crônicas (DAWOOD *et al.*, 2018).

Em pacientes hospitalizados, um espectro de características clínicas está associado à infecção pelo vírus influenza, incluindo doença do trato respiratório

inferior com progressão rápida para insuficiência respiratória e SRAG, agravamento das comorbidades pré-existentes como também infecções bacterianas secundárias, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos (PATEL *et al.*,2010). As gestantes foram um grupo de pacientes afetadas pelo vírus H1N1 em 2009 e apresentaram desfechos piores em comparação com o restante da população (AGRAWAL *et al.*, 2016).

## 2.5.2 Manifestações clínicas

### 2.5.2.1 Síndrome gripal

É classificado como Síndrome Gripal (SG) um conjunto de sintomas como: febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. Em crianças com menos de dois anos de idade, considera-se também como caso de SG: febre de início súbito (mesmo que referida) e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico (MS, 2017).

### 2.5.2.2 Síndrome respiratória aguda grave

É classificado como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) um conjunto de sintomas como: Saturação de O<sub>2</sub> <95% em ar ambiente, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade, piora nas condições clínicas de doença de base, hipotensão em relação à pressão habitual do paciente ou indivíduo de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória aguda, durante período sazonal (SMS, 2017).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) foi inicialmente definida em 1967 com relato de casos que descreveu a apresentação clínica em adultos gravemente enfermos (DYCK *et al.*,1973). É caracterizada por infiltrados pulmonares inflamatórios bilaterais agudos e hipóxia grave (PRZYBYSZ *et al.*, 2018). Se desenvolve mais comumente como pneumonia, sepse não pulmonar, aspiração de conteúdo gástrico e/ou oral esofágico e trauma grave (MATTHAY *et al.*, 2018). É uma causa comum de insuficiência respiratória em pacientes críticos e é definida

pelo aparecimento agudo de edema pulmonar não cardiogênico, hipoxemia e necessidade de ventilação mecânica (MATTHAY *et al.*, 2018).

## 2.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS

O diagnóstico de influenza é realizado principalmente com base na apresentação clínica. Inicialmente com sintomas não específicos, como febre, calafrios, mialgia, dores de cabeça entre outros. No entanto, estes sintomas são semelhantes aos causados por outros patógenos respiratórios logo, se faz necessário testes de diagnósticos laboratoriais específicos para a confirmação do vírus influenza (KRAMMER *et al.*, 2018).

Atualmente existem vários métodos laboratoriais que permitem a identificação dos agentes etiológicos associados às infecções virais. Embora o isolamento viral em cultivo celular consuma muito tempo, ele tem sido a principal técnica para detectar o vírus da gripe por muitos anos, sendo considerado um dos padrões-ouro para diagnóstico de infecções virais (KIM *et al.*, 2018).

A pesquisa de antígenos virais por Imunofluorescência indireta também é utilizada rotineiramente para o diagnóstico de infecções pelo vírus influenza. Outro ensaio comumente utilizado para detectar anticorpos específicos para o vírus influenza é o ensaio imunoenzimático (ELISA), demonstrando alta sensibilidade e especificidade (VEMULA *et al.*, 2016).

As técnicas moleculares baseadas na detecção de ácido nucléico, revolucionaram o diagnóstico em virologia, devido a sua rapidez, sensibilidade e especificidade. Uma vez que esses métodos detectam sequências de ácido nucléico específicos podem ser aplicados para a detecção de qualquer vírus que afetem os seres humanos (RETA *et al.*, 2020). A PCR é uma técnica versátil, que apresenta uma série de variantes: as mais importantes são transcrição reversa (RT) seguida de PCR (RT-PCR), RT-PCR multiplex, PCR em tempo real e RT-PCR em tempo real (RETA *et al.*, 2020).

A PCR multiplex, convencional consiste em vários conjuntos de oligonucleotídeos iniciadores, dentro de uma única mistura da PCR, para produzir amplicons de diferentes tamanhos que identificam especificamente diferentes sequências de DNA. Os amplicons resultantes são diferentes o suficiente em

tamanho para formar bandas distintas quando visualizadas por eletroforese em gel de agarose (BLUTH *et al.*, 2018).

A metodologia da PCR em tempo real, também denominada de qPCR quando utilizada para quantificação do produto alvo, com objetivo de automatizar a PCR, nesse ensaio, é possível acompanhar visualmente o progresso da amplificação do produto da PCR. O acompanhamento do produto amplificado em tempo real tornou-se possível pela utilização de iniciadores, sondas ou produtos amplificados marcados com moléculas fluorescentes (SANTOS, 2021).

### 3 EPIDEMIOLOGIA

Nos últimos 100 anos, ocorreram quatro pandemias de gripe humana, sendo a pandemia do ano de 1918 causada por um vírus influenza A H1N1 a mais devastadora, pois foi associada a 40 milhões de mortes (KRAMMER *et al.*, 2018).

Os vírus evoluem e causam doenças graves anualmente, particularmente nos idosos, crianças, gestantes e pessoas com condições crônicas. Em todo mundo, todos os anos, há uma estimativa de 1 bilhão de casos de gripe, dos quais 3-5 milhões são casos graves e 290 a 650 mil levam a mortes respiratórias relacionadas com a gripe (WHO, 2019).

No Brasil, a rede de Laboratórios de referência para influenza é composta pelo Laboratório de Referência Nacional localizado na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro (RJ) e os dois Laboratórios de referência regionais Instituto Adolfo Lutz em São Paulo (SP) e o Instituto Evandro Chagas, em Ananindeua/Pará. Esses três laboratórios são credenciados junto à OMS como centros de referência para influenza e fazem parte da rede global de vigilância da influenza para o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, Atlanta, Estados Unidos da América), que é o centro colaborador da OMS nas Américas para subsidiar a seleção das estirpes virais para a composição da vacina anual pela OMS (MS, 2021)

A vigilância da influenza no Brasil é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG) em pacientes ambulatoriais e de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em pacientes hospitalizados. A vigilância sentinela conta com uma rede de unidades distribuídas em todas as regiões geográficas do país e tem como objetivo principal identificar os vírus respiratórios circulantes (SESA-PR, 2020).

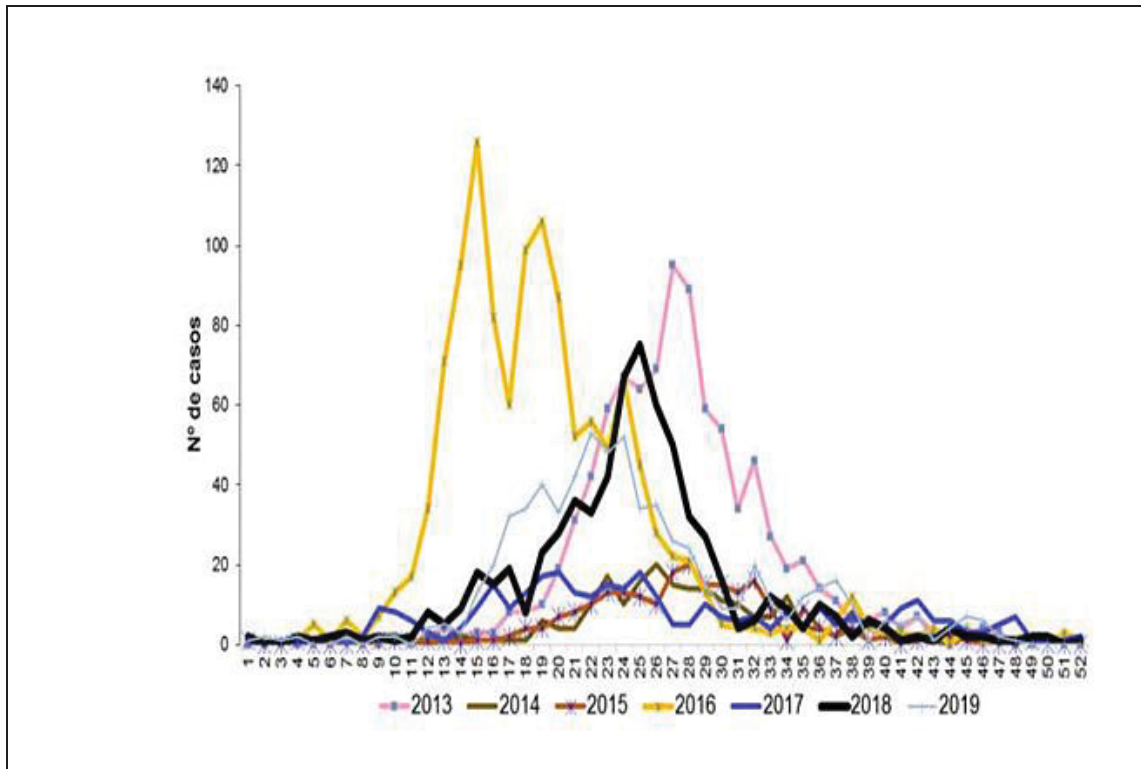
O LACEN/PR (Laboratório Central do Estado do Paraná), é responsável pela realização dos diagnósticos laboratoriais de doenças e/ou agravos de notificação compulsória, considerados estratégicos para vigilância em saúde. O LACEN/PR recebe as amostras, de SG e SRAG realizando as investigações laboratoriais por meio de métodos de Biologia Molecular.

Os surtos sazonais do vírus da influenza geralmente ocorrem nos meses de inverno, quando a baixa umidade e baixas temperaturas favorecem a transmissão. No entanto, ao contrário das regiões temperadas, os padrões da influenza sazonal são muito diversos nos países tropicais (SESA-PR, 2020).

Conforme dados do informe epidemiológico da vigilância da influenza, em 2016 foram observados 1202/18,5% casos de SRAG para residentes no Estado do Paraná, sendo que em gestantes foram notificados 52/6,7% casos. Os casos de SRAG em 2017 foram os menores, 317/7,8% e nenhum caso de SRAG em gestantes. Em 2018 e 2019 os casos de SRAG no Paraná foram de 638/15,7% e 672/12,3% respectivamente, sendo que no ano de 2018 o número de casos de SRAG para gestantes foi apenas 46/7,2%, não apresentando casos de SRAG para gestantes em 2019 (SESA-PR, 2016, SESA-PR, 2017, SES-PR 2018, SESA-PR, 2019).

No informe epidemiológico do centro de informações e respostas estratégicas de vigilância em saúde – CIEVS de dezembro de 2019, comparando os anos de 2013 a 2019 dos casos de SRAG por influenza, fica evidente uma mudança no padrão de circulação a partir do ano de 2016, configurando uma antecipação da sazonalidade no estado do Paraná em relação aos anos anteriores (SESA-PR, 2020) (Figura 3).

FIGURA 3 - CASOS DE SRAG POR INFLUENZA SEGUNDO A SEMANA DE INÍCIO DOS SINTOMAS, RESIDENTES NO PARANÁ, 2013 A 2019.



FONTE: SIVEP-GRIPE. ATUALIZADO EM 13/12/2019

Desde 1996, mais de 14 subtipos de vírus FLUA foram notificados como associados a infecções em humanos. A maioria dos subtipos do vírus FLUA que causam infecções humanas teve origem de recombinação com segmentos gnômicos de espécies aviárias e suínas, incluindo influenza A (H1N1) e influenza A (H3N2). Na China, são observados mais subtipos do vírus influenza A que cruzam a barreira das espécies para produzir infecções humanas, devido aos mercados populares de aves vivas (LI *et al.*, 2017).

Entre os vírus FLUA, o subtipo (H1N1)pdm09, que surgiu e causou uma pandemia mundial em 2009, associado a altas taxas de morbidade e mortalidade, agora está estabelecido na população humana e circula sazonalmente (LI *et al.*, 2017).

Conforme observado nas pandemias anteriores e com a gripe sazonal, as gestantes estavam entre os grupos gravemente afetados. Assim, foram desenvolvidas recomendações por parte da saúde pública para gestantes e seus recém-nascidos, reduzindo os impactos da influenza sobre eles (RASMUSSEN *et al.*, 2011).

#### 4 JUSTIFICATIVA

Na pandemia de 2009, mais de 10% do total de óbitos ocorreu em gestantes, onde foi identificado o vírus FLUA (H1N1)pdm09. Mulheres com o vírus FLUA (H1N1)pdm09 eram mais propensas a resultados adversos na gravidez, havendo um aumento de hospitalizações neste grupo. Na literatura, até o momento, poucos estudos foram realizados a respeito da morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes. Tanto no Complexo do Hospital do Trabalhador (CHT), que é referência Estadual para o atendimento de gestantes com SRAG, quanto no Complexo Hospital Clínicas da UFPR (CHC-UFPR), que é um hospital terciário e sentinela de SRAG, referência para atendimento de gestantes de alto risco, há poucos estudos avaliando o desfecho das infecções respiratórias causadas pelo vírus da influenza sazonal. Como o papel da infecção por vírus respiratórios que não influenza durante a gravidez é uma lacuna na literatura, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto das infecções respiratórias virais em gestantes com notificação e SRAG entre 2015 e 2019 em hospital terciário, bem como dados demográficos, clínicos e epidemiológicos, comparando a um grupo de não gestantes sem comorbidades hospitalizadas por SRAG.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto clínico das infecções respiratórias virais em gestantes com notificação de SRAG entre 2015 e 2019, atendidas em hospital terciário.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os vírus responsáveis por hospitalizações devido a SRAG em gestantes e não gestantes da mesma faixa etária, com notificação de SRAG, no período de 2015 a 2019;
- Verificar a frequência do vírus da influenza nas hospitalizações das gestantes com SRAG em comparação com o outro grupo;
- Comparar a frequência dos vírus respiratórios entre gestantes e não gestantes;
- Comparar dados demográficos, epidemiológicos e clínicos entre os dois grupos;
- Avaliar o impacto clínico das SRAG virais nas gestantes.

## 6 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo “IMPACTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE VIRAL EM GESTANTES EM HOSPITAL TERCIÁRIO” foi aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo Hospital de Clínicas (CHC-UFPR), sob o nº CAAE 15599.119.8.0000.0096 e pelo CEP do Complexo Hospital do Trabalhador (CHT-Sesa-PR), sob o nº 155.99119.8.3001.5225.

### 6.1 TIPO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico, de corte transversal, com coleta retrospectiva de dados secundários e análise no período de 2015 e 2019.

### 6.2 CASUÍSTICA

Foram incluídas gestantes do CHT com idade de 18 a 45 anos do programa de vigilância epidemiológica de vírus respiratórios do Estado do Paraná, com notificação de SRAG, que tiveram amostras de *swab* nasofaringe, aspirado nasofaringe e lavado bronco-alveolar coletadas e enviadas ao LACEN-PR, para a pesquisa de vírus respiratórios no período de 2015 a 2019. Os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos na população de estudo do CHT, foram recuperados de fichas de notificação de SRAG e de prontuário eletrônico.

Foi incluído no estudo um grupo de não gestantes, composto por mulheres atendidas e internadas com SRAG nas diferentes unidades do CHC - UFPR com idade entre 18 e 45 anos, com notificação de SRAG e que tiveram amostras coletadas de *swab* nasofaringe, aspirado nasofaringe ou lavado broncoalveolar para pesquisa de vírus respiratórios enviados ao laboratório de Virologia CHC-UFPR, no período do estudo.

Dos 1.132 casos de SRAG notificados entre 2015 e 2019 em ambos os hospitais terciários, 49 gestantes no CHT e 159 não gestantes no CHC-UFPR foram elegíveis para o estudo. Dessas, 42 (85,7%) gestantes e 85 (53,4%) não gestantes foram incluídas.

Neste período do estudo, foram selecionadas 49 gestantes, com ficha de notificação por SRAG, as quais foram atendidas no CHT com solicitação de

pesquisa de vírus respiratórios ao LACEN/PR, pela técnica de RT-PCR multiplex em tempo real. Destas, sete (14,2%) gestantes foram excluídas, sendo três (6,12%) devido à falta de resultado de RT-PCR, três (6,12%) puérperas e uma (2,0%) gestante com diagnóstico de tuberculose. Sendo assim, foram incluídas 42 (85,7%) gestantes, das quais 21 (50%) gestantes apresentaram SRAG viral.

Para constituição do grupo de não gestantes foram selecionadas no banco de dados SIVEP do CHC-UFPR, 159 não gestantes com notificação de SRAG no mesmo período. Destas, 74 (46,5%) foram excluídas, 16 (10,0%) por não apresentar resultados de RT-PCR, 55 (34,5%) por comorbidades, uma (1,0%) tuberculose, uma (1,0%) sarampo e uma (1,0%) pneumonia. Foram incluídas 85 (53,4%) não gestantes, sendo que 24 (28,2%) apresentaram SRAG de etiologia viral.

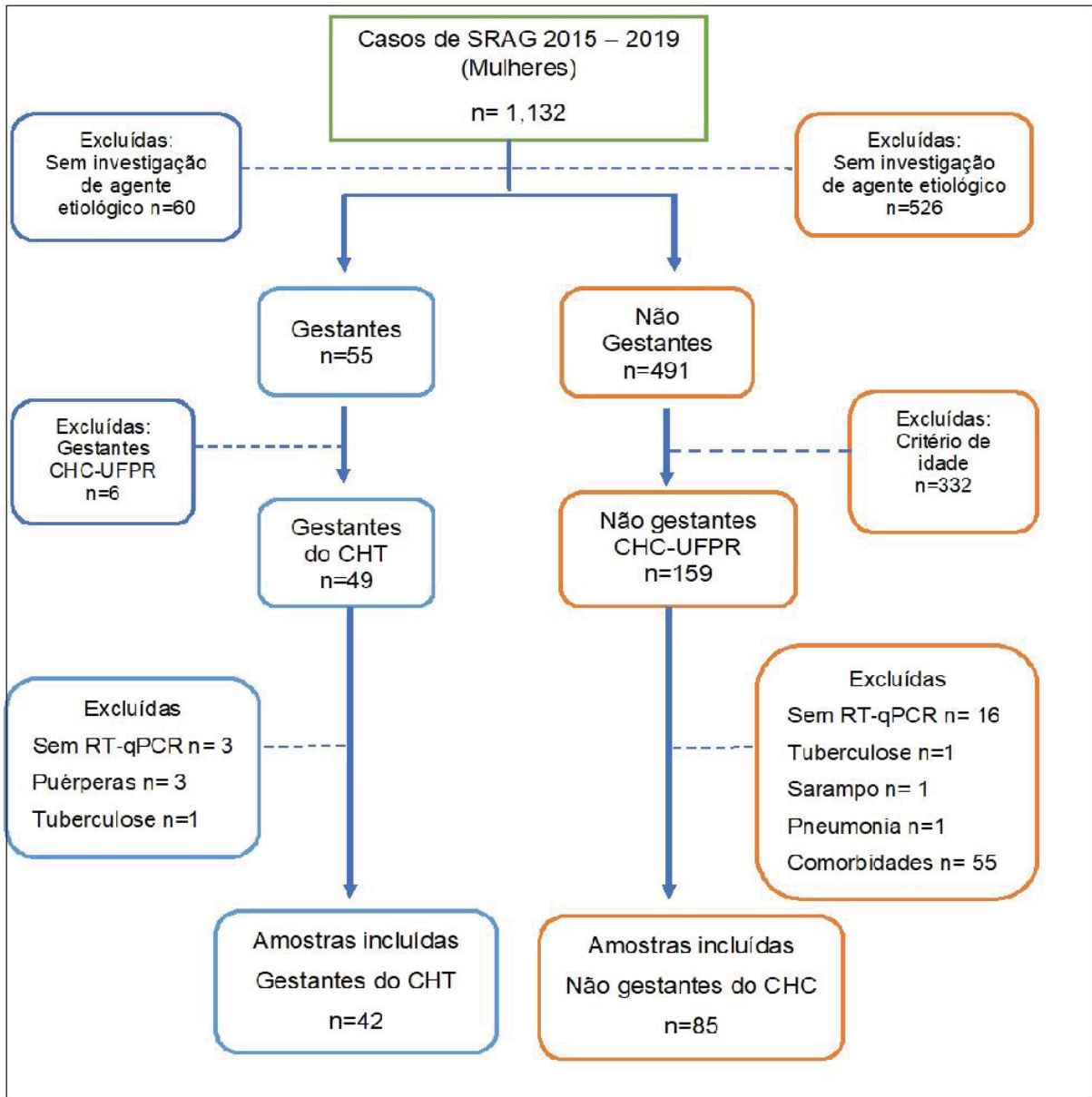
#### 6.2.1 Critérios de inclusão

Gestantes hospitalizadas com notificação de SRAG, atendidas no Complexo do Hospital do Trabalhador com idade entre 18 e 45 anos, e não gestantes atendidas no Complexo do Hospital de Clínicas com a mesma faixa etária sem comorbidades e hospitalizadas por SRAG.

#### 6.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes com um diagnóstico diferencial de SRAG: pneumonia bacteriana, pneumocistose, tosse convulsiva, tuberculose pulmonar e síndromes febris agudas e pacientes sem resultados de exame de RT-PCR para vírus respiratórios. Como demonstrado no fluxograma da seleção das pacientes (Figura 4).

FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS PACIENTES



FONTE: a autora (2022)

### 6.3 AMOSTRAS CLÍNICAS

Amostras clínicas de *swab* nasofaringe, aspirado nasofaringe ou lavado broncoalveolar, de gestantes atendidas no CHT, com ficha de notificação de SRAG, enviadas ao Laboratório Central do Estado – LACEN/PR e de não gestantes com quadro de SRAG, com ficha de notificação, encaminhadas ao laboratório de Virologia do CHC-UFPR.

## 6.4 DESENHO EXPERIMENTAL

O trabalho foi realizado por meio da análise de dados de prontuários médicos no CHT de gestantes com notificações de SRAG e coleta de *swab* nasofaringe, aspirado nasofaringe ou lavado broncoalveolar para pesquisa de vírus respiratórios por RT-PCR multiplex em tempo real, realizadas no LACEN/PR no período de 2015 a 2019. No CHC-UFPR, foram realizadas buscas no programa SIVEP (Serviço de Informação de Vigilância Epidemiológica) no período de 2015 a 2019 para o grupo das não gestantes com notificação de SRAG, que tiveram coleta de *swab* nasofaringe, aspirado nasofaringe ou lavado broncoalveolar e enviadas ao Laboratório de Virologia do CHC-UFPR, para pesquisa de vírus respiratórios por RT-PCR multiplex em tempo real. As variáveis avaliadas no estudo foram, a \*taxa de hospitalização por SRAG viral, prevalência dos vírus respiratórios, \*tempo de internamento hospitalar, \*suporte ventilatório, admissão em UTI e \*óbito.

(\*) Desfechos primários

## 6.5 PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS

Em cabine de segurança biológica classe B2, os tubos cônicos de polipropileno, livre de RNase/DNase, de 15 mL, contendo 3 mL de meio de transporte viral (VTM) contendo os *swabs*, foram homogeneizados em agitador tipo vórtex e, com o auxílio de uma pinça, os *swabs* foram retirados e descartados. Foi retirado 200 µL da amostra para extração do material genético viral e posterior realização da técnica da RT-PCR em tempo real. Foram armazenados 1 mL da amostra a -80°C, caso a determinação precisasse ser repetida.

### 6.5.1 Extração do RNA viral

No Laboratório de Virologia do CHC-UFPR, foram utilizados Kits comerciais, para extração manual por colunas das marcas: *Invitrogen* (PureLink), High Pure Viral Nucleic Acid (Roche, Inc) *Roche* e *Promega* (Viral RNA, Viral DNA Extraction), disponíveis e, segundo as especificações dos fabricantes. No laboratório de Biologia Molecular do LACEN/PR, o material genético viral foi isolado das amostras em equipamento de automação QIASYMPHONY (*Qiagen*) no período de 2015 a 2016 e no equipamento MagnaPure96 (*Roche*) no período de 2017 a 2020.

### 6.5.2 Amplificação do material genético por meio da reação em cadeia da polimerase, após transcrição reversa (RT-PCR).

Após a purificação do material genético viral (DNA ou RNA), por colunas de sílica, seguindo as orientações de cada fabricante, o produto eluído foi utilizado nas metodologias de PCR. Para a detecção dos vírus respiratórios presentes na amostra de *swab* nasofaringe, aspirado nasofaringe ou lavado broncoalveolar por meio da metodologia de RT-PCR. Tanto no Laboratório de Virologia do CHC, quanto no LACEN/PR foram realizados RT-PCR multiplex com sondas de hidrólise, sendo realizado um quadriplex (são pesquisados quatro alvos em uma única reação) e para cada alvo além do par de oligonucleotídeos iniciadores há uma sonda. Cada sonda é marcada com um fluoróforo que emite fluorescência em comprimento de onda distinto sendo possível assim, detectar o alvo que está amplificando na reação.

O kit contém em cada mix de clones, que funcionam como controle positivo para os patógenos contemplados em cada grupo testado, juntamente com o controle interno e água ultrapura, como controle negativo e um controle negativo de extração. Nas amostras onde o vírus detectado foi influenza, a amostra foi submetida a uma nova PCR em Tempo Real para subtipagem dos vírus FLUA. Foram testados os genes H3, N2, Infpdm, H1pdm e N1. Se positivo no H3 e N2 é H3N2 sazonal. Se positivo no Infpdm, H1pdm e N1 é H1N1pdm2009. Dessa forma, foram tipadas a hemaglutinina e neuraminidase. Se negativos em algum desses alvos, a amostra foi enviada à Fiocruz para análises complementares, como

isolamento e sequenciamento nucleotídeos. Os subtipos encontrados foram H1N1, H3N2 e nas não gestantes apenas o H1N1.

### 6.5.3 Avaliação Clínico-epidemiológicas e demográficas

Os dados das amostras do LACEN/PR foram obtidos das fichas de registro individual dos casos de SRAG (anexo 1) e busca no banco de dados de arquivo eletrônico. Os dados clínico-epidemiológicos das pacientes não gestantes do CHC-UFPR foram revisados a partir do programa SIVEP.

## 6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas usando o *software* IBM SPSS versão 23. A análise univariada foi realizada usando os testes exato de Fisher e qui-quadrado para variáveis categóricas e os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis com múltiplas comparações *post hoc* de Tukey para variáveis contínuas, como apropriado. A análise de regressão logística multivariada foi realizada para avaliar as covariáveis relacionadas aos desfechos. O *Odds ratio* ajustado (aOR) foi calculado pelo modelo multivariado com seleção escalonada de variáveis, com ponto de corte de  $p < 0,2$ . Foram realizadas análises de Pearson e desvio residual para testar o modelo ajustado. A análise de regressão linear multivariada foi realizada para avaliar o impacto do SRAG viral em gestantes em relação ao tempo de internamento. Todos os testes estatísticos foram bilaterais, com significância estabelecida em  $p < 0,05$ . Um intervalo de confiança (IC) de 95% foi utilizado para ajustar as estimativas.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DEMOGRÁFICAS DO GRUPO DAS GESTANTES E NÃO GESTANTES, NO PERÍODO DO ESTUDO.

Não houve diferença no número de mulheres hospitalizadas por SRAG entre períodos gestacionais, mas a proporção de casos de SRAG não viral foi maior no 1º trimestre, sendo o 3º trimestre o período com maior número de casos de SRAG ( $p=0,010$ ). Entre os casos de vacinação descritos nos registros médicos do grupo das gestantes, apenas 51% foram imunizadas. Das cinco pacientes com comorbidades, duas de três gestantes com asma foram infectadas pelo rinovírus; uma com HIV-1 foi infectada pelo vírus influenza e uma com diabetes não apresentou infecção viral. Das cinco gestantes com comorbidades, apenas a paciente com HIV não foi vacinada contra o vírus influenza. O tratamento antiviral foi prescrito em maior percentual às gestantes que para as não gestantes ( $p<0,0001$ ). Quanto aos sintomas, observou-se que as gestantes apresentaram com maior frequência tosse, febre e dispneia. Enquanto, que o outro grupo apresentou uma igualdade entre sintomas como febre, tosse e dispneia e uma menor frequência em dor de garganta.

Entre as pacientes com SRAG viral, 21/21 (100%) das gestantes e 10/24 (42%) das não gestantes receberam antiviral ( $p<0,0001$ ). Pode-se destacar que as gestantes estão associadas a maior taxa de hospitalização por SRAG viral do que as não gestantes a  $OR=2,37$  (1.02 – 5.48), resultados apresentados na tabela 1.

Tabela 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E DEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES E NÃO GESTANTES, HOSPITALIZADAS POR SRAG de 2015 a 2019.

	Gestantes n= 42	Não Gestantes n=85	<i>p</i>	OR (CI 95%)	<i>p</i>
<b>Trimestre gestacional n(%)</b>					
1° trimestre	13 (31)	NA			
2° trimestre	16 (38)	NA	-		
3° trimestre	13 (31)	NA			
<b>Mediana de idade - anos (IQR)</b>	28 (22-32)	31 (24-36)	<b>0,011</b>		
<b>Faixa etária - anos n(%)</b>					
18 - 27	21 (50)	26 (31)			
28 - 37	18 (43)	40 (47)	<b>0,035</b>		
38 - 45	3 (7)	19 (22)			
<b>Etnia - n(%)</b>					
Caucasiano	34 (81)	77 (90)	0,091		
Afrodescendente	8 (19)	8 (10)			
<b>Vacina n(%)</b>					
Sim	19 (45)	0			
Não	18 (43)	85 (100)	-		
Não discriminado	5 (12)	0			
<b>Doenças Subjacentes n(%)</b>	5 (12)	0			
<b>Antiviral n(%)</b>	33 (78)	35 (41)	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Sintomas</b>					
Febre	31 (74)	58 (68)	0,545		
Tosse	37 (88)	56 (66)	<b>0,01</b>		
Dor de garganta	14 (33)	9 (11)	0,459		
Dispneia	30 (71)	57 (67)	0,553		
<b>Amostras clínicas n(%)</b>					
Swab nasofaríngeo	36 (86)	71 (84)			
Aspirado nasofaríngeo	5 (12)	10 (12)	0,818		
Lavado bronco-alveolar	1 (2)	4 (5)			
<b>SRAG por vírus n(%)</b>	21 (50)	24 (28)	0,019	2,37 (1,02 - 5,48)	<b>0,044</b>

FONTE: A Autora (2021)

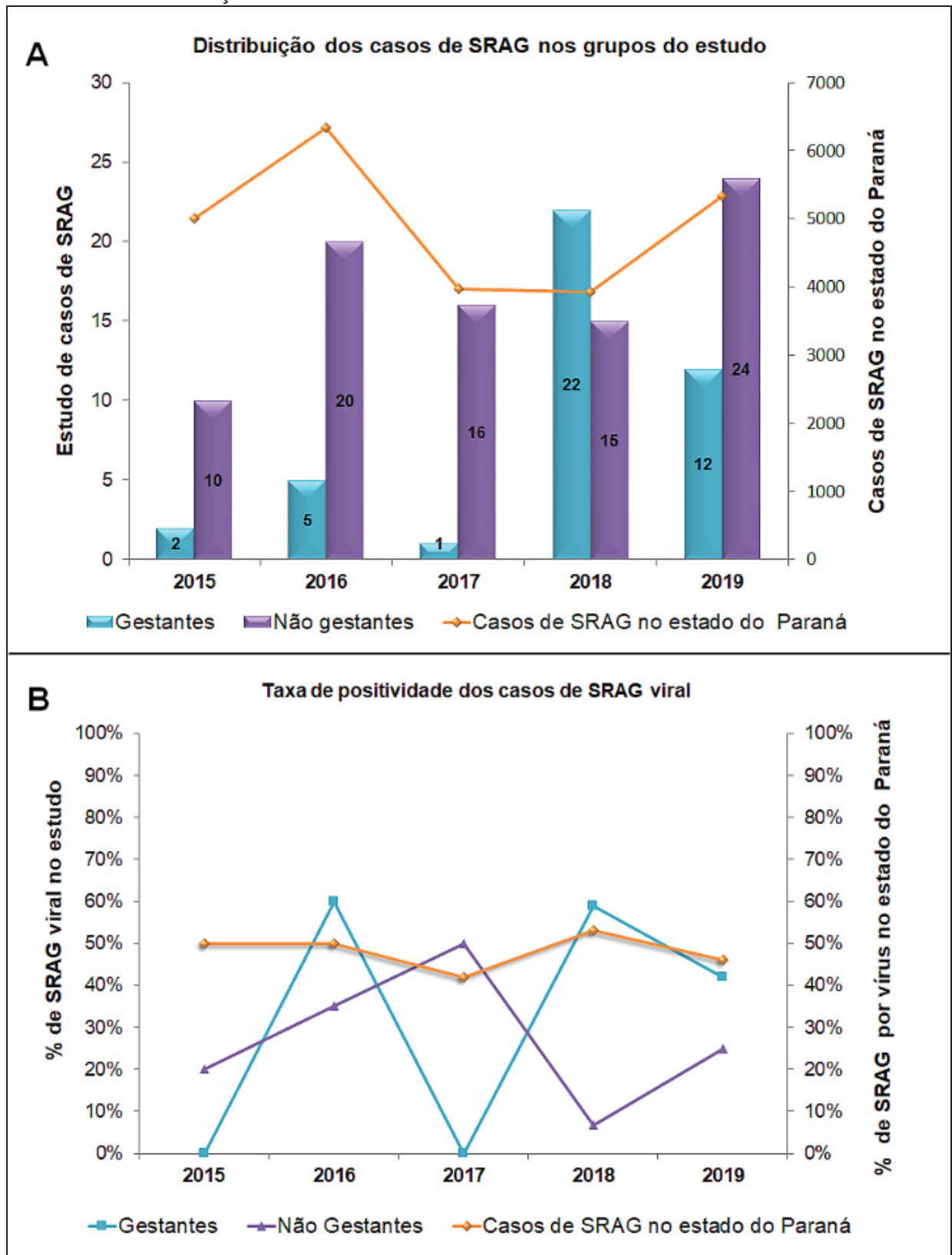
LEGENDA: OR – Odds ratio; IC – intervalo de confiança; UTI – Unidade de Terapia Intensiva; SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave, IQR - Intervalo interquartil.

### 7.1.1 Características clínico-epidemiológicas e demográficas

Observou-se que os casos de SRAG, entre as gestantes se concentraram em 2018 e nas não gestantes foram distribuídos sem muita discrepância, entre os anos do estudo, sendo 2015 o ano com o menor e 2019 com o maior número de casos.

Quanto à taxa de positividade da SRAG viral, o total no estado do Paraná foi de 48%, em gestantes de 50% e em não gestantes de 22%. Além disso, nos anos em que estes agentes etiológicos foram detectados no grupo das gestantes (2016, 2018 e 2019) a distribuição foi semelhante ao da vigilância epidemiológica do estado do Paraná e um perfil inverso foi observado ao grupo das não gestantes (figura 5).

FIGURA 5 –DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE SRAG NOS GRUPOS DO ESTUDO



FONTE: A autora (2021). Figura 5 – Casos de SRAG entre gestantes e não gestantes incluídas no estudo (eixo primário) e o número total de casos de SRAG no estado do Paraná (eixo secundário) entre 2015 e 2019. A) casos absolutos de SRAG; B) taxa de positividade dos casos de SRAG viral.

### 7.1.2 Distribuição viral nas gestantes e não gestantes

A figura 6 apresenta a distribuição dos casos ao longo das estações estudadas, observou-se que as gestantes apresentaram pico de casos de SRAG nos meses mais frios (2° e 3° trimestres), bem como de casos de SRAG viral, no qual estão concentrados no 2° trimestre de 2018. O grupo das não gestantes, apresentou a mesma sazonalidade com uma melhor distribuição em relação às gestantes, nos casos de SRAG assim como de SRAG viral, com exceção do ano de 2017, no 4° trimestre.



## 7.2 IMPACTO DA SRAG VIRAL EM GESTANTES E NÃO GESTANTES ENTRE 2015 e 2019

As gestantes com SRAG viral não apresentaram uma diferença na mediana de idade em relação as não gestantes, apesar de apresentarem esta diferença no grupo de SRAG total. Dos 127 casos de SRAG, 45 (35%) foram positivos para agentes etiológicos virais, 50% (21/42) entre gestantes e 28% (24/85) entre não gestantes. Dentre os 15 vírus investigados por RT-PCR, apenas o hBoV não foi identificado nas pacientes do estudo. O hCoV (229E/NL63/OC43/HKU1) e hAdV foram identificados apenas em não gestantes. O FLUA foi responsável por 14 (67%) dos casos de SRAG viral em gestantes, sendo que os subtipos encontrados foram H1N1 e H3N2 e enquanto entre as não gestantes foi encontrado somente H1N1 havendo uma distribuição mais homogênea entre os agentes etiológicos virais.

Das 14 gestantes que foram infectadas com vírus influenza, 10 não haviam sido vacinadas contra a gripe, duas foram vacinadas com menos de 30 dias de infecção, uma foi infectada pela cepa FLUB que não constituía a vacina trivalente, portanto, apenas uma das quatro gestantes que receberam a vacina da gripe e foram diagnosticadas com SRAG por influenza foram adequadamente imunizadas.

Não houve diferença no tempo médio do início dos sintomas e da hospitalização entre os grupos, contudo, estes dados foram descritos nos registros médicos de 95% (n= 20/21) das gestantes e em 71% (n=17/24) das não gestantes.

Nos casos de hospitalização em UTI por SRAG viral, a única gestante deste grupo que apresentava coinfeção FLU+RSV, não tinha comorbidade e não foi vacinada contra FLU. Em não gestantes, foi identificado uma coinfeção PIV+RSV, e entre as outras 15 pacientes, não foram identificadas infecções por FLUB e hCoV (HKU, OC43, NL63), tendo sido observado apenas um caso de FLUA.

A regressão logística mostrou que a probabilidade de SRAG viral por influenza é 7 vezes maior em gestantes do que em não gestantes (aOR=7,58; IC 95%=1,53 - 37,66; p=0,013). Entretanto, as chances de não gestantes serem admitidas em UTI devido a SRAG viral é 16 vezes maior do que em gestantes (aOR=0,028; IC 95%=0,004 - 0,25; p=0,001), mesmo não havendo diferença na mediana de idade ou coinfeção viral das gestantes (tabela 2). A regressão linear mostrou um aumento de 16 dias no tempo de internação por SRAG viral em não gestantes ( $\beta$ =16,38; IC 95%=0,57 - 32,18; p=0,043).

Tabela 2 - IMPACTO DA SRAG VIRAL EM GESTANTES E NÃO GESTANTES ENTRE 2015 E 2019.

	Gestantes n=21	Não Gestantes n=24	p	aOR (IC 95%)	p
Mediana de idade - anos (IQR)	27 (24-33)	31 (25-36)	0,27		
Mediana do tempo de sintomas até hospitalização - dias (IQR)	2 (1,0-3,0)	2 (1,0-6,5)	0,417		
Coinfecção viral n(%)	3 (14)	1 (4)	0,318		
Vírus detectados n(%)				7,58	
FLU (A e B)	14 (67)	5 (21)	<b>0,002</b>	(1,53 - 37,66)	<b>0,013</b>
HMPV	1 (5)	3 (12)	0,614		
HAdV	0	1 (4)	-		
PIV (1,2,3 e 4)	2 (10)	5 (21)	0,428		
HRV (A, B e C)	4 (19)	3 (12)	0,686		
RSV (A e B)	1 (5)	4 (17)	0,357		
HCoV (HKU1/229E/OC43/NL63)	0	4 (17)	0,239		
EV	2 (10)	0	-		
<b>Desfechos primários</b>				0,83	
Tempo de internamento -dias (IQR)	3 (2-5)	14 (5-20)	<b>0,0004</b>	(0,73 - 0,95)	<b>0,006</b>
Suporte ventilatório n(%)	8 (38)	14 (58)	0,236		
Internamento em UTI n(%)	1 (5)	16 (67)	<b>&lt;0,0001</b>	0,03 (0,00 - 0,25)	<b>0,001</b>
Óbito n(%)	0	1 (4)	-		

FONTE: A autora (2021)

LEGENDA: IQR – intervalo interquartil; OR – Odds ratio ajustada; IC: intervalo de confiança; UTI: Unidade de terapia intensiva.

## 8 DISCUSSÃO

Neste estudo, a SRAG viral apresentou um impacto mais significativo no número de hospitalizações entre as gestantes do que entre as não gestantes. A influenza estava diretamente associada à SRAG viral em gestantes. No entanto, não houve associação entre a SRAG viral e resultados piores neste grupo, e o tempo da hospitalização e admissão na UTI foi mais elevada em não gestantes. A cobertura vacinal contra a gripe, a taxa de prescrições de inibidores de neuraminidase, e a hospitalização precoce provavelmente explicam estes resultados (WHO, 2019).

Quanto as características clínico-epidemiológicas, foi observado que o número de casos de SRAG viral em gestantes foi menor no primeiro trimestre gestacional e maior no segundo e terceiro. Esses resultados estão de acordo com estudos que descrevem que as taxas de hospitalizações aumentam no segundo ou terceiro trimestre gestacional, aumentando o risco de resultados adversos, como parto prematuro (AGRAWAL *et al*, 2016; PERDIGÃO *et al.*, 2015).

Quanto à vacinação para influenza, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização do CDC (2011), o Comitê Consultivo Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASCO), recomendam que as gestantes sejam vacinadas em qualquer período da gestação, devido aos riscos de complicações. A vacinação contra influenza é realizada por meio de campanhas anuais desde 1999, com o propósito de reduzir internações, complicações e mortes na população alvo. A partir de 2011, progressivamente, novos grupos prioritários para vacinação vêm sendo incorporados, entre eles, as gestantes (MS, 2020).

Assim como a imunização contra a gripe, o tratamento antiviral demonstra alta eficácia em reduzir o risco de piores desfechos tanto em gestantes como qualquer paciente hospitalizado por influenza, incluindo tempo de internação, necessidade de UTI e morte (CHOW *et al.*, 2021). Embora o protocolo de manejo clínico nacional preconizar tratamento antiviral para todos os pacientes com SRAG, independentemente de pertencerem a um grupo de risco (MS, 2018), todas as gestantes receberam tratamento, enquanto menos da metade das não gestantes receberam o mesmo tratamento, o que pode ter acarretado um melhor controle de gravidade da doença no grupo das gestantes.

Quanto aos sintomas, Perdigão e colaboradores (2015), observaram que os sintomas mais frequentes, entre as gestantes com infecção pelo vírus influenza foram, febre, tosse, seguidos de dispneia. No presente estudo, observou-se que as gestantes apresentaram os sintomas mais frequentes como tosse, febre e dispneia, respectivamente e com menos frequência dor de garganta. Ao passo que no grupo das não gestantes observou-se uma igualdade entre os sintomas e uma menor frequência em dor de garganta. De acordo com Mazagatos e colaboradores (2018), o vírus influenza A(H1N1)pdm09 foi responsável por infecções virais de influenza hospitalizados na Espanha de mulheres em idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos. Pode-se destacar que as gestantes apresentaram duas vezes mais chances de SRAG viral que as não gestantes com um  $OR=2,37$  (1,02 – 5,48). Lim e colaboradores (2015) destacaram que a taxa de internamento por influenza foi significativamente maior entre as gestantes do que nas não gestantes.

A distribuição do total de casos de SRAG neste estudo, seguiu a sazonalidade da gripe em ambos os grupos, apresentando maior número de casos nos meses de inverno (LI *et al.*, 2019). A taxa de casos de SRAG viral em gestantes, nos anos em que estes agentes etiológicos foram detectados (2016, 2018 e 2019) foram semelhantes às da vigilância epidemiológica do estado do Paraná, mesmo com baixa prevalência de casos de SRAG viral para as gestantes. No informe técnico de 2020, na campanha nacional de vacinação contra a influenza, consta que nos grupos prioritários as coberturas vacinais ficaram abaixo de 90% com variações importantes nos índices dos estados, ficando o Paraná com coberturas abaixo de 80% (MS, 2020). Entre os vírus investigados, o vírus influenza foi o mais frequente nas gestantes, seguido pelo rinovírus (hRV), como descrito anteriormente (PAÑO-PARDO *et al.*, 2011, HAUSE *et al.*, 2019). Semelhante ao observado por AZZIZ-BAUMGARTNER *et al.*, 2021), não identificamos quaisquer casos de hADV entre as gestantes.

De acordo com a circulação dos diferentes vírus e sazonalidade, observou-se que, as gestantes apresentaram pico de casos de SRAG nos meses mais frios (2° e 3° trimestres) bem como nos casos de SRAG viral, no qual estão concentrados no 2° trimestre do ano de 2018. O grupo das não gestantes, apresentou a mesma sazonalidade com uma melhor distribuição em relação às gestantes, nos casos de SRAG assim como de SRAG viral, com exceção do ano de 2017 no 4° trimestre.

A influenza é uma doença sazonal, ocorrendo com maior intensidade no outono e inverno. No Brasil, pelas diferenças climáticas e geográficas regionais, pode ocorrer em diferentes épocas do ano. O número de casos por influenza está relacionado a intensidade da circulação do vírus durante o período sazonal (MS, 2020).

Quanto ao impacto da SRAG viral em gestantes e não gestantes entre 2015 e 2019, em estudo realizado em Moscou, Rússia, durante a temporada de influenza com pacientes internadas por doença respiratória aguda, o vírus da influenza foi detectado em 47,2% em gestantes internadas e 23,8% em não gestantes internadas (TRUSHAKOVA *et al.*, 2019). Gestantes tendem a ter doença mais grave e maior taxa de mortalidade por gripe do que a população em geral, devido as alterações fisiológicas decorrentes da gestação.

É bem estabelecido na literatura que gestantes apresentam risco aumentado de desenvolver SRAG tanto por vírus influenza sazonais, quanto pandêmicos (JAMIESON *et al.*, 2009; RASMUSSEN *et al.*, 2012; MERTZ *et al.*, 2013; MERTZ *et al.*, 2017; MERTZ *et al.*, 2019). No entanto, estudos de metanálise observaram que, apesar de aumentar o número de hospitalizações, a SRAG por FLU em gestantes não foi associada com desfechos mais graves, como internação em UTI e óbito (MERTZ *et al.*, 2013; MERTZ *et al.*, 2017; MERTZ *et al.*, 2019). Além disso, Mertz e colaboradores (2019) demonstraram achados semelhantes ao presente estudo, um risco 7 vezes maior de SRAG por FLU entre gestantes em comparação com não gestantes, gravidez associada a um menor risco de internação em UTI (*OR* 0,57, *IC* 95% 0,48–0,69), e não houve associação com óbito.

No presente estudo, também foi observado que gestantes com SRAG viral apresentaram um tempo de internação menor que às não gestantes. Nenhuma associação desta variável e de gestantes com SRAG viral foi relatada anteriormente. Ainda assim, estudos com a COVID-19 mostraram que o tempo de internação está diretamente associada à admissão na UTI, o que corrobora nossos resultados (SUTER-WIDMER, *et al.*, 2012; REES *et al.*, 2020).

Dentre as possíveis hipóteses explicativas desses resultados pode-se destacar argumentos de patogênese e de manejo clínico. Em relação à patogênese, estudos com mulheres infectadas por FLU hospitalizados por SRAG durante a pandemia de influenza A (H1N1)pdm09 não encontraram diferenças na histopatologia entre casos fatais de gestantes e não gestantes (VAN RIEL *et al.*,

2016), e embora Littauer e colaboradores (2017) terem demonstrado em modelo de camundongo que a gravidez reduz a depuração dos vírus influenza nos pulmões, eles não observaram nenhuma diferença entre camundongas grávidas e não grávidas na expressão de citocinas e quimiocinas inflamatórias neste órgão. Em relação às medidas de profilaxia e tratamento, o presente estudo, observou que 93% das gestantes infectadas com FLUA não haviam sido vacinadas. Um estudo recente de meta-análise relatou 50% a 70% de efetividade da vacina na proteção de gestantes contra infecções por influenza e 45 a 65% na prevenção de piores resultados (BANSAL *et al.*, 2021). No entanto, apesar das complicações da gripe poderem ser prevenidas com segurança e eficácia por meio da vacinação, a adesão à vacinação das gestantes enfrenta obstáculos, seja devido à falta de conhecimento dos riscos da doença ou dos benefícios da vacinação (ORTIZ *et al.*, 2016). De acordo com o CDC (2017), 21% das gestantes não receberam recomendação de vacinação contra a gripe durante o pré-natal (QUACH *et al.*, 2020).

O tratamento antiviral demonstrou reduzir o risco de piores resultados, incluindo o tempo de internamento, admissão em UTI e morte em gestantes, (CHOW *et al.*, 2021) e neste estudo, todas as gestantes com SRAG viral receberam tratamento antiviral. Além disso, embora não tenha sido observado um atraso maior na hospitalização de não gestantes do que em gestantes em relação ao início dos sintomas, os achados de prescrição de antiviral sugerem que as gestantes, por estarem em alto risco para o desenvolvimento do SRAG, são um grupo cujo manejo clínico é mais preciso, visando intervenções nos estágios iniciais da infecção respiratória. Enquanto o grupo de não gestantes, por não se enquadrarem em nenhum grupo de risco designado pela OMS, são assistidas em um estágio de agravamento da doença, reduzindo a eficácia das intervenções, o que proporciona maiores chances de resultados piores (WHO, 2019).

## 9 CONCLUSÕES

- O vírus da influenza foi o agente etiológico mais frequente nas hospitalizações das gestantes com SRAG em comparação com o outro grupo;
- Dentre os vírus investigados na pesquisa, apenas o hBoV não foi encontrado em nenhum dos grupos, o hCoV e o hADV foram identificados nas não gestantes.
- As gestantes apresentaram risco aumentado de desenvolver SRAG por vírus influenza o que não foi associado com desfechos mais graves em relação ao tempo de internação em UTI.
- A imunização não atingiu resultados satisfatórios, as gestantes apresentaram mais chances de ter SRAG viral que as não gestantes e a prescrição de antivirais foi mais frequente nas gestantes em comparação com o outro grupo;

## 10 LIMITAÇÕES

Este estudo teve algumas limitações. Primeiro: o número reduzido de participantes da pesquisa, devido a especificidade do grupo selecionado; segundo: o grande número de fichas de notificação de SRAG com dados incompletos; terceiro: o grupo de gestantes e não gestantes pertencerem a serviços diferentes, o que dificultou algumas análises estatísticas. Mesmo assim, os dados apresentados nesse estudo são de extrema relevância, e poderão servir de base para estudos ampliados e para a tomada de decisões em políticas públicas no reforço da indicação da imunização das gestantes para prevenir SRAG por influenza.

## 11 PERSPECTIVA

- Ampliar o número de gestantes e avaliar o impacto das SRAG na saúde fetal.

## 12 REFERÊNCIAS

AGRAWAL, A. et al. A study of an influenza A (H1N1)pdm09 outbreak in pregnant women in Rajasthan, India. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 132, n. 2, p. 146–150, 2016.

ANNAMRAJU, H.; MACKILLOP, L. **Respiratory disease in pregnancy**. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, v. 27, n. 4, p. 105–111, 2017.

Azziz-Baumgartner E, Veguilla V, Calvo A, et al. Incidence of influenza and other respiratory viruses among pregnant women: A multi-country, multiyear cohort [published online ahead of print, 2021 Nov 12]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;10.1002/ijgo.14018. doi:10.1002/ijgo.14018.

BALLEGEER, M.; SAELENS, X. Cell-mediated responses to human metapneumovirus infection. **Viruses**, v. 12, n. 5, p. 20–22, 2020.

BANSAL A, TRIEU MC, MOHN KGI, COX RJ. Safety, Immunogenicity, Efficacy and Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines in Healthy Pregnant Women and Children Under 5 Years: **An Evidence-Based Clinical Review**. *Front Immunol*. 2021;12:744774. Published 2021 Oct 6. doi:10.3389/fimmu.2021.744774.

BLUTH, M. J.; BLUTH, M. H. **Molecular Pathology Techniques: Advances in 2018**. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 38, n. 2, p. 215–236, 2018.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Influenza symptoms and laboratory diagnostics procedures, 2020** Disponível em < <https://espanol.cdc.gov/flu/highrisk/pregnant.htm>. Acesso em 10/2021.

CENTRO de CONTROLE e PREVENÇÃO de DOENÇAS, **Tipos de Vírus Influenza** disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (2017). Acesso em 12/03/ 2021.

CENTROS DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS **Sequenciamento do genoma do vírus da gripe e caracterização genética** Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/laboratory/genetic-characterization.htm> (2017) Acesso em 06/2021

CHOW EJ, BEIGI RH, RILEY LE, UYEKI TM. **Clinical Effectiveness and Safety of Antivirals for Influenza in Pregnancy**. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab138. Published 2021 Mar 20. doi:10.1093/ofid/ofab138

CLEMENTI, N. et al. **Viral respiratory pathogens and lung injury**. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, n. 3, p. 1–45, 2021.

COSTA, L. M. C. DA; MERCHAN-HAMANN, E. **Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários**. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 7, n. 1, p. 11–25, 2016.

COX, N. J.; SUBBARAO, K. Influenza. *Lancet*, v. 354, n. 9186, p. 1277–1282, 1999.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 3, p. 181–192, 2019.

DAWOOD, F. S. et al. **The Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) study: a prospective cohort study of the impact of influenza during pregnancy among women in middle-income countries**. *Reproductive Health*, v. 15, n. 1, p. 1–13, 2018.

DAWRE, S.; MARU, S. et al. **Human respiratory viral infections: Current status and future prospects of nanotechnology-based approaches for prophylaxis and treatment**. *Life Sciences*, 278 (2021) 119561, 2021.

DYCK, D. R.; ZYLAK, C. J. **Acute respiratory distress in adults**. *Radiology*, v. 106, n. 3, p. 497–501, 1973.

FONTANA, L.; STRASFELD, L. **Respiratory Virus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient**. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, n. 2, p. 523–544, 2019.

FORLEO NETO, EDUARDO; **Influenza** revista da sociedade brasileira de medicina tropical. *Rev. Soc. Bras Med. Trop.* vol.36 no.2 2003.

GIRARD, M. P.; TAM, J. S.; ASSOSSOU, O. M.; KIENY, M. P. **The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review**. *Vaccine*, v. 28, n. 31, p. 4895–4902, 2010. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.031>>

HAUSE, A. M. et al. **Clinical characteristics and outcomes of respiratory syncytial virus infection in pregnant women.** *Vaccine*, v. 37, n. 26, p. 3464–3471, 2019.

HE, J. et al. **A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection during Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth** [https://cvpvacinas.com.br/pdf/Informe\\_Cp\\_Influenza-2017.pdf](https://cvpvacinas.com.br/pdf/Informe_Cp_Influenza-2017.pdf) acesso em: 28/07/2020

HUI, D. S.; LEE, N.; CHAN, P. K. S. **Clinical management of pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection.** *Chest*, v. 137, n. 4, p. 916–925, 2010.

JAMIESON DJ, HONEIN MA, RASMUSSEN SA, et al. **H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA.** *Lancet*. 2009;374(9688):451-458. doi:10.1016/S0140-6736(09)61304-0.

JEFFERSON, T. et al. **Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 11, 2020.

KEILMAN, L. J. **Seasonal Influenza (Flu).** *Nursing Clinics of North America*, v. 54, n. 2, p. 227–243, 2019.

KIM, H.; WEBSTER, R. G.; WEBBY, R. J. **Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen.** *Viral Immunology*, v. 31, n. 2, p. 174–183, 2018.

KRAMMER, F. et al. **Influenza.** *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 3, 28 dez. 2018.

LAAKE, I.; TUNHEIM, G.; ROBERTSON, A. H.; et al. **Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: A Norwegian population-based cohort study.** *BMC Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2018. *BMC Infectious Diseases*.

LEEPER, C.; LUTZKANIN III, A.; **Infections During Pregnancy**, PMID: 30115342 Volume 45, Issue 3, September 2018, Pages 567-586.

LI, H.; CAO, B. **Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans: Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment Strategy.** *Clinics in Chest Medicine*, v. 38, n. 1, p. 59–70, 2017.

LI, Y. et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 8, p. e1031–e1045, 2019.

LI, Y. et al. **Influenza virus glycoprotein-reactive human monoclonal antibodies.** *Microbes and Infection*, v. 22, n. 6–7, p. 263–271, 2020.

LIM, C. et al. Influenza A(H1N1)pdm09 infection in pregnant and non-pregnant women hospitalized in Singapore, May - December 2009. **Public Health**, v. 129, n. 6, p. 769–776, 2015.

LITTAUER EQ, ESSER ES, ANTAO OQ, VASSILIEVA EV, COMPANS RW, SKOUNTZOU I. **H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation.** *PLoS Pathog.* 2017;13(11): e1006757. Published 2017 Nov 27. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757

MATTHAY, M. A. et al. **Acute respiratory distress syndrome.** *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, 2018.

MAZAGATOS, C.; DELGADO-SANZ, C.; OLIVA, J.; GHERASIM, A.; LARRAURI, A. **Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16.** *PLoS ONE*, v. 13, n. 8, p. 1–18, 2018.

MERTZ D, KIM TH, JOHNSTONE J, LAM PP, SCIENCE M, KUSTER SP, et al.

MERTZ D, LO CK, LYTVYN L, ORTIZ JR, LOEB M; FLURISK-INVESTIGATORS. **Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis.** *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):683. Published 2019 Aug 2. doi:10.1186/s12879-019-4318-3

MERTZ, D. 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, 2017.

MS – Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico: Vigilância em Saúde Ministério da Saúde no Brasil 2003-2019). Disponível em: <https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2019/09/boletim-especial-21ago19-web.pdf> Acesso em: 24/01/2022

MS – Ministério da Saúde do Brasil. Informe Técnico. 19ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, 2017 Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe Cp Influenza%20 %20final.pdf](http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe%20Cp%20Influenza%20%20final.pdf) Acesso em: 20/01/2022.

MS – Ministério da Saúde do Brasil. Informe Técnico. 22ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/imunizacao/influenza/InformeTecnicoInfluenza.2020.pdf> Acesso em: 20/01/2022.

MS – Ministério da Saúde do Brasil. Informe Técnico. 23ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/16/informe-tecnico-influenza-2021.pdf> Acesso em: 06/03/2022.

MS – Ministério da Saúde do Brasil. Informe Técnico. 24ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/arquivos/informe-da-24a-campanha-nacional-de-vacinacao-contra-a-influenza.pdf> Acesso em : 26.05.2022.

MS – Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo de Tratamento de Influenza 2017. Disponível em:[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf). Acesso em: 27/05/2022

MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 Brasília (2018). Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_](http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo_tratamento_) Acesso em: 03/01/2022

O'BRIEN, O. B.; GOODRIDGE, L.; RONHOLM, J.; NASHERI, N. **Exploring the potential of foodborne transmission of respiratory viruses** Food Microbiology 95 (2021) 103709

O'CALLAGHAN, K.; JONES, K. **Rapid testing for respiratory viruses: Impact on antibiotic use and time to patient discharge.** *Infection, Disease and Health*, v. 24, n. 3, p. 147–151, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, **Infecções pelo vírus da gripe em humanos disponível em:** [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/virology\\_laboratories\\_and\\_vaccines/influenza\\_virus\\_infections\\_humans\\_feb14.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf) (2014). Acesso em: 12/03/2021.

ORTIZ JR, PERUT M, DUMOLARD L, et al. **A global review of national influenza immunization policies: Analysis of the 2014 WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization.** *Vaccine*. 2016;34(45):5400-5405. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.07.045

PAHO WHO. **Influenza and Other Respiratory Viruses: Surveillance in the Americas 2019.** Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

PAÑO-PARDO, J. R. et al. **Influenza-like illness in pregnant women during summertime: Clinical, epidemiological and microbiological features.** *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 30, n. 12, p. 1497–1502, 2011.

PATEL, M. et al. **Pandemic (H1N1) 2009 influenza.** *British Journal of Anaesthesia*, v. 104, n. 2, p. 128–142, 2010.

PERDIGÃO, A. C. B. et al. Post-pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection in pregnant women in Ceará, Brazil. **Influenza and other Respiratory Viruses**, v. 9, n. 6, p. 293–297, 2015.

PRAPHASIRI, P.; DITSUNGNEON, D.; *et al* **Do Thai Physicians Recommend Seasonal Influenza Vaccines to Pregnant Women? A Cross-Sectional Survey of Physicians' Perspectives and Practices in Thailand**, January 18, 2017, *Thai Physicians and Influenza Vaccine in Pregnancy*.

PRZYBYSZ, T. M.; HEFFNER, A. C. **Early Treatment of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Emergency Medicine Clinics of North America*, v. 34, n. 1, p. 1–14, 2016. *Shifting Pathogen. Viral Immunology*, v. 31, n. 2, p. 174–183, 2018.

QUACH THT, MALLIS NA, CORDERO JF. **Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis.** *Matern Child Health J.* 2020;24(2):229-240. doi:10.1007/s10995-019-02844-y

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

RASMUSSEN SA, JAMIESON DJ, UYEKI TM. **Effects of influenza on pregnant women and infants.** *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3 Suppl): S3-S8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.068

RASMUSSEN, S. A. et al. **Preparing for influenza after 2009 H1N1: Special considerations for pregnant women and newborns.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 204, n. 6 SUPPL., p. S13–S20, 2011.

REES EM, NIGHTINGALE ES, JAFARI Y, et al. **COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis.** *BMC Med.* 2020;18(1):270. Published 2020 Sep 3. doi:10.1186/s12916-020-01726-3. review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347: f5061.

RETA, D. H. et al. **Molecular and Immunological Diagnostic Techniques of Medical Viruses.** *International Journal of Microbiology*, v. 2020, 2020. review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:f5061.

RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, M. et al. **Identification of seasonal vaccine Hemagglutinin Subtype 1 (H1) Epitopes in Mexican Isolates of the New Influenza A (H1N1) 2009 Virus.** *Archives of Medical Research*, v. 40, n. 8, p. 687–692, 2009.

RUSSELL, C. D. et al. **The human immune response to respiratory syncytial virus infection.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 30, n. 2, p. 481–502, 2017.

SANTOS, N. S. O. **Virologia Humana.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

SESA-PR , **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná Informe Epidemiológico da Vigilância da Influenza nº 22/2017** Atualizado em 17/11/2017. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/informeinflu22\\_2017\\_.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/informeinflu22_2017_.pdf) . Acesso em 31/05/2022.

SESA-PR , **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná Informe Epidemiológico nº 28 Influenza – Monitoramento até a Semana Epidemiológica 39 de 2018** Atualizado em 02/10/2018. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/informeinflu28\\_2018.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/informeinflu28_2018.pdf). Acesso em 31/05/2022.

SESA-PR , **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Informe Epidemiológico da Vigilância da Influenza nº 23/2016** Atualizado em 19/12/2016. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/boletiminflu23.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/boletiminflu23.pdf). Acesso em 31/05/2022

SESA-PR , **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Informe Influenza – SE 01 a 49** Atualizado em 13/12/2019. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/influenza\\_18122019.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/influenza_18122019.pdf). Acesso em 31/05/2022.

SESA-PR, **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Informe Epidemiológico nº 33 Vírus Respiratórios– Monitoramento até a Semana Epidemiológica 50 de 2020** Atualizado em 16/12/2020. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-12/influenza\\_16122020.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-12/influenza_16122020.pdf) .Acesso em 31/05/2022

SESA-PR, **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Protocolo de tratamento de influenza 2017.** Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/protocolotramentoinfluenza\\_2017\\_rvisao18.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/protocolotramentoinfluenza_2017_rvisao18.pdf). Acesso em 2020.

SESA-PR, **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Vigilância Sentinela de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Unidade de Terapia Intensiva.** Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/vigilancia\\_sentinela\\_da\\_srag\\_no\\_brasil\\_final.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/vigilancia_sentinela_da_srag_no_brasil_final.pdf)>. Acesso em 2020.

SESA-PR, **Secretaria de Saúde do Estado do Paraná. Vigilância Sentinela de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).** Informe influenza – SE 01 a 49 atualizado em 13/12/2019. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/influenza\\_18122019.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/influenza_18122019.pdf). Acesso em 24/01/2022.

SHAFIUDDIN, M.; BOON, A. C. M. **RNA Sequence Features Are at the Core of Influenza A Virus Genome Packaging.** *Journal of Molecular Biology*, v. 431, n. 21, p. 4217–4228, 2019.

SILVERMAN, N. S.; BEIGI, R.; **Influenza Vaccination During Pregnancy**, APR 2018, **Obstetrics, and Gynecology** Volume: 131 Edição: 4 Páginas: E109-E114.

SINGANAYAGAM, A.; ZAMBON, M.; LALVANI, A.; BARCLAY, W. **Urgent challenges in implementing live attenuated influenza vaccine.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, p. e25–e32, 2018. Elsevier Ltd.

SMS, Secretaria Municipal de Saúde – **Protocolo de Influenza: 2017 [recurso eletrônico]**. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf). Acesso em: 16/07/2022.

SOMERVILLE L.K., BASILE, K, DWYER, d. e., **The impact of influenza virus infection in pregnancy.** *Future Microbiology*, v. 13, n. 2, p. 263–274, 2018.

SUTER-WIDMER I, CHRIST-CRAIN M, ZIMMERLI W, et al. **Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study.** *BMC Pulm Med.* 2012; 12:21. Published 2012 May 20. doi:10.1186/1471-2466-12-21

SVS, Secretaria de Vigilância da Saúde – Ministério da Saúde **Influenza: Vacinar contra H1N1 13/07/2019** Disponível em: > <https://www.gov.br/pt-br/servicos/vacinar-contra-h1n1>. Acesso em: 27/07/2020.

SVS, Secretaria de Vigilância da Saúde – Ministério da Saúde **Influenza: Informe Epidemiológico nº 28 Influenza – Monitoramento até a Semana Epidemiológica 39 de 2018.** Informe epidemiológico. 2018. Disponível em: [https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-04/informeinflu28\\_2018.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/informeinflu28_2018.pdf) Acesso em : 24/01/2022.

SVS, Secretaria de Vigilância da Saúde – Ministério da Saúde **Vigilância em Saúde/lacen** Disponível em: > <https://www.saude.go.gov.br/vigilancia-em-saude/lacen-go>. Acesso em 22.03.2021.

TAMMA, P. D. et al. **Safety of influenza vaccination during pregnancy.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 201, n. 6, p. 547–552, 2009.

TONG, S. et al. **New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses.** PLoS Pathogens, v. 9, n. 10, 2013.

TRUSHAKOVA, S. et al. **Epidemiology of influenza in pregnant women hospitalized with respiratory illness in Moscow, 2012/2013-2015/2016: A hospital-based active surveillance study.** BMC Pregnancy and Childbirth, v. 19, n. 1, p. 1–14, 2019.

VAN RIEL D, MITTRÜCKER HW, ENGELS G, KLINGEL K, MARKERT UR, GABRIEL G. **Influenza pathogenicity during pregnancy in women and animal models.** *Semin Immunopathol.* 2016;38(6):719-726. doi:10.1007/s00281-016-0580-2

VEMULA, S. V. et al. **Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans.** Viruses, v. 8, n. 4, p. 1–15, 2016.

WHO – World Health Organization Global influenza strategy 2019-2030. Geneva (2019). Disponível em: <<http://apps.who.int/iris>>. Acesso em: 02/11/2021.


WIDEN, R.; DREWS, J. **Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections,** v. 32, n. 1, p. 1–49, 2019.

WILCOX, C. R. et al. **Influenza and pertussis vaccination in pregnancy: Portrayal in online media articles and perceptions of pregnant women and healthcare professionals.** Vaccine, v. 36, n. 50, p. 7625–7631, 2018.

WILSON, I. A., and Cox, N. J. **Structural basis of immune recognition of influenza virus hemagglutinin.** Annu. Rev. Immunol. 8, 737–771, 1990.

ZHANG, H.; MILLER, B. L. **Immunosensor-based label-free and multiplex detection of influenza viruses: State of the art.** Biosensors and Bioelectronics, v. 141, n. May 2019.

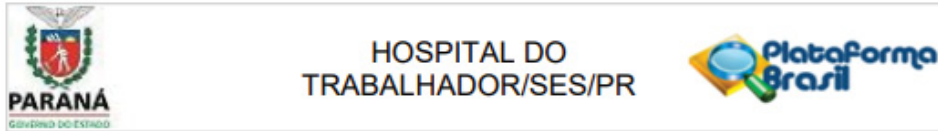
## ANEXO 1 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG

 MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE		Nº	SIVEP Gripe SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE 31/03/2020		
<b>FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE HOSPITALIZADO</b>					
<b>CASO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG-HOSPITALIZADO):</b>					
Indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O <sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.					
1	Data do preenchimento da ficha de notificação:	2	Data de 1 <sup>as</sup> sintomas:		
3	UF:	4	Município: Código (IBGE):		
5	Unidade de Saúde:	Código (CNES):			
Dados do Paciente	6	CPF do cidadão: _____			
	7	Nome:	8	Sexo: <input type="checkbox"/> 1- Masc. 2- Fem. 9- Ign	
	9	Data de nascimento:	10	(ou) Idade: _____ 1-Dia 2-Mês 3-Ano _____	
	11	Gestante: <input type="checkbox"/> 1-1 <sup>o</sup> Trimestre 2-2 <sup>o</sup> Trimestre 3-3 <sup>o</sup> Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado			
	12	Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado			
	13	Se indígena, qual etnia?			
14	Escolaridade: <input type="checkbox"/> 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1 <sup>o</sup> ciclo (1 <sup>a</sup> a 5 <sup>a</sup> série) 2-Fundamental 2 <sup>o</sup> ciclo (6 <sup>a</sup> a 9 <sup>a</sup> série) 3-Médio (1 <sup>o</sup> ao 3 <sup>o</sup> ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado				
15	Ocupação:	16	Nome da mãe:		
Dados de residência	17	CEP: _____			
	18	UF:	19	Município: Código (IBGE):	
	20	Bairro:	21	Logradouro (Rua, Avenida, etc.):	
	22	Nº:			
	23	Complemento (apto, casa, etc...):	24	(DDD) Telefone:	
25	Zona: <input type="checkbox"/> 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	26	País: (se residente fora do Brasil)		
Dados Clínicos e Epidemiológicos	27	Paciente tem histórico de viagem internacional até 14 dias antes do início dos sintomas? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ign			
	28	Se sim: Qual país?	29	Em qual local?	
	30	Data da viagem:	31	Data do retorno:	
	32	É caso proveniente de surto de SG que evoluiu para SRAG? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			
	33	Trata-se de caso nosocomial (infecção adquirida no hospital)? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			
	34	Paciente trabalha ou tem contato direto com aves ou suínos? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			
	35	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"/> Outros _____			
	36	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 _____			
	37	Recebeu vacina contra Gripe na última campanha?		38	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 1 <sup>a</sup> dose: _____ (1 <sup>a</sup> dose para crianças vacinadas pela primeira vez)					
Data da 2 <sup>a</sup> dose: _____ (2 <sup>a</sup> dose para crianças vacinadas pela primeira vez)					

## ANEXO 2 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SRAG

Dados de Atendimento	39	Usou antiviral para gripe? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	40	Qual antiviral? <input type="checkbox"/>   1-Oseltamivir 2-Zanamivir 3-Outro, especifique: _____	41	Data início do tratamento ____ ____ ____
	42	Houve internação? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Data da internação por SRAG: ____ ____ ____	44	UF de internação: ____
	45	Município de internação: _____	Código (IBGE): ____ ____ ____ ____			
	46	Unidade de Saúde de internação: _____	Código (CNES): ____ ____ ____ ____			
	47	Internado em UTI? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	48	Data da entrada na UTI: ____ ____ ____	49	Data da saída da UTI: ____ ____ ____
	50	Uso de suporte ventilatório: <input type="checkbox"/>   1-Sim, invasivo 2-Sim, não invasivo 3-Não 9-Ignorado	51	Raio X de Tórax: <input type="checkbox"/>   1-Normal 2-Infiltrado intersticial 3-Consolidação 4-Misto 5-Outro: _____ 6-Não realizado 9-Ignorado	52	Data do Raio X: ____ ____ ____
	53	Coletou amostra? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado	54	Data da coleta: ____ ____ ____	55	Tipo de amostra: <input type="checkbox"/>   1-Secreção de Naso-orofaringe 2-Lavado Broco-alveolar 3-Tecido post-mortem 4-Outra, qual? _____ 9-Ignorado
Dados Laboratoriais	56	Nº Requisição do GAL: _____				
	57	Resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: <input type="checkbox"/>   1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	58	Data do resultado da IF/outro método que não seja Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	59	Agente Etiológico – IF/outro método que não seja Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/>   1- Influenza A 2- Influenza B Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> Vírus Sincicial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	60	Laboratório que realizou IF/outro método que não seja Biologia Molecular: _____	Código (CNES): ____ ____ ____ ____			
	61	Resultado da RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: <input type="checkbox"/>   1-Detectável 2-Não Detectável 3-Inconclusivo 4-Não realizado 5-Aguardando resultado 9-Ignorado	62	Data do resultado RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: ____ ____ ____		
	63	Agente Etiológico – RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: Positivo para Influenza? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se sim, qual influenza? <input type="checkbox"/>   1- Influenza A 2- Influenza B Influenza A, qual subtipo? <input type="checkbox"/>   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? <input type="checkbox"/>   1-Victoria 2-Yamagata 3-Não realizado 4-Inconclusivo 5-Outro, especifique: _____ Positivo para outros vírus? <input type="checkbox"/>   1-Sim 2-Não 9-Ignorado Se outros vírus respiratórios, qual(is)? (marcar X) <input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 <input type="checkbox"/> Vírus Sincicial Respiratório <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 4 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovírus <input type="checkbox"/> Bocavírus <input type="checkbox"/> Rinovírus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
64	Laboratório que realizou RT-PCR/outro método por Biologia Molecular: _____			Código (CNES): ____ ____ ____ ____		
Conclusão	65	Classificação final do caso: <input type="checkbox"/>   1-SRAG por influenza 2-SRAG por outro vírus respiratório 3-SRAG por outro agente etiológico, qual _____ 4-SRAG não especificado 5- COVID-19			66	Critério de Encerramento: <input type="checkbox"/>   1-Laboratorial 2-Vínculo-Epidemiológico 3-Clinico
	67	Evolução do Caso: <input type="checkbox"/>   1 Cura 2 Óbito 9 Ignorado	68	Data da alta ou óbito: ____ ____ ____	69	Data do Encerramento: ____ ____ ____
70	OBSERVAÇÕES:					
71	Profissional de Saúde Responsável: _____			72	Registro Conselho/Matrícula: ____ ____ ____ ____	

## ANEXO 3 – APROVAÇÃO DO CEP-CHT



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 15599119.8.3001.5225

**Instituição Proponente:** Secretaria de Estado da Saúde do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.369.506

#### Apresentação do Projeto:

IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

Tipo: Projeto de Mestrado em tocoginecologia da UFPR

Pesquisadores: Meri Bordignon Nogueira (Orientadora) e Sonia Maria Lissa (Mestranda)

Local onde será realizado: Laboratório de Virologia do CHC-UFPR

Instituição co-participante: CHT e LACEN-PR

Desenho: Trabalho retrospectivo, descritivo.

Metodologia de Análise de Dados: As variáveis serão analisadas por estatística descritiva e analítica. Os dados obtidos da análise de prontuários serão digitados em planilha do Excel, analisadas pelo softwares GRAPHPAD PRISM.

Critérios de inclusão: Gestantes maiores de 18 nos atendidas no HT e HC-UFPR com ficha de notificação de SRAG e com coleta de amostras de swab para pesquisa de vírus respiratório.

Critérios de exclusão: Gestantes com idade inferior a 18 anos sem ficha de SRAG e sem coleta de swab.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br

## ANEXO 4 – APROVAÇÃO DO CEP – VERSÃO 1- CHC-UFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 15599119.8.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.446.894

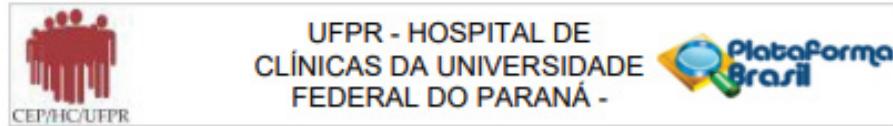
#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto sobre a influenza ou gripe, que é uma doença contagiosa aguda do trato respiratório, de etiologia viral. As complicações da influenza são mais frequentes nos idosos e em indivíduos debilitados, podendo incluir o desenvolvimento de pneumonia bacteriana e viral, constituindo importante causa de morbidade e óbito na população idosa em várias regiões do mundo. É importante ressaltar, no entanto, que outros vírus respiratórios – tais como o vírus sincicial respiratório, o adenovírus e o rinovírus, podem também desencadear complicações semelhantes. No Brasil, as doenças do aparelho respiratório vêm ocupando, nos últimos 20 anos, a terceira colocação de causa de óbito entre a população com 60 anos ou mais de idade, sendo as doenças crônicas das vias aéreas inferiores e a pneumonia as duas causas mais frequentes em ambos os sexos (AIDE, et al 2009).

As infecções virais do trato respiratório representam um enorme impacto econômico e de doença em todo o mundo. A infecção pelo vírus da influenza está associada com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, tendo alta capacidade de transmissão e distribuição global (LIGIA, et al, 2016, JASMIN, et al 2018). Em abril de 2009, a pandemia causada pelo vírus da Influenza A (H1N1) instalou-se no Brasil, permanecendo até março de 2010 (HÉVELLYN, et al 2010). Nesse período foi verificado que um grande número de gestantes, não imunizadas foram acometidas, apresentaram complicações e muitas foram a óbito. Conhecer a frequência do vírus da influenza, além dos

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 5 – APROVAÇÃO DO CEP – VERSÃO 2- CHC-UFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 15599119.8.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.542.604

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto sobre o impacto das infecções respiratórias virais em gestantes atendidas no Hospital do Trabalhador (HT) e Hospital de Clínicas (HC), da UFPR, com notificação de SRAG. Não haverá abordagem das pacientes, visto que serão utilizados os resultados retrospectivos das pesquisas de Vírus Respiratórios em pacientes com notificação de Síndrome Respiratória Aguda grave e para as quais foi realizada a coleta de amostras de swab de nasofaringe e encaminhada ao LACEN-PR, se eram de gestantes atendidas no hospital do Trabalhador (HT-PR) ou para o Laboratório de Virologia do HC-UFPR, se eram pacientes de alto risco e foram atendidas na Maternidade do HC-UFPR. Há pedido e justificativa para dispensa de TCLE.

Este trabalho já foi avaliado em julho de 2019 e o parecer (3.446.894) cita uma pendência que ainda não foi respondida pelos pesquisadores.

#### Objetivo da Pesquisa:

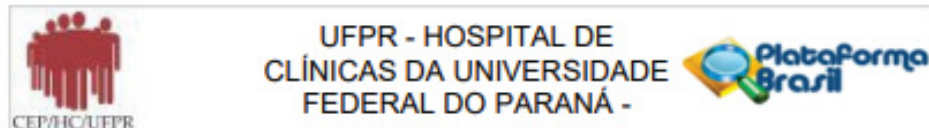
Sem relato de alterações

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Existem erros nesse texto, que foram apontados na pendência do parecer 3.446.894. Ver conclusões

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 6 – APROVAÇÃO DO CEP – VERSÃO 3a - CHC-UFPR



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 15599119.8.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.584.455

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma resposta a pendência que havia sido questionada no parecer 3.446.894 e não havia sido atendida.

A pendência continuava segundo parecer 3.542.604.

Havia problemas em relação ao texto sobre o item RISCOS, no qual os pesquisadores afirmavam não existir risco para os paciente.

**Objetivo da Pesquisa:**

Sem relato de alterações em relação ao projeto original

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Reescrito conforme pedido na pendência do parecer 3.446.894

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa adequada porém com imperfeições no texto sobre o item RISCOS

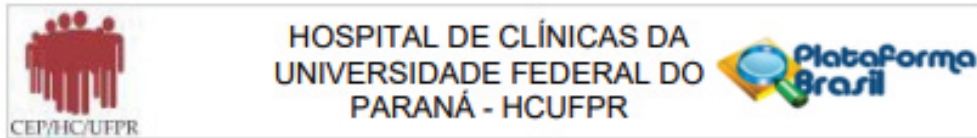
**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O texto no item RISCOS foi reescrito de maneira adequada, embora tenham mantido a frase "Não haverá riscos aos participantes da pesquisa".

Reafirmamos que não se pode dizer que não haverá riscos pois não existe pesquisa sem riscos (Resolução CNS 466/2012). Mesmo em pesquisas que baseiam-se somente em revisão de

<b>Endereço:</b> Rua Gal. Carneiro, 181	<b>CEP:</b> 80.060-900
<b>Bairro:</b> Alto da Glória	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> CURITIBA
<b>Telefone:</b> (41)3360-1041	<b>Fax:</b> (41)3360-1041
	<b>E-mail:</b> cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 7 – APROVAÇÃO DO CEP – VERSÃO 3b - CHC-UFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 15599119.8.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Envio de Relatório Parcial

**Detalhe:**

**Justificativa:** Notificação do relatório de pesquisa parcial

**Data do Envio:** 01/09/2020

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.288.630

#### Apresentação da Notificação:

Trata-se de um relatório parcial onde os pesquisadores descrevem um total de 131 pacientes, sendo 98 do Hospital do Trabalhador e 33 do Complexo Hospital de Clínicas.

Também relatam dificuldades na busca dos prontuários físicos nas duas instituições devido à pandemia do SARS-COV-2 (COVID-19). A etapa de coleta de dados está em andamento e a análise está atrasada.

#### Objetivo da Notificação:

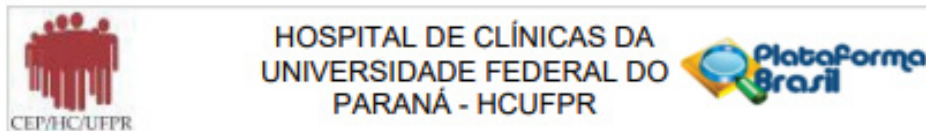
Apresentar relatório parcial

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem relatos de alterações em relação ao projeto original

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 8 – APROVAÇÃO DO CEP – VERSÃO 4 - CHC-UFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 15599119.8.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.284.538

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para acrescentar um documento solicitado pelo comitê de ética do Hospital do Trabalhador, que atribui ao SESA (Secretaria de Estado da Saúde) como uma instituição co-participante do projeto de pesquisa. Este documento viabiliza o levantamento de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos na população de estudo em prontuários médicos do Hospital do Trabalhador.

#### Objetivo da Pesquisa:

Apresentar emenda para inserção de documento

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem relatos de alterações em relação ao projeto original

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda adequada

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

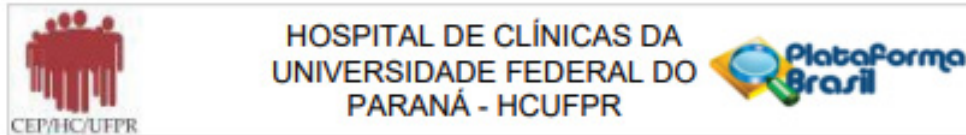
Termos presentes

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

Emenda aprovada

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 9 – APROVAÇÃO DO CEP – VERSÃO 5 - CHC-UFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS EM GESTANTES COM NOTIFICAÇÃO DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) NO PERÍODO DE 2015 A 2018.

**Pesquisador:** Meri Bordignon Nogueira

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 15599119.8.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.539.829

#### Apresentação do Projeto:

Meri Bordignon Nogueira (Orientadora)

Sonia Maria Lissa (Mestranda)

Trata-se de uma emenda onde a pesquisadora solicita uma alteração no período da busca de dados do projeto. Segundo ela, devido a importância da pandemia de 2009, pede-se que a busca de dados seja ampliada para melhor comparar os resultados obtidos até o momento, incluindo na pesquisa os resultados do ano de 2009 a 2019.

Este documento viabiliza o levantamento de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos na população de estudo em prontuários médico do Hospital do Trabalhador e do Hospital de Clínicas.

#### Objetivo da Pesquisa:

Apresentar emenda para amplificação do período de busca de dados, que era de 2015 a 2018, para 2009 a 2019.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem relatos de alterações em relação ao projeto original

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 10 – PRODUÇÃO ACADÊMICA – RESUMO APRESENTADO AO CONGRESSO BRASILEIRO DE VIROLOGIA 19 a 23 OUTUBRO 2021

### Burden of viral respiratory infections on hospitalized pregnant women in Southern Brazil, 2015 - 2019 - a cross-sectional study.

Lissa SM; Lapinski BA; Debur MC; Presibella M; Becker G; Marques N; Graf ME; Reda S; Raboni SM; Pereira LA; Almeida BMM; Nogueira MB.

#### INTRODUCTION

Pregnant women are more susceptible to respiratory infections due to immunological and physiological changes. Studies have shown that pregnant women are at increased risk of influenza-associated hospitalizations when compared to age-matched non-pregnant women. There are few studies on severe acute respiratory infections (SARI) caused by other viruses in this population. For this reason, the aim of this study was to assess the frequency of viral respiratory infections in pregnant women hospitalized for SARI.

#### RESULTS

Figure 1 – Clinical -Epidemiological features

	Pregnant women n=42	Non pregnant women n=85	P
<b>Gestacional quarter n(%)</b>			
First trimester	13 (31)	NA	-
Second trimester	16 (38)	NA	-
Third trimester	13 (31)	NA	-
<b>Comorbidity n(%)</b>	3(7)	0	-
<b>Vaccines n(%)</b>			
Yes	19 (45)	-	-
No	18 (43)	-	-
Not discriminated	5 (12)	85 (100)	-
<b>Antiviral n(%)</b>	33 (78)	35 (41)	<0.0001
<b>Viral SARI n(%)</b>			
Yes	21 (50)	24 (28)	0.019
No	21 (50)	61 (72)	

Figure 2 – Impact of Viral SARI in Pregnant women

	Pregnant women n=21	Non pregnant women n=24	P
<b>Virus detected n(%)</b>			
Influenza (A/B)	14 (67)	5 (21)	0.001
Metapneumo	1 (5)	3 (12)	0.611
Adenovirus	0	1 (4)	1.000
Parainfluenza (1/2/3)	2 (10)	5 (21)	0.422
Rhinovirus (A/B/C)	4 (19)	3 (12)	0.689
Respiratory syncytial virus (A/B)	1 (5)	4 (17)	0.352
Coronavirus (HKU1/229E/OC43/NL63)	0	4 (17)	0.236
<b>Viral coinfection n(%)</b>	3 (14)	1 (4)	0.326
<b>Antiviral n(%)</b>	18 (86)	10 (42)	0.005
<b>Disease severity n(%)</b>			
Saturation pO <sub>2</sub> < 95%	6 (28)	4 (17)	0.476
Ventilatory support	8 (38)	8 (33)	0.765
ICU admission	1 (5)	7 (30)	0.051

The multivariate analysis showed that pregnant women had more hospitalizations for viral SARI than non-pregnant women (OR= 2.37; 95% CI= 1.02 - 5.48; p= 0.044) being influenza viruses the most responsible for SARI in those population (OR= 9.06; 95% CI= 1.93-42.59; p= 0.005).

#### MATERIALS AND METHODS

- ❖ Retrospective cross-sectional study
- ❖ Period: Jan/2015 – Dec/2018
- ❖ Patients hospitalized for SARI
  - ❖ Pregnant women >18 years
  - ❖ Non-pregnant women 18-45 years, without comorbidities
- ❖ 14 respiratory viruses investigated by qPCR
- ❖ Source:
  - ❖ SARI notification forms
  - ❖ Health surveillance laboratory reports
- ❖ CAEE #15599.119.8.0000.0096

#### CONCLUSION

Hospitalizations for SARI are more frequent in pregnant women than in women of the same age group without risk factors.

The influenza virus is more prevalent in hospitalizations of pregnant women compared to the control group. Studies with more pregnant women and clinical data are needed to better assess the impact of respiratory viruses on disease severity in this population.

#### REFERENCES

- Fishburne JI. Physiology and disease of the respiratory system in pregnancy. A review. *J Reprod Med.* 1979;22(4):177-189.
- Hause AM, Avadhanula V, Maccato ML, et al. Clinical characteristics and outcomes of respiratory syncytial virus infection in pregnant women. *Vaccine.* 2019;37(26):3464-3471. doi:10.1016/j.vaccine.2019.04.098
- Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M; FLURISK-INVESTIGATORS. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):83. Published 2019 Aug 2. doi:10.1186/s12879-019-4318

**ANEXO 11 – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO****BURDEN OF VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS ON HOSPITALIZED  
PREGNANT WOMEN IN SOUTHERN BRAZIL, 2015 – 2019: A CROSS-  
SECTIONAL STUDY.**

Lissa SM<sup>a\*</sup>; Lapinski BA<sup>b\*</sup>; Graf ME<sup>c</sup>; Reda S<sup>c</sup>; Debur MC<sup>e</sup>; Presibella M<sup>e</sup>; Pereira LA<sup>d</sup>  
Raboni SM<sup>f</sup>; Nogueira MB<sup>a,d#</sup>

<sup>a</sup>Graduate Program in Obstetrics and Gynecology and Women's Health, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

<sup>b</sup>Graduate Program in Internal Medicine and Health Science, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

<sup>c</sup>Epidemiology Division, Hospital do Trabalhador, Curitiba, Brazil.

<sup>d</sup>Virology Laboratory, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

<sup>e</sup>Public Health Laboratory, Curitiba, Brazil.

<sup>f</sup>Infectious Diseases Division, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

\*Both authors have contributed equally to this work.

**#Corresponding author:**

Virology Laboratory - Universidade Federal do Paraná

Rua padre Camargo, 280 – 2o andar

Zip code: 80060-240

Curitiba – PR, Brazil

Phone/fax number: +55 41 33601811

Telephone number: +55 41 33607974

E-mail: meribor@ufpr.br

## ABSTRACT

Pregnant women have an elevated risk of illness and hospitalization for respiratory virus infections due to cardiopulmonary and immunological changes. Pregnant women have a greater risk of influenza-associated hospitalizations than non-pregnant women of childbearing age. The role of severe acute respiratory infections (SARI) caused by other viruses in this population remains unclear. Therefore, we aimed to assess the burden of viral respiratory infections in pregnant women hospitalized for SARI. A cross-sectional study was conducted with 42 pregnant women over 18 years of age admitted for SARI in a tertiary hospital between January/2015 and December/2019. Viral SARI hospitalization rate, virus prevalence, length of stay, oxygen supplementation, intensive care unit (ICU) admission, and death were evaluated. The pregnant group was compared to a non-pregnant group composed of 85 women hospitalized for SARI without comorbidities and with the same demographic characteristics as the pregnant women. The multivariate analysis showed that pregnant women had more hospitalizations for viral SARI (odds ratio (OR)=2.37; 95% confidence interval (CI)=1.02 - 5.48;  $p=0.044$ ), with influenza virus being the most prevalent (adjusted OR (aOR)=7.58; 95% CI=1.53 - 37.66;  $p=0.013$ ). The multivariate analysis showed that both the length of stay (aOR=0.83; 95% CI=0.73 - 0.95;  $p=0.006$ ) and admission to ICU (aOR=0.028; 95% CI=0.004 - 0.25;  $p=0.001$ ) were shorter in pregnant than in non-pregnant women. Respiratory viruses have a high impact on the number of SARI in pregnant women, although this group is directly associated with a greater number of influenza infections, we observed an indirect association with disease severity.

**Keywords** – Pregnant women, SARI, respiratory viruses, influenza.

## **BACKGROUND**

Community-acquired pneumonia (CAP) is the leading cause of hospitalization and mortality worldwide<sup>1</sup>, with viral CAPs accounting for 15–30% of cases<sup>2</sup>. With the advance of molecular virology, many viruses are associated with severe acute respiratory infection (SARI), an acute respiratory infection requiring hospitalization that can be deadly<sup>3</sup>.

The main viruses identified in SARI are influenza A and B (flu), human adenovirus (HAdV), respiratory syncytial virus (RSV), human rhinovirus (HRV), human metapneumovirus (HMPV), parainfluenza virus (PIV), enterovirus (EV), human bocavirus (HBoV), human coronavirus (HCoV) 229E, OC43, HKU1, NL-63<sup>4</sup>, and after December/2019, SARS-CoV-2<sup>5</sup>. Infection by these pathogens during pregnancy can result in mild to severe acute respiratory illness<sup>6</sup>. Physiological changes in pregnancy, including decreased lung capacity, increased oxygen consumption, and decreased cell-mediated immunity, can make pregnant women more vulnerable to poor outcomes during respiratory infections than the general population<sup>7</sup>. After the 2009 pandemic the World Health Organization (WHO) designated pregnant women as a risk group for influenza-derived SARI<sup>8</sup>. Since influenza is the only respiratory virus for which there is immunization, treatment, and a worldwide surveillance network,, studies in pregnant women remain limited<sup>9</sup>. In contrast, the prevalence of other respiratory viral infections has been underestimated. In addition to influenza, RSV research in pregnant women has become prominent due to its potential for future targeted vaccines aimed at immunizing newborns<sup>10</sup>.

The role of infection during pregnancy with respiratory viruses other than influenza remains unclear. This study evaluated the viral SARI hospitalization rate, viral prevalence, hospital length of stay, ventilatory support, intensive care unit (ICU) admission, and death to measure the burden of viral respiratory infections in pregnant women hospitalized for SARI.

## **METHODS**

### **Study design**

This cross-sectional study conducted between January/2015 and December/2019 at two tertiary hospitals in Curitiba, Paraná, Brazil was based on secondary data. The pregnant women group was from the Hospital do Trabalhador (HT) and the non-pregnant women group was from the Complexo Hospital de Clínicas – UFPR (CHC-UFPR). Data were obtained from medical records reviews. The CHC-UFPR and HT Ethics Committees approved the study under identification numbers 15599.8.0000.0096 and 155.99119.8.3001.5225, respectively.

## **Study subjects**

### *Inclusion criteria*

Pregnant women group: > 18 years of age, at any gestation period, hospitalized for SARI, influenza A and B, HAdV, RSV A and B, HRV, HMPV, PIV group, EV, HBoV, HCoV HKU1, 229E, OC43, and NL63 diagnosis by reverse transcription – quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR)

Non-pregnant women group: aged between 18 and 45 years, without underlying diseases, hospitalized for SARI, with the same respiratory virus diagnosis cited above.

### *Exclusion criteria*

Patients with another diagnosis of SARI: bacterial pneumonia, pneumocystosis, *Bordetella pertussis* infection, pulmonary tuberculosis, and acute febrile syndromes.

### *Sampling*

We included 42/49 (86%) pregnant women and 85/159 (53%) non-pregnant women which were available for sampling.

## **Definitions**

Predictors: respiratory virus strains. Primary outcomes: viral SARI hospitalization rate, virus prevalence, length of stay, ventilatory support, ICU admission, and death. Potential confounders: viral co-infection. Effect modifiers: influenza immunization and treatment, underlying diseases, and age group. Bias: etiologic agent unknown in negative RT-qPCRs, group comparisons among different health services, and lack of clinical-epidemiological data due to retrospective data collection using medical records.

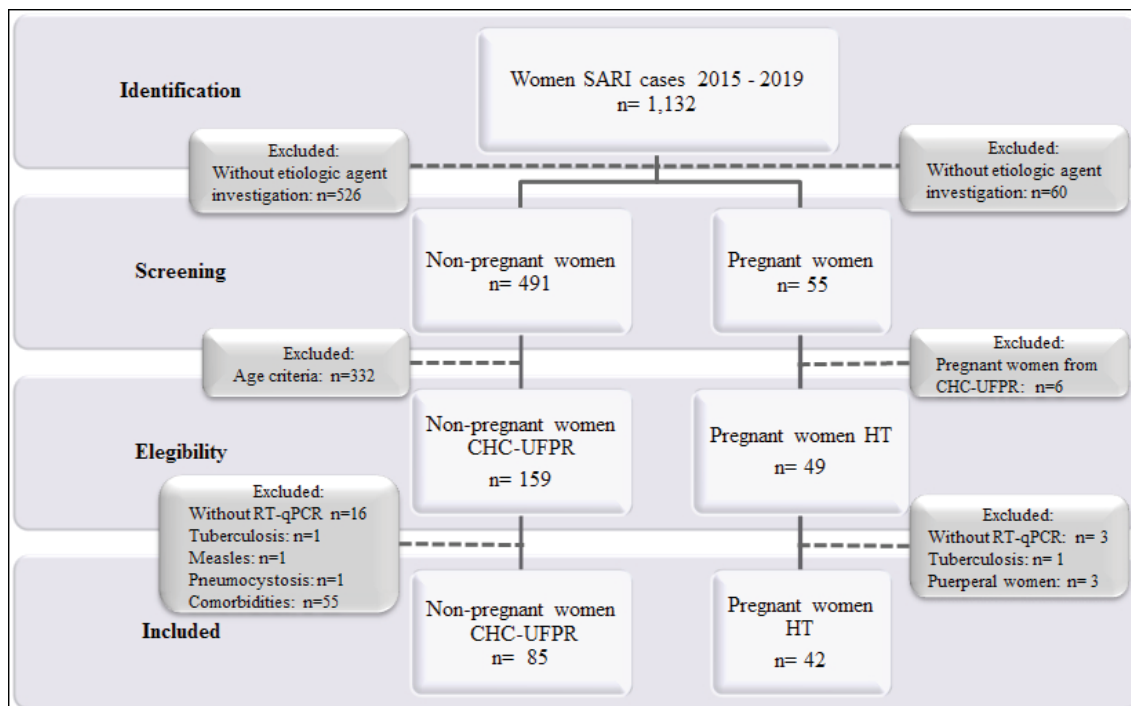
## **Data analysis**

Statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics version 23. The univariate analysis was performed using Fisher's exact and chi-square tests for categorical variables, and the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis rank sum tests with Tukey's multiple post hoc comparisons for continuous variables, as appropriate. The multivariate logistic regression analysis was performed to assess covariates related to outcomes. The adjusted odds ratio (aOR) was calculated using the multivariate model with stepwise selection of variables, with a cut-off point of  $p < 0.2$ . Pearson and residual deviance analyses were performed to test the fit of the model. The multivariate linear regression analysis was performed to assess the impact

of viral SARI on the length of stay. All statistical tests were two-sided, with significance set at  $p < 0.05$ . A 95% confidence interval (CI) was used to adjust the estimates.

## RESULTS

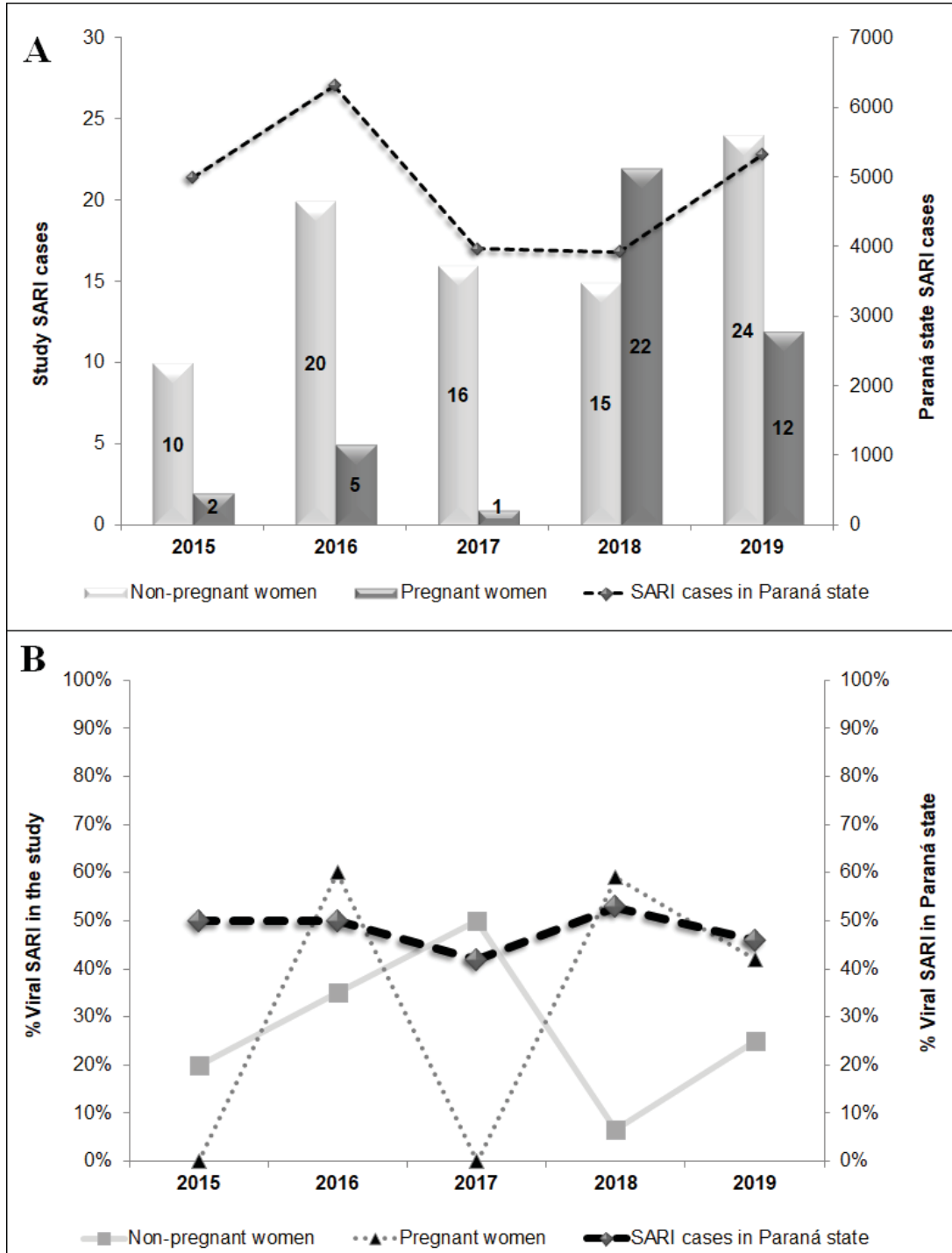
Of the 1,132 women with SARI cases between 2015 and 2019 in both tertiary hospitals, 159 non-pregnant women in CHC-UFPR and 49 pregnant women in HT were eligible to participate. Of these, 85 (53%) were non-pregnant and 42 (86%) pregnant. The sample inclusion steps are outlined in the Figure 1.



**Figure 1.** Flowchart of study inclusion process.

### Clinical-epidemiological features

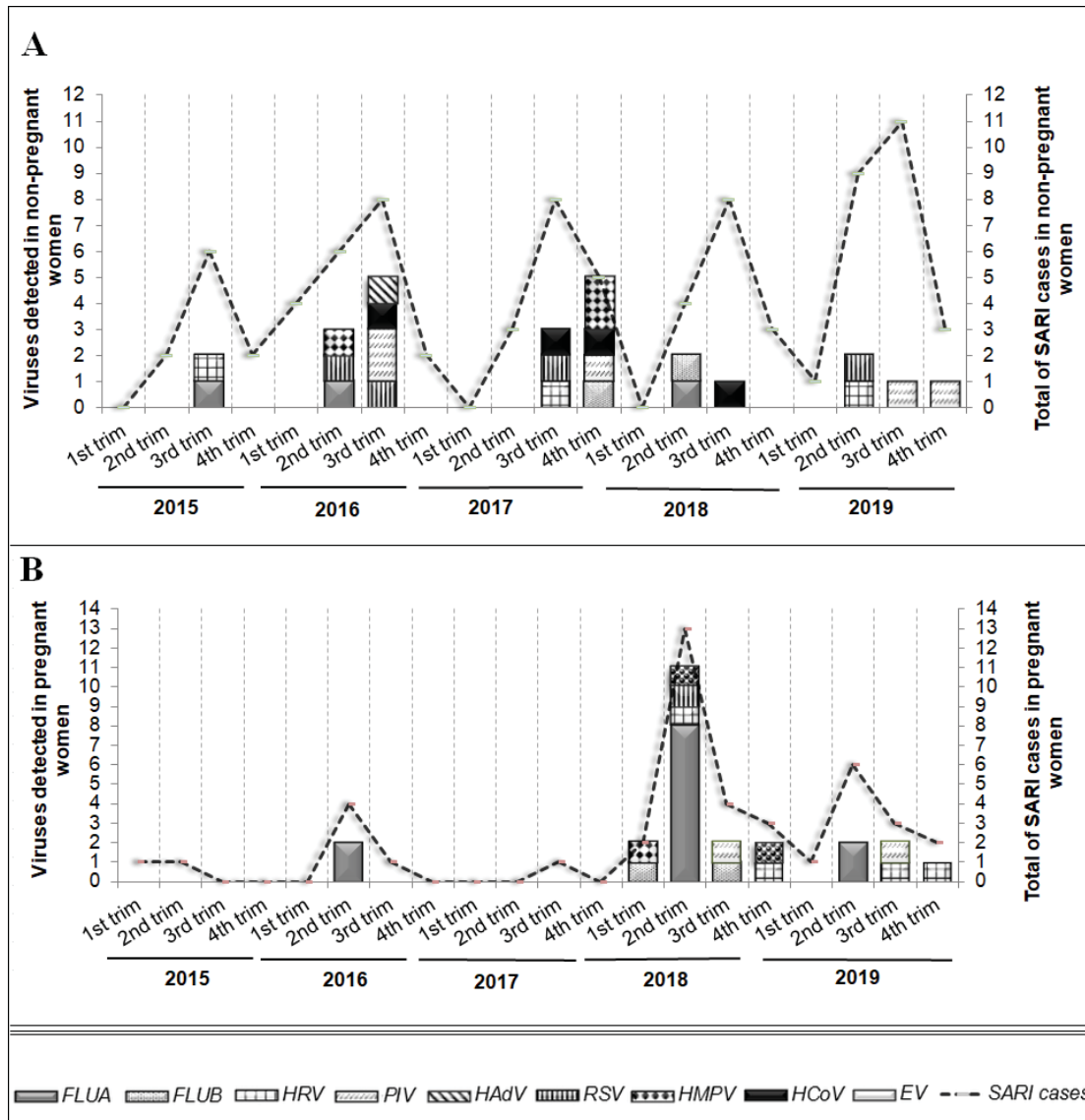
SARI cases in non-pregnant women were distributed evenly over the study period. The lowest and highest number of cases occurred in 2015 and 2019, respectively. Nonetheless, more than half of the cases of pregnant women occurred in 2018, a season with a record high case load. Neither of the two groups presented a SARI case rate similar to that described by state epidemiological surveillance. The total viral SARI rate, in Paraná was 48%, 50% in pregnant women, and 22% in non-pregnant women. In 2016, 2018, and 2019 these viral infections were detected in the pregnant women at rates similar to those reported by state epidemiological surveillance. Conversely, an inverse profile was observed in non-pregnant women (Figure 2).



**Figure 2** - SARI cases among pregnant and non-pregnant women included in the study (primary axis) and the total number of SARI cases in the state of Paraná (secondary axis) between 2015 and 2019. A) absolute cases of SARI; B) positivity rate of viral SARI cases.

The peak of SARI cases in the non-pregnant group occurred in the coldest months (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters), including viral SARI. Nonetheless, in 2017 the highest number of viral infections occurred in the 4<sup>th</sup> trimester. The same seasonal fluctuation of case numbers was observed in the pregnant women. However, the number of subjects was poorly distributed in the seasons.

Therefore, the total and viral SARI cases were concentrated in the 2<sup>nd</sup> trimester of 2018 (Figure 3).



**Figure 3** – Viruses identified in non-pregnant (A) and pregnant women (B) between 2015 and 2019. Horizontal axis data were presented in the 4 annual quarters 1<sup>st</sup>: Jan-Mar; 2<sup>nd</sup>: Apr – Jun; 3<sup>rd</sup>: Jul-Sep; 4<sup>th</sup>: Oct-Dec . Primary axis – number of viruses identified. Secondary axis – total of SARI cases in the group.

There was no difference in the number of pregnant women hospitalized for SARI among the gestational periods. Nevertheless, the proportion of cases of non-viral SARI was higher in the 1<sup>st</sup> trimester, whereas the highest number of viral SARI cases occurred in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy ( $p=0.010$ ). Only 51% of pregnant women had been immunized against influenza. Two thirds of pregnant women with asthma were infected by HRV; one HIV positive patient was infected with influenza, and one diabetes patient did not present a viral infection. Of the five pregnant women with comorbidities, only the HIV patients had not been vaccinated against influenza. Antiviral treatment was prescribed more frequently in pregnant women than

in nonpregnant women ( $p < 0.0001$ ). All the pregnant women with viral SARI (21/21) and 10/24 (42%) non-pregnant women received antiviral therapy. The multivariate analysis showed that hospitalization rates for viral SARI were higher for pregnant women than for non-pregnant women (aOR= 2.37; 95% CI= 1.02 - 5.48;  $p = 0.044$ ), as shown in table 1.

**Table 1.** Clinical-epidemiological characteristics of pregnant and non- pregnant women groups hospitalized by SARI from 2015 to 2019

	Pregnant women n= 42	Non-pregnant women n=85	<i>p</i>	aOR (95% IC)	<i>p</i>
<b>Gestational quarter n(%)</b>					
1 <sup>st</sup> trimester	13 (31)	NA			
2 <sup>nd</sup> trimester	16 (38)	NA	-		
3 <sup>rd</sup> trimester	13 (31)	NA			
<b>Age median - years (IQR)</b>	28 (22-32)	31 (24-36)	<b>0.011</b>		
<b>Age group – years, n (%)</b>					
18 - 27	21 (50)	26 (31)			
28 - 37	18 (43)	40 (47)	<b>0.035</b>		
38 - 45	3 (7)	19 (22)			
<b>Ethnic group n(%)</b>					
Caucasian	34 (81)	77 (90)	0.091		
African descendant	8 (19)	8 (10)			
<b>Influenza vaccine n(%)</b>					
Yes	19 (45)	0			
No	18 (43)	85 (100)	-		
Not described	5 (12)	0			
<b>Underlying diseases n(%)</b>	5(12)	0	-		
<b>Antiviral treatment n(%)</b>	37 (88)	35 (41)	<b>&lt;0.0001</b>		
<b>Symptoms</b>					
Fever	31(74)	58 (68)	0.545		
Cough	37 (88)	56 (66)	<b>0.010</b>		
Sore throat	14 (33)	9 (11)	0.459		
Dyspnea	30 (71)	57 (67)	0.553		
<b>Clinical samples, n (%)</b>					
Nasopharyngeal swabs	36 (86)	71 (84)			
Nasopharyngeal aspirates	5 (12)	10 (12)	0.818		
Bronchoalveolar lavage	1 (2)	4 (5)			
<b>Viral SARI n (%)</b>	21 (50)	24 (28)	<b>0.019</b>	2.37 (1.02 - 5.48)	<b>0.044</b>

### **Impact of viral SARI in pregnant women**

The median age of pregnant women with viral SARI was similar to that of non-pregnant women, although there was a difference when considering total SARI. Of the 127 SARI cases, 45 (35%) were positive for viruses. Among these were 50% (21/42) of the pregnant women, and 28% (24/85) of the non-pregnant women. Among the 15 viruses investigated by RT-PCR, only HBoV was not identified in the study patients. HCoV and HadV were identified only in non-pregnant women, and EV was identified only in pregnant women. Influenza was responsible for 67% (n=14) of the pregnant women's viral SARI cases, whereas a more homogeneous distribution of viral etiological agents was observed among non-pregnant women. Of the 14 pregnant women infected with influenza, 10 had not been vaccinated against influenza and two had been vaccinated under 30 days prior to infection. One of the women was infected by the influenza B which is not present in the trivalent vaccine. Therefore, only one of the pregnant women diagnosed with influenza SARI had been adequately immunized.

There was no difference in the median time of symptom onset and hospitalization between groups. However, these data were described in the medical records of 95% (20/21) of the pregnant women and only in 71% (17/24) of the non-pregnant women.

The only pregnant woman admitted to the ICU due to viral SARI had an influenza and RSV co-infection, no comorbidities, and was unvaccinated against influenza. In non-pregnant women, one PIV+RSV co-infection was identified, and among the other 15 patients, one case of influenza A was observed with no influenza B or HCoV infections (HKU, OC43, and NL63).

The logistic regression showed that the likelihood of viral SARI by influenza was seven times greater in pregnant than in non-pregnant women (aOR=7.58; 95% IC=1.53 - 37.66; p=0.013). However, the risk of non-pregnant women being admitted to the ICU due to viral SARI was 16 times greater than that in pregnant women (aOR=0.028; 95% IC=0.004–0.25; p=0.001). Nonetheless, there was no difference in median age or co-infection rates in the pregnant women (Table 2). The linear regression showed a 16-day increase in the length of hospital stay for viral SARI in non-pregnant women ( $\beta$ =16.38; 95% IC=0.57 - 32.18; p=0.043).

**Table 2.** Impact of viral SARI on pregnant and non-pregnant women between 2015 and 2019.

	Pregnant women n= 21	Non-pregnant women n=24	<i>p</i>	aOR (95% IC)	<i>p</i>
<b>Median age - years (IQR)</b>	27 (24-33)	31 (25-36)	0.270		
<b>Median time symptoms elapsed until hospitalization – days (IQR)</b>	2 (1.0-3.0)	2 (1.0-6.5)	0.417		
<b>Viral coinfection n(%)</b>	3 (14)	1 (4)	0.318		
<b>Viruses detected n(%)</b>					
FLU (A and B)	14 (67)	5 (21)	<b>0.002</b>	7.58 (1.53 – 37.66)	<b>0.013</b>
HMPV	1 (5)	3 (12)	0.614		
HAdV	0	1 (4)	-		
PIV (1,2,3, and 4)	2 (10)	5 (21)	0.428		
HRV (A, B, and C)	4 (19)	3 (12)	0.686		
RSV (A and B)	1 (5)	4 (17)	0.357		
HCoV (HKU1/229E/OC43/NL63)	0	4 (17)	0.239		
EV	2 (10)	0	-		
<b>Primary outcomes</b>					
Length of stay - days (IQR)	3 (2-5)	14 (5-20)	<b>0.0004</b>	0.83 (0.73 – 0.95)	<b>0.006</b>
Ventilatory support n(%)	8 (38)	14 (58)	0.236		
ICU admission n(%)	1 (5)	16 (67)	<b>&lt;0.0001</b>	0.03 (0.00 – 0.25)	<b>0.001</b>
Death n(%)	0	1 (4)	-		

## DISCUSSION

In this study, viral SARI had a more significant impact on the number of hospitalizations among pregnant than non-pregnant women. Influenza was directly associated with viral SARI in pregnant women. However, there no association between viral SARI and worse outcomes in this group, and the length of hospital and ICU admission were higher in non-pregnant women. The influenza vaccine coverage, rate of neuraminidase inhibitor prescriptions , and early hospitalization likely explain these findings.<sup>11</sup>

The distribution of total SARI cases followed the seasonality of influenza in both groups.<sup>12</sup> The viral SARI rate among pregnant women was higher than non-pregnant women, consistent with Paraná state findings. Among the investigated viruses, influenza was the most frequent in pregnant women, followed by HRV, as described previously.<sup>6,13</sup> Similar to Azziz-Baumgartner *et al.* (2021)<sup>14</sup>, we did not identify any cases of HAdV among pregnant women. The number of viral SARI cases in pregnant women was lower in the first trimester and higher in the end of pregnancy, consistent with previous reports that described increased

hospitalization rates in the second or third trimester, with late pregnancy being a risk factor for pneumonia.<sup>9, 15-16</sup> The influenza vaccine coverage in pregnant women was below the target recommended in immunization policies, ranging from 58-76%.<sup>17</sup>

However, despite being low, the vaccination coverage observed is consistent with current studies that report 5-58% vaccination rates among pregnant women<sup>14,18</sup>, with an average of 59% among the countries of America according to the PAHO<sup>19</sup>. The prevalence of comorbidities among pregnant women was lower than previously described (approximately 30%), with asthma being the most frequent, followed by diabetes and hypertension.<sup>9</sup> Although antiviral treatment should be prescribed for all SARI patients<sup>20</sup>, prescription was higher for pregnant women than for non-pregnant women, especially among viral SARI, for which all pregnant women were treated.

Pregnant women were twice as likely to be hospitalized for viral SARI than non-pregnant women, influenza being the leading cause of viral SARI. Pregnant women are at an increased risk of developing SARI due to seasonal or pandemic influenza.<sup>21-25</sup> However, Meta-analysis studies showed that, despite increasing the need for hospitalization, pregnancy was not associated with more severe influenza-associated outcomes, such as ICU admission and death.<sup>23-25</sup> Consistent with our findings, Mertz et al. (2019) showed a seven-fold increased risk of influenza SARI among pregnant women compared with non-pregnant. Additionally, pregnancy was associated with a lower risk of ICU admission (OR 0.57, 95% CI 0.48–0.69), and there was no association with death.<sup>25</sup> Pregnant women with viral SARI also had decreased length of hospital stay. This variable in pregnant women had not been previously associated with viral SARI. Nonetheless, studies of CAPs and Coronavirus of 2019 (COVID-19) have shown that length of stay is directly associated with ICU admission, which corroborates our results.<sup>26,27</sup>

During the (H1N1)pdm09 pandemic no differences were found in histopathology between fatal cases of pregnant and non-pregnant women<sup>28</sup>. Although Littauer *et al.* (2017) demonstrated in a mouse model that pregnancy reduces viral clearance in the lungs, they did not observe any difference between the expression of inflammatory cytokines and chemokines in the lungs of pregnant and non-pregnant mice.<sup>29</sup>

Prophylaxis, treatment, and clinical management measures may also explain our findings. We observed that 93% of pregnant women with influenza had not been vaccinated in the present study. A recent meta-analysis study reported vaccination of pregnant women prevented 50%-70% of influenza infections and 45-65% of worse outcomes.<sup>30</sup> However, adherence to vaccination by pregnant women faces obstacles, either due to lack of knowledge regarding the

risks of influenza or the benefits of vaccination.<sup>31</sup> According to the CDC (2017), 21% of pregnant women did not receive influenza vaccine recommendations from doctors or medical staff.<sup>32</sup>

Antiviral treatment has also been shown to reduce the risk of worse outcomes, including length of stay, ICU admission, and death in pregnant women.<sup>33</sup> In this study, all pregnant women with viral SARI received antiviral treatment. In addition, we did not observe a longer delay in the hospitalization of non-pregnant than in pregnant women concerning the onset of symptoms. Nonetheless our data on antiviral prescription suggests that clinical management for pregnant women, , is more accurate, aiming at interventions in the initial stages of infection. While non-pregnant women, are only assisted at and increasing the chances of worse outcomes.<sup>11</sup>

This study has limitations. The group of pregnant and non-pregnant women are not from the same hospital. Although there are national guidelines for the clinical management of SARI<sup>20</sup>, some hospitalization protocols may differ between the services depending on their participation in the influenza surveillance network or on the availability of hospital beds. The inclusion of patients for convenience may lead to the non-identification of all eligible cases due to differences in the active surveillance policies for the notification of SARI cases in each service. As they are not a risk group for the development of SARI<sup>11</sup>, most patients in the non-pregnant group tend to be hospitalized in later disease stages in a tertiary hospital, which receives patients referred by basic health units or emergency services, delaying patient referrals. However, these findings reinforce the importance of investigating factors associated with a higher risk of worse outcomes in pregnant women and, consequently, newborn health. Future research should increase of the number of patients and clinical data source.

## **CONCLUSION**

The impact of respiratory viruses in the number of SARI hospitalizations is higher in pregnant women than in non-pregnant women. Although this group is directly associated with a more significant number of influenza SARI, an inverse association with disease severity was observed. This suggests that the expansion of influenza vaccination and accurate clinical management can effectively reduce the burden of viral SARI in pregnant women.

## **CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no conflicts of interest.

## FUNDINGS

The study had no financial support.

## REFERENCES

1. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol*. 2017;95:26-35. doi:10.1016/j.jcv.2017.07.019
2. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134(6):1141-1148. doi:10.1378/chest.08-0888
3. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, et al. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*. 2018;96(2):122-128. doi:10.2471/BLT.17.194514
4. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia?. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):157-175. doi:10.1016/j.idc.2012.11.007
5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
6. Hause AM, Avadhanula V, Maccato ML, et al. Clinical characteristics and outcomes of respiratory syncytial virus infection in pregnant women. *Vaccine*. 2019;37(26):3464-3471. doi:10.1016/j.vaccine.2019.04.098
7. Leeper C, Lutzkanin A 3rd. Infections During Pregnancy. *Prim Care*. 2018;45(3):567-586. doi:10.1016/j.pop.2018.05.013
8. Ruuskanen O, Järvinen A. What is the real role of respiratory viruses in severe community-acquired pneumonia?. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):71-73. doi:10.1093/cid/ciu242
9. Wang R, Yan W, Du M, Tao L, Liu J. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Infect Dis*. 2021;105:567-578. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.095
10. Sebghati M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76:53-65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007
11. WHO – World Health Organization. . Global influenza strategy 2019-2030. Geneva (2019). Available at <<http://apps.who.int/iris>>. Accessed in 11/02/2021.
12. Li Y, Reeves RM, Wang X, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1031-e1045. doi:10.1016/S2214-109X(19)30264-5

13. Paño-Pardo JR, Martínez-Sánchez N, Martín-Quirós A, et al. Influenza-like illness in pregnant women during summertime: clinical, epidemiological and microbiological features. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(12):1497-1502. doi:10.1007/s10096-011-1248-4
14. Azziz-Baumgartner E, Veguilla V, Calvo A, et al. Incidence of influenza and other respiratory viruses among pregnant women: A multi-country, multiyear cohort [published online ahead of print, 2021 Nov 12]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;10.1002/ijgo.14018. doi:10.1002/ijgo.14018.
15. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007;176(4):463-468. doi:10.1503/cmaj.061435
16. Dawood FS, Kittikraisak W, Patel A, et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: a multisite prospective longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov 6;]. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):97-106. doi:10.1016/S1473-3099(20)30592-2
17. MS – Ministério da Saúde. Informe técnico – 23º campanha nacional de vacinação contra influenza. Secretaria de vigilância da saúde. Departamento de imunização e vigilância de doenças transmissíveis. Coordenação geral do programa nacional de imunizações. Brasília (2021). Available at < <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/16/informe-tecnico-influenza-2021.pdf>>. Accessed in 11/02/2021.
18. Irving SA, Ball SW, Booth SM, et al. A multi-country investigation of influenza vaccine coverage in pregnant individuals, 2010-2016. *Vaccine*. 2021;39(52):7598-7605. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.018
19. PAHO - **Pan American Health Organization**. Evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza estacional en América Latina y el Caribe. *Rede REVELAC-i* (2018). Available at < <https://www.paho.org/es/documentos/evaluacion-multicentrica-efectividad-vacuna-influenza-estacional-america-latina-caribe>>. Accessed 11/02/2021
20. MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 Brasília (2018). Available at <[http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017](http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017)>. Accessed in 11/02/2021.
21. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9688):451-458. doi:10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
22. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3 Suppl):S3-S8. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.068
23. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.

24. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2017;35(4):521-528. doi:10.1016/j.vaccine.2016.12.012
25. Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M; FLURISK-INVESTIGATORS. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):683. Published 2019 Aug 2. doi:10.1186/s12879-019-4318-3
26. Suter-Widmer I, Christ-Crain M, Zimmerli W, et al. Predictors for length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: results from a Swiss multicenter study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:21. Published 2012 May 20. doi:10.1186/1471-2466-12-21
27. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med*. 2020;18(1):270. Published 2020 Sep 3. doi:10.1186/s12916-020-01726-3.
28. van Riel D, Mittrücker HW, Engels G, Klingel K, Markert UR, Gabriel G. Influenza pathogenicity during pregnancy in women and animal models. *Semin Immunopathol*. 2016;38(6):719-726. doi:10.1007/s00281-016-0580-2
29. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006757. Published 2017 Nov 27. doi:10.1371/journal.ppat.1006757
30. Bansal A, Trieu MC, Mohn KGI, Cox RJ. Safety, Immunogenicity, Efficacy and Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines in Healthy Pregnant Women and Children Under 5 Years: An Evidence-Based Clinical Review. *Front Immunol*. 2021;12:744774. Published 2021 Oct 6. doi:10.3389/fimmu.2021.744774
31. Ortiz JR, Perut M, Dumolard L, et al. A global review of national influenza immunization policies: Analysis of the 2014 WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization. *Vaccine*. 2016;34(45):5400-5405. doi:10.1016/j.vaccine.2016.07.045
32. Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020;24(2):229-240. doi:10.1007/s10995-019-02844-y
33. Chow EJ, Beigi RH, Riley LE, Uyeki TM. Clinical Effectiveness and Safety of Antivirals for Influenza in Pregnancy. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab138. Published 2021 Mar 20. doi:10.1093/ofid/ofab138.