

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 03/07/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

ALEXANDRE LOPES MIRALHA

COVID-19: DESFECHOS PÓS-VACINA ENTRE MULHERES GRÁVIDAS

BOTUCATU

2023

ALEXANDRE LOPES MIRALHA

COVID-19: DESFECHOS PÓS - VACINA ENTRE MULHERES GRÁVIDAS

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Tocoginecologia
(área de concentração: Pediatria)

Aluno: Alexandre Lopes Miralha

Orientador: Profa. Dra. Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

Coorientadora: Profa. Dra. Roberta Lins Gonçalves

BOTUCATU

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Miralha, Alexandre Lopes.

Covid-19 : desfechos pós vacina entre mulheres grávidas
/ Alexandre Lopes Miralha. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

Coorientador: Roberta Lins Gonçalves

Capes: 40101150

1. Coronavírus. 2. COVID-19 (Doença). 3. Gestantes. 4.
Pandemias. 5. Vacinação.

Palavras-chave: Coronavírus; Covid-19; Gestante; Pandemia;
Vacina contra Covid-19.

Impacto da pesquisa

Instrução Normativa AT/ PROPG Nº 02 (22/12/22) e Portaria Unesp nº 117/2022 (DOE 22/12/22)

Esta pesquisa tem impacto científico, econômico e social. Documentou o perfil dos pacientes, da assistência hospitalar e preditores de prognóstico no início da pandemia COVID-19; contribuindo para políticas de saúde, elaboração de protocolos e estratégias em futuras epidemias. A revisão sistemática sobre desfechos pós vacina em gestantes, fornece evidências para melhorar a cobertura vacinal com segurança.

This research has a scientific, economic, and social impact. Documented the profile of patients, hospital care, and prognostic predictors at the onset of the COVID-19 pandemic, contributing to health policies, elaboration of protocols, and strategies in future epidemics. The systematic review on post-vaccine outcomes in pregnant women provides evidence to improve vaccine coverage safely.

Alexandre Lopes Miralha

Covid-19: Desfechos pós vacina entre mulheres grávidas.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

Coorientadora: Profa. Dra. Roberta Lins Gonçalves

Comissão examinadora:

Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno Meireles
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Profa. Dra. Franciane Quintanilha Gallego
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Profa. Dra Paula Figliuolo da Cruz Borges
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - Inpa

Profa. Dra. Nara Macedo Botelho
Universidade do Estado do Pará - Uepa

Botucatu, 03 de julho de 2023.

Dedicatória

Dedico esta tese a Deus, sempre presente em todas as minhas decisões de vida.

Aos meus pais, Adolfo e Alzira Miralha e à minha irmã Andréa Miralha, pelos alicerces de família,

Ao meu companheiro de vida nesses 18 anos, Wagner Robério, pelo incentivo e apoio diário.

Agradecimientos

Agradeço a **DEUS** por todas as oportunidades concedidas a mim, pela força, resiliência, persistência e tranquilidade nos momentos de fraqueza e dificuldades.

Aos meus pais **Adolfo e Alzira Miralha** e a minha irmã **Andréa Miralha**, que mesmo distantes geograficamente estiveram sempre presentes através do amor, apoio, carinho e atenção que sempre me deram.

Ao **Wagner Robério Gomes** pelo companheirismo, pela presença constante, incentivo e paciência, me fazendo acreditar que posso mais do que imagino.

À Pro Doutora **Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo**, minha orientadora, pelo incondicional apoio, confiança, disponibilidade, compreensão, aconselhamento assertivo e estímulo permanente, que muito contribuiu para o meu amadurecimento como professor e pesquisador. Gratidão pela sua amizade!

À Professora Doutora **Roberta Lins Gonçalves**, que como coorientadora esteve sempre presente com contribuições fundamentais, aumentando a minha confiança e me fazendo crer que eu posso e devo continuar.

À Professora Doutora **Débora Cristina Damasceno Meireles** por ser referência e inspiração, fazendo-me buscar a melhor versão de mim mesmo como aspirante a pesquisador. Obrigado pelo cuidado e pela destreza com que conseguiu fazer a nossa turma do Dinter não perder a fé e a confiança no meio da turbulência da pandemia. Gratidão em nome de todo o grupo.

À querida **Tainá Lopes** (Mestre), pela convivência e pela ajuda imprescindível na parte técnica para a execução do protocolo de revisão sistemática.

À **Universidade Federal do Amazonas (Ufam)** na pessoa dos nossos representantes: **Magnífico Reitor Prof. Dr. Sylvio Puga, Vice-Reitora Profa. Dra. Terezinha Fraxe e Profa. Dra Selma Suely Baçal,(Pró-Reitora de Pós-Graduação)** por terem tornado o DINTER uma realidade entre a Ufam e a Unesp.

Aos meus ilustres colegas de turma: **Hilka Flávia B. Espírito Santo Alves Pereira, Patrícia Leite Brito, Carlos Henrique Freire, Michel Tavares, Quelly Schiave, Kleber Prado, Francilene Xavier Ferreira, Bruno Monção Paolino e Maria Raika Guimarães Lobo.** Somos todos vitoriosos, entramos e saímos juntos. Obrigado pela perseverança e paciência de permanecerem um ao lado do outro nesta aventura acadêmica

Ao **Hospital Samel, e ao Instituto de Biotecnologia Transire** pelo apoio no desenvolvimento do estudo observacional.

Agradeço à vida, pelos bons encontros e intercessores na incessante busca por novos espaços e oportunidades. Entre os encantos e contratempos do produzir, ficaram os que acreditaram e apostaram em mim e, juntos, crescemos com a troca de experiências e nos tornamos pessoas melhores

E por fim, e não menos importante, a todos que contribuíram direta e indiretamente para que eu conseguisse chegar até aqui. Muito Obrigado.

“

*Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não esqueço que
minha vida é a maior empresa do mundo. E que posso evitar que ela vá à falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver, apesar de todos os desafios, incompreensões e
períodos de crise.*

*Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar autor da própria história.
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua
alma.*

*É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos. É saber falar de si mesmo. É ter coragem*

”

para ouvir um “não”. É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta.

Augusto Cury

Biografia do aluno

Alexandre Lopes Miralha, filho de Adolfo da Silva Miralha e Alzira Lopes Miralha, paraense, nasceu na cidade de Belém do Pará em 30 de março de 1970. Graduado em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (Uepa) em 1994. Fez residência de Pediatria pela Universidade Federal do Pará (Ufpa) no Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará entre os anos de 1995 e 1997. Após a Residência Médica, começou experiência docente como professor substituto do Departamento de Assistência Materno Infantil (DAMI II) da Ufpa e se tornou um dos professores responsáveis pela turma 600 (turno vespertino). Em 1997, foi aprovado no TEP (Título de Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médica Brasileira). Entre 1997 e 1998, também foi aprovado para a seleção de professor substituto na Universidade do Estado do Pará (Uepa) e foi responsável pelos alunos do estágio curricular obrigatório. Após a Residência médica em Pediatria, seguiu a área de atuação da neonatologia, que é objeto principal de seu trabalho como médico assistente até os dias de hoje. Foi médico plantonista, diarista, membro da Comissão de Controle Hospitalar (CCIH), membro do Comitê de mortalidade e preceptor da Residência Médica de Pediatria da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará até dezembro de 1999, quando mudou para a cidade de Manaus. Na Sociedade Paraense de Pediatria, coordenou o Programa de Reanimação Neonatal, foi Diretor de Publicações Científicas e exerceu várias atividades acadêmicas ministrando cursos para associados na cidade e em outras regiões (AIDPI para crianças com idade superior a cinco anos; AIDPI Neonatal, Reanimação Neonatal e Suporte Avançado de Vida em Pediatria). Na cidade de Manaus, iniciou sua atuação como Neonatologista na Cooperativa Pediátrica de Assistência Neonatal (Coopaneo/AM), onde permanece até hoje (ano de 2023), já tendo atuado como coordenador da Unidade de Cuidados Intermediários (UCI), membro de comissão científica e, por duas gestões, como Vice-Presidente da empresa. Foi aprovado em 2004 no TEN (Título de Especialista em Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Médico Brasileira). Na mesma época em que chegou à cidade de Manaus, também iniciou as atividades como médico assistente na Cooperativa de Pediatria do Amazonas (Cooap), onde chegou a assumir, como diarista, a Unidade Semi-intensiva do Hospital Infantil Dr. Fajardo até o ano de 2005, época em que assumiu, na Maternidade Balbina Mestrinho, a coordenação da Unidade de Cuidados Intermediários. Em 2010, foi convidado a assumir a coordenação da UTI Neonatal e Pediátrica do Hospital Samel, onde permaneceu até a data de 01/07/2023. Em 2005, assumiu o cargo de professor auxiliar na Universidade Nilton Lins e ficou responsável pela construção didático-pedagógica da disciplina e coordenação, uma vez que a universidade era recente e ainda não tinha formado nenhuma turma. Trabalhou na Universidade Nilton Lins entre os anos de 2005 e 2013. Em 2009, foi aprovado em concurso para o Magistério Superior para a

disciplina de Pediatria da Universidade Federal do Amazonas (atualmente Professor Adjunto IV lotado no Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Medicina) e, entre os anos de 2009 e 2010, esteve à frente da Coordenação do estágio de Pediatria. Posteriormente, assumiu a Coordenação geral do estágio de 2010 a 2013, quando então foi eleito pelos pares para o cargo de Coordenador do Curso de Medicina entre 2013/2015, e reconduzido para o mandato de 2016/2018. Em 2013, assumiu a Coordenação do Laboratório de Habilidades e Simulação Realística, onde permanece até os dias atuais. Em 2010, concluiu o Mestrado Acadêmico de Doenças Tropicais e Infecciosas na Universidade do Estado do Amazonas (UEA) e Fundação de Medicina Tropical, além da especialização em Docência na Saúde na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Durante o mestrado, trabalhou com soroconversão da vacina contra a Hepatite B em prematuros. Em 2019, foi aprovado em 1º lugar na seleção do Doutorado (modalidade DINTER – Doutorado Interinstitucional) entre a Unesp e UFAM (Universidade Federal do Amazonas) pelo Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia (Área de Concentração em Pediatria), sob orientação da Professora Dr^a. Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo, pediatra e docente permanente do referido programa. Paralelamente às atividades assistenciais e acadêmicas, continuou ministrando cursos na qualidade de instrutor dos Programas de Reanimação neonatal e do Programa de Reanimação Pediátrica (PALS – *Pediatric Advanced Life Support*), que foram iniciados em 1997. Na cidade de Manaus, continuou a atuar em ambos os cursos pela Sociedade Amazonense de Pediatria (SAPED) até o momento. Desde 2012, é o Coordenador Estadual do Programa de Reanimação Pediátrica (época da fundação do sítio de treinamento local) e, em 2018, iniciou as atividades como instrutor e coordenador local do Curso de Suporte Básico de Vida em Pediatria (que também faz parte do Programa de Reanimação Pediátrica).

INTRODUÇÃO: No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado como causa de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença como Covid-19, cujo coronavírus causador foi designado como SARS-CoV-2. No final de 2020, as primeiras doses da vacina mRNA contra a COVID-19 começaram a ser administradas em pacientes de elevado risco. Apesar da eficácia da vacinação contra a COVID-19 na população em geral já ter tido bons resultados em ensaios clínicos de fase III, o mesmo ainda não ocorreu entre as gestantes, que tem a sua eficácia e baixo risco demonstrado apenas em estudos de vida real (retrospectivos e prospectivos) com bons resultados, porém ainda gerando dúvidas sobre sua segurança.

OBJETIVO: Descrever o perfil clínico e avaliar fatores preditores da evolução de pacientes hospitalizados com COVID-19; além de avaliar se a vacinação contra a COVID-19 aumenta a mortalidade e desfechos perinatais negativos em gestantes.

MÉTODO: A tese é apresentada em dois capítulos. O capítulo 01 apresenta uma coorte retrospectiva de 447 registros de pacientes hospitalizados entre março e julho de 2020 na cidade de Manaus. Para as variáveis categóricas, foram descritas frequências absoluta e relativa e, para as variáveis numéricas, medidas de posição, tendências central e dispersão. Os testes usados foram Qui-Quadrado e Exato de Fisher e Regressão Logística ($p < 0,05$). *Software R* (versão 4.0.3) foi usado para as análises. O projeto foi aprovado na plataforma Brasil (CAAE N° 36328820.4.0000.5020). O Capítulo 02 apresenta um Protocolo de Revisão sistemática, com dados parciais, em que foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e caso-controle, sem restrição de idiomas, pesquisados nas bases *MEDline*, *LILACS*, *Embase*, *Cochrane Library*, *Scopus*, *Web of Science*, *CINAHL*, *Clinical trials*, *EUCTR* e *Open Gray*. O desfecho primário será a mortalidade materna. Para avaliar qualidade dos estudos utilizar-se-á o *Grading of Recommendations Assessment* (GRADE), o risco de viés de ensaios clínicos pelo *revised tool for Risk of Bias in randomized trials* (RoB 2.0) e, para estudos observacionais, a escala de *Newcastle-Ottawa*. As análises consistirão no cálculo da razão de chances (OR) para os estudos de intervenção, razão de prevalência ou OR para os estudos transversais e o risco relativo (RR) ou OR para os estudos longitudinais, com seus intervalos de confiança. Se for possível realizar a metanálise, o software RevMan, versão 5.4 será utilizado para estabelecer o intervalo de confiança (fixado em 95%) , além da avaliação da heterogeneidade (*Cochrane's test Q*, *I²* de *Higgins* e *Thompson*) e tamanho de efeito total (*Z*). Consideraremos significativo $p < 0,05$. O Protocolo encontra-se registrado na Plataforma PROSPERO (CRD42022308080).

RESULTADOS: Os seguintes resultados foram observados no capítulo 01: Para o sexo masculino, a mediana de idade foi de 53 anos, sendo a presença de hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus* e obesidade as comorbidades mais encontradas. A taxa de óbito geral foi de 22,1% (99/447. Taquipneia e baixa saturação de oxigênio relacionaram-se ao uso de ventilação invasiva ($p=0.005$ e $p<0,001$, respectivamente). O risco de ventilação invasiva foi 3,3 vezes maior com comprometimento pulmonar $>50\%$ (OR 3,00 [IC95% 1,28-7,04] p -value 0,012). Indivíduos com idade superior a 40 anos e o comprometimento pulmonar $>50\%$ estiveram associados à mortalidade. No capítulo 02, em se tratando de um Protocolo de Revisão Sistemática espera-se que possa fornecer evidências atuais sobre a segurança da vacinação contra a infecção pelo SARS-CoV-2 entre mulheres grávidas.

CONCLUSÕES: Os estudos realizados para a construção desta tese possibilitaram a identificação de fatores preditores e de evolução da doença durante a primeira onda da pandemia de COVID-19; e a estruturação de

um protocolo de revisão sistemática cujo desfecho principal foi a mortalidade materna entre as mulheres grávidas que receberam a vacina para a COVID-19. Os resultados apresentados visam preencher uma lacuna do conhecimento sobre a evolução da doença na população em geral, procurando entender a gravidade ocorrida na primeira onda, e os potenciais riscos da imunização em mulheres grávidas, servindo como base para o adequado e oportuno planejamento das equipes de saúde diante de situações semelhantes futuramente.

Palavras-chave: Coronavírus; COVID-19; Gestante; Pandemias; Vacinação.

Abstract

Introduction: At the end of 2019, a new coronavirus was identified as the cause of pneumonia in Wuhan, a city in Hubei province, China. In February 2020, the World Health Organization (WHO) designated the disease as COVID -19, whose causative coronavirus was designated as SARS-CoV-2. At the end of 2020, the first doses of the mRNA vaccine against Covid-19 began to be administered to high-risk patients. Although the effectiveness of vaccination against COVID-19 in the general population has already had good results in phase III clinical trials, the same has not yet occurred among pregnant women, whose effectiveness and low risk have only been demonstrated in real-life studies (retrospective and prospective) with good results but still raising doubts about its safety. **OBJECTIVE:** To describe the clinical profile and evaluate factors predicting the evolution of patients hospitalized with COVID-19 and evaluate whether vaccination against COVID-19 increases mortality and adverse perinatal outcomes in pregnant women. **METHOD:** The thesis is presented in two chapters. Chapter 01 presents a retrospective cohort of 447 records of hospitalized patients between March and July 2020 in Manaus. For categorical variables, absolute and relative frequencies were described, and for numerical variables, measures of position, central tendency, and dispersion. The tests used were Chi-Square and Fisher's Exact and Logistic Regression ($p < 0.05$). R software (version 4.0.3) was used for the analyses. The project was approved on the Brazil platform (CAAE No. 36328820.4.0000.5020). Chapter 02 presents a Systematic Review Protocol with partial data, which included randomized clinical trials, cohort and case-control studies without language restrictions, searched in the databases Medline, LILACS, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, CINAHL, Clinical trials, EUCTR, and Open Gray. The primary outcome will be maternal mortality. The Grading of Recommendations Assessment (GRADE) will be used, and the risk of bias in clinical trials using the revised tool for Risk of Bias in randomized trials (RoB 2.0) and, for observational studies, the Newcastle scale -Ottawa. The analyses will calculate the odds ratio (OR) for intervention studies, the prevalence ratio or OR for cross-sectional studies, their confidence intervals, and the relative risk (RR) or OR for longitudinal studies. It is possible to perform the meta-analysis. In that case, the RevMan software, version 5.4, will establish the confidence interval (95%) and evaluate heterogeneity (Cochrane's test Q, Higgins, and Thompson's I²) and total effect size. (Z). We will consider $p < 0.05$ significant. The Protocol is registered on the PROSPERO Platform (CRD42022308080). **RESULTS:** The following results were observed in Chapter 01: For males, the median age was 53 years, with systemic arterial hypertension, Diabetes mellitus, and obesity being the most common comorbidities. The overall death rate was 22.1% (99/447). Tachypnea and low oxygen saturation were related to the use of invasive ventilation ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively). The risk of invasive ventilation was 3.3 times higher with pulmonary involvement $> 50\%$ (OR 3.00 [95%CI 1.28-7.04] p -value 0.012). Individuals over 40 with pulmonary involvement $> 50\%$ were associated with mortality. Chapter 02, as it is a Systematic Review Protocol: It is expected that it can provide current evidence on the safety of vaccination against SARS-CoV-2 infection among pregnant women. **CONCLUSIONS:** The studies carried out to construct this thesis made it possible to identify predictors and disease progression factors during the first wave of the COVID-19 pandemic and the structuring of a systematic review protocol whose primary outcome was maternal mortality among pregnant women who received the COVID-19 vaccine. The results presented aim to fill a gap in knowledge about the evolution of the disease in the general population, seeking to understand the severity that occurred in the first wave and the

potential risks of immunization in pregnant women, serving as a basis for adequate and timely planning by healthcare teams in the face of similar situations in the future.

Keywords: Coronavírus; COVID-19; pregnant woman; pandemic; vaccination.

Lista de Tabelas e Figuras

CAPÍTULO 1/ ARTIGO 1

Figura 1	Fluxograma de seleção da amostra.....	43
Tabela 1	Características dos 447 pacientes com COVID-19 internados no Hospital Samel de março a julho de 2020 na cidade de Manaus	45
Tabela 2	Fatores independentes de risco para o grau de comprometimento pulmonar na primeira TC de tórax em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Samel	48
Tabela 3	Fatores independentes de risco para o uso de ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Samel	49
Tabela 4	Fatores independentes de risco para desfecho óbito em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Samel.....	51

CAPÍTULO 2/ ARTIGO 2

Quadro 1	Estratégia PICOTS/PECOTS.....	72
Quadro 2	Fluxograma da estratégia de busca com descritores booleanos.....	73
Quadro 3	Filtros aceitos nas bases de dados.....	74
Figura 1	Fluxo de informações nas diferentes fases da revisão sistemática.....	75
Quadro 4	Pontos fortes e limitações do protocolo de revisão sistemática sobre o impacto da vacina contra o SARS-CoV-2 em gestantes.....	78
Figura 2	Fluxograma de seleção dos estudos incluídos	80

Lista de abreviaturas e siglas

SARS-CoV-2	Vírus da família dos coronavírus que causa a doença COVID-19.
COVID-19	Doença que se manifesta após a infecção pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2).
CAEE	Número de registro de projetos inseridos e aprovados na Plataforma Brasil.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%.
RT-PCR	Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase.
TC	Tomografia Computadorizada.
Gama GT	Enzima Gamaglutamiltransferase.
TGP	Enzima Transaminase Glutâmico Pirúvica.
TGO	Enzima Transaminase Glutâmico oxalacética.
TAP/INR	Tempo de Atividade de Protombina/ <i>InternationalNormalizedRatio</i>
VIF	Fator de Inflação da Variância.
IQR	Intervalo Interquartil.
DP	Desvio- padrão.
UTI	Unidade de Terapia Intensiva.
IOT	Intubação orotraqueal.
FR	Frequência respiratória.
OR	Razão de chances.
EUA	Estados Unidos da América.
LRA	Lesão Renal Aguda.
APACHE	Sistema de pontuação e estimativa de mortalidade de adultos.
MEDLINE	Sigla em inglês para Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, sendo base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América.
PubMed	Motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina, disponibilizado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos.
Lilacs	Base de dados de informação bibliográfica em ciências da saúde da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe.

EMBASE	Base de dados bibliográfico biomédico e farmacológico de literatura publicada da ELSEVIER.
SCOPUS	Base de dados de resumos e citações de artigos para jornais/revistas acadêmicos nos campos científico, técnico, e de ciências médicas e sociais.
CINAHL	Base de dados de periódicos selecionados em inglês e em outros idiomas sobre enfermagem, saúde aliada, biomedicina e saúde.
EUCTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
PICOTS	Acrônimo da pergunta da pesquisa para ensaios clínicos.
PECOTS	Acrônimo da pergunta da pesquisa para estudos observacionais.
GRADE	<i>Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation</i>
Rob 2	<i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
mRNA	RNA mensageiro
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
BNT162b2	Vacina fabricada pela Pfizer e BioNTech
mRNA-1273	Vacina fabricada pela Moderna
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
QCRI	<i>Qatar Computing the Research Institute</i>
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa scale</i>
FAPEAM	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	29
1.1 – A PANDEMIA DE SARS-CoV-2.....	30
1.2 - JUSTIFICATIVA.....	32
1.3 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
2. OBJETIVOS.....	35
2.1 - Geral da Tese.....	36
2.2 – Específicos referentes ao capítulo 01.....	36
2.3 – Específicos referentes ao capítulo 02.....	36
CAPÍTULO 01 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PREDITORES DA EVOLUÇÃO DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 INTERNADOS NO INÍCIO DA PANDEMIA NA CIDADE DE MANAUS	37
1. INTRODUÇÃO.....	40
2. METODOLOGIA.....	41
3. RESULTADOS.....	43
4. DISCUSSÃO.....	52
5. CONCLUSÃO.....	57
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXOS.....	63
ANEXO A.....	64
ANEXO B.....	65
CAPÍTULO 02 - VACINAÇÃO E MORTALIDADE MATERNA: PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	66
1. INTRODUÇÃO.....	69
1.1.Objetivo.....	70
1.1.1. Objetivo Geral	70
1.1.2. Objetivos secundários.....	70
1.3 Hipótese do estudo.....	71
2. METODOLOGIA	71
2.1 – Desenho do estudo.....	71
2.2 – Pergunta da Revisão Sistemática.....	71
2.3 – Aspectos éticos	71
2.4 – Estratégia de busca dos artigos	71
2.5 – Análise de qualidade, metodologia e risco de viés	76
2.6 – Análise de qualidade, relatório e recomendação	76
2.7 – Análise estatística	77
2.8 – Equipe da pesquisa	77
2.9 – Financiamento	78
2.10 – Quão valiosa é a pesquisa?	78
3. RESULTADOS PRELIMINARES	79
3.1 Submissão do protocolo para a publicação	79
3.2 Artigos incluídos na revisão sistemática	79
4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
ANEXOS.....	84

ANEXO A – <i>Checklist</i> PRISMA	85
ANEXO B – Fluxograma do PRISMA	87
ANEXO C – Registro do protocolo da Plataforma PROSPERO	88
ANEXO D –Estratégia de busca dos artigos	89
ANEXO E – Escala Newcastle-Ottawa (para estudos de caso-controle)	100
ANEXO F – Escala Newcastle-Ottawa (para estudos de coorte)	101
ANEXO G – Ferramenta Rob 2.0	102
ANEXO H – Abordagem GRADE	103
APÊNDICES	104
APÊNDICE A –Formulários em Excel para análise dos dados nas fases 2 e 3	105
APÊNDICE B - Tabela de estudos incluídos.....	106
APÊNDICE C – Tabela de estudos excluídos.....	110
APÊNCIDE D – Gráficos com as características gerais dos estudos incluídos	178

CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. A PANDEMIA DE SARS-CoV-2.

No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado como a causa de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China ^{1,2}. Seguiu-se a esses primeiros casos um aumento crescente de hospitalizações e morte por pneumonia em todo o mundo em questão de semanas, com acometimento de múltiplos órgãos ³. Em 3 de janeiro de 2020, o Centro de Controle de Doenças da China (CDC, China) confirmou que se tratava de um novo vírus, membro do grupo dos coronavírus (RNA vírus envelopado) que causava a pneumonia desconhecida ⁴. Em janeiro de 2020, o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) já infectava mais de 200 países, resultando em mais de 10 milhões de casos identificados, com 508.000 confirmados⁵. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença como COVID-19, cujo coronavírus causador foi designado como SARS-CoV-2 ^{6,7}.

No Brasil, o primeiro caso da doença foi registrado em 26 de fevereiro de 2020, sendo a transmissão comunitária reconhecida em todo o território em 20 de março do mesmo ano ⁶. A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser assintomática ou causar um amplo espectro de sintomas, que varia de sintomas leves de infecção do trato respiratório superior, a sepse associada com comprometimento renal e fenômenos trombóticos, com elevado risco de óbito^{1,2,6}. O SARS-CoV-2 é o terceiro coronavírus que causa pneumonia em humanos ao redor do mundo nas últimas duas décadas. Em novembro de 2002, um novo betacoronavírus chamado de SARS-CoV causou surto em Guandong, na China, resultando em mais de 8.000 infecções e 774 mortes em 37 países. Em 2012, outro betacoronavírus (MERS-CoV) foi detectado na Arábia Saudita e afetou 2494 pessoas, ocasionando 858 mortes⁷. Os sintomas mais comumente encontrados pela infecção pelo SARS-CoV-2 foram: febre (77,4 – 98,6%, tosse (59,4 – 81,8%), fadiga (38,1 – 69,6%), dispneia (3,2 – 55%), mialgias (11,1 – 34,8%), expectoração (28,2%- 56,5%) e cefaleia (6,5 – 33,9%) ^(8,9). Um estudo mostrou que 39,6% de 140 pacientes confirmados com a COVID-19, apresentaram sintomas gastrointestinais¹⁰.

Infecções assintomáticas foram bem documentadas ^{11,12}. Uma revisão realizada antes da introdução da vacinação contra a COVID-19 estimou que 33% das pessoas com infecção por SARS-CoV-2 nunca desenvolveram sintomas¹³. A estimativa foi baseada em quatro grandes

pesquisas transversais de base populacional, nas quais a proporção média de indivíduos que não apresentaram sintomas no momento de um teste positivo foi de 46% (variação de 43 a 77%) e, em 14 estudos longitudinais, entre os quais uma média de 73% dos indivíduos inicialmente assintomáticos permaneceram assim no acompanhamento. Uma metanálise de 95 estudos chineses e americanos cobrindo quase 30 milhões de indivíduos testados (incluindo algumas crianças) verificou que 40,5% (95% CI 33,5-47,5%) dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 eram assintomáticos¹⁴. Contudo, muitas incertezas ainda persistem quanto à proporção de assintomáticos, especialmente pela variabilidade de definições entre os estudos.

Antes da vacina e de tratamentos medicamentosos específicos e eficazes, a OMS, baseando-se na experiência de controle de epidemias virais, como a *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), recomendou medidas não-farmacológicas para o controle da pandemia da COVID-19⁵. Entre as medidas, foram recomendados o distanciamento social, através da paralisação ou redução de atividades não essenciais em setores públicos e privados, bem como atividades da administração pública, atividades escolares, comerciais, industriais, de turismo, eventos em geral, entre outras⁵.

No Brasil, Manaus foi uma das cidades mais atingidas pela doença, com altas taxas de incidência e mortalidade pela COVID-19 na primeira onda (em especial no mês de maio de 2020), o que determinou colapso do sistema funerário durante a primeira onda da pandemia. No final de dezembro de 2020 e primeiras semanas de janeiro de 2021, nova onda de casos deixou a cidade em alerta máximo. Em pouco tempo, houve um colapso do sistema de saúde local (municipal, estadual e inclusive privado) por falta de leitos de enfermaria, leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e oxigênio¹⁵.

À medida que a pandemia continuou e, mesmo com o término da emergência de saúde pública global, foram inúmeras lições aprendidas. Ficou clara a necessidade de políticas internacionais para possíveis emergências globais de saúde. Uma vez identificadas as áreas de alto risco, precauções devem ser implementadas, como restrições de viagem e quarentenas assim que a ameaça à saúde seja identificada. É necessário implementar intervenções baseadas na população, incluindo ações de distanciamento social, quarentena e isolamento de forma efetiva. E, finalmente, torna-se imperioso que os sistemas de saúde, juntamente com as forças locais, regionais e globais, trabalhem juntos para garantir planos de contingência para futuras pandemias em todos os aspectos, incluindo pessoal, suprimentos, número de leitos hospitalares,

capacidade de teste, pesquisa e desenvolvimento e políticas públicas. A pandemia da COVID-19 cobrou um alto preço por essas difíceis lições a serem aprendidas. Por isso, agora, é nossa responsabilidade dedicar esforços apropriados para evitar a repetição dos mesmos erros no futuro¹⁶.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Jan 24;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. PMID: 31978945.
- 2- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. PMID: 32007145.
- 3- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m792. doi: 10.1136/bmj.m792. PMID: 32075786.
- 4- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32797147.
- 5- World Health Organization. Comentários do Diretor-Geral no briefing de mídia sobre 2019-nCoV em 11 de fevereiro de 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- 6- Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus COVID-19: Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 73 p. [acesso em 2020 mar 3]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>.
- 7- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Sep;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. PMID: 27484440.
- 8- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.

- 9- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*. 2020 Feb 6. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- 10- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
- 11- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(10):2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180. Erratum in: *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22): PMID: 32183930; PMCID: PMC7078829.
- 12- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377-381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1. PMID: 32240128; PMCID: PMC7119514.
- 13- Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655-662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426.
- 14- Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2137257. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. PMID: 34905008; PMCID: PMC8672238.
- 15- Barreto ICDHC, Costa Filho RV, Ramos RF, Oliveira LG, Martins NRAV, Cavalcante FV et al. Colapso na saúde em Manaus: o fardo de não aderir às medidas não farmacológicas de redução da transmissão da Covid-19. *Saúde em debate*. 2021;45:1126-1139. doi: 10.1590/0103-1104202113114.
- 16- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020 Jul 29;8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383. PMID: 32850602; PMCID: PMC7403483.