

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
DIN TIMIȘOARA**

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DEPARTAMENTUL DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

**ALDEA (UTA)
MIHAELA**



TEZĂ DE DOCTORAT

**STRATEGII DE PREVENTIE A COPMLICATIILOR IN
SARCINA ASOCIATE INFECTIEI CU SARS-COV-2**

Coordonator științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. CRAINA MARIUS LUCIAN

Timisoara

2024

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE

LISTA DE ABREVIERI

LISTA DE FIGURI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

I.1 CAPITOLUL 1: PERIOADA DE SARCINĂ

I.2 CAPITOLUL 2: COMPLICAȚIILE SARCINII

I.3 CAPITOLUL 3: ROLUL VITAMINELOR ÎN TIMPUL SARCINII

I.4 CAPITOLUL 4: ROLUL VACCINURILOR ÎN TIMPUL SARCINII

I.5 CAPITOLUL 5: SARS-COV-2 ȘI SARCINA

PARTEA SPECIALĂ

I. STUDIUL 1: INFLUENȚA SUPLIMENTĂRII NUTRIȚIONALE PENTRU ANEMIA FERIPRIVĂ
ASUPRA SARCINILOR ASOCIATE CU INFECȚIA SARS-COV-2

I.1 INTRODUCERE

I.1.1. CONTEXT

I.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

I.2 MATERIALE ȘI METODE

I.3 REZULTATE

I.4 DISCUȚII

I.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

I.4.2 PUNCTE FORTE ȘI LIMITĂRI ALE STUDIULUI

I.5 CONCLUZII

II. STUDIUL 2: EVALUAREA IMPACTULUI VACCINĂRII CU COVID-19 ASUPRA
NAȘTERILOR PREMATURE: O ANALIZĂ SISTEMATICĂ CU META-ANALIZĂ

II.1 INTRODUCERE

II.1.1 CONTEXT

II.1.2. SCOPUL CERCETĂRII

II.2 MATERIALE ȘI METODE

II.2.1 PROTOCOL DE CERCETARE

II.2.2. CRITERII DE ELIGIBILITATE ȘI DEFINIȚII

II.2.3 PROCESUL DE COLECTARE A DATELOR

II.2.4 RISCUL DE PĂRTINIRE ȘI EVALUAREA CALITĂȚII

II.3 REZULTATE

II.3.1 CARACTERISTICI ALE STUDIULUI

II.3.2 CARACTERISTICI ALE PACIENȚILOR

II.3.3.3 CARACTERISTICI ALE VACCINĂRII COVID-19

II.3.4 ANALIZA REZULTATELOR

II.4 DISCUȚII

II.5 CONCLUZII

III. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE

BIBLIOGRAFIE:

STUDIUL 1: INFLUENȚA SUPLIMENTĂRII NUTRIȚIONALE PENTRU ANEMIA FERIPRIVĂ ASUPRA SARCINILOR ASOCIATE CU INFECȚIA SARS-COV-2.

CONTEXT

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, peste 2 miliarde de oameni din întreaga lume suferă de deficiență de fier, iar peste 38% dintre femeile însărcinate din întreaga lume suferă de anemie în timpul sarcinii. Anemia afectează doar 20% dintre sarcinile din Statele Unite datorită screening-ului intensiv și suplimentării nutriționale empirice în timpul sarcinii, dar, cu toate acestea, anemia prin deficit de fier este cea mai frecventă anemie a sarcinii și una dintre cele mai frecvente complicații în timpul sarcinii în țările dezvoltate. Mai mult, alte studii care au cercetat anemia în sarcină au descoperit că 42% dintre femeile non-anemice din primul trimestru al sarcinii alese la întâmplare prezentau deficit de fier folosind valorile limită convenționale ale saturației de transferrină și ale feritinei serice; cu toate acestea, depistarea deficitului de fier prin testarea feritinei serice nu este recomandată în mod regulat în cazul sarcinilor neselectate în Statele Unite și în Regatul Unit.

Deficitul de fier este larg răspândit, în special la femeile aflate la vârsta fertilă, și este cauzat în principal de pierderile de sânge menstruale și de lipsa alimentelor bogate în fier consumate pe cale orală. Această problemă se agravează în timpul sarcinii. Femeile au nevoie de fier și de acid folic pe tot parcursul sarcinii pentru a-și satisface propriile cerințe și pe cele ale fătului în creștere. Problema este că, dacă femeile însărcinate devin deficitare în anumite substanțe nutritive, ele nu vor putea să le furnizeze fătului în cantități adecvate. Anemia feriprivă este definită de un nivel scăzut al feritinei serice, de obicei 15 $\mu\text{g/L}$. În plus, o concentrație de feritină serică de 30 $\mu\text{g/L}$ sugerează rezerve de fier epuizate. Creșterea fătului necesită aproximativ 800-850 mg de fier. Femeile care sunt deja deficitare în fier și anemice pe parcursul sarcinii timpurii vor epuiza rezervele reziduale de fier și vor deveni mai anemice. La femeile care nu sunt anemice, dar au deficit de fier, epuizarea continuă a rezervelor de fier poate duce la anemie. Chiar și femeile cu hemoglobină și rezerve de fier adecvate sunt expuse riscului de a dezvolta un deficit de fier mai târziu în timpul sarcinii. Anemia cu deficit de fier este legată de un risc crescut de transfuzie de sânge, naștere prematură, naștere prin cezariană și spitalizare în unitatea de terapie intensivă neonatală, dacă este prezentă la naștere. Un aport scăzut de folat înainte de concepție crește șansele de anomalii ale tubului neural la copil. Nivelurile inadecvate de fier și folat la femei pot duce la anemie, ceea ce le face pe femei obosite, amețite și mai sensibile la infecții, cum ar fi SARS-CoV-2, în timpul pandemiei în curs. Ca atare, se sugerează suplimentarea cu fier în cazul în care această problemă este detectată în timpul sarcinii sau după naștere, deoarece este legată de rezultate nefavorabile pentru mamă și nou-născut. Prin urmare, ar trebui luate în considerare trei modalități posibile de prevenire și control al apariției deficitului de fier și a anemiei prin deficit de fier. Acestea cuprind diversificarea dietei, îmbogățirea alimentelor și suplimentarea individuală cu fier pe cale orală, ca metodă de primă intenție. Având în vedere tulburările gastrointestinale cauzate de suplimentarea cu fier, aceasta poate fi administrată o dată la două zile cu o eficiență similară.

Pandemia cauzată de SARS-CoV-2 a avut o influență dramatică asupra sistemelor de sănătate, a instituțiilor sociale și a economiei globale. Impactul negativ al pandemiei COVID-19 asupra sănătății materne și perinatale nu se limitează la morbiditatea și decesele directe cauzate de boală. Ne așteptăm ca femeile însărcinate din România care sunt lăsate în urmă pentru monitorizare și tratament prenatal ca urmare a limitărilor pandemiei COVID-19 să aibă rezultate mai proaste în timpul sarcinii, așa cum s-a demonstrat recent într-o analiză globală care a concluzionat că rezultatele materne și fetale s-au deteriorat ca urmare a pandemiei COVID-19, cu o creștere a deceselor materne, a nașterilor mortale și a depresiei materne. Întrucât preocupările crescând din timpul pandemiei afectează lucrătorii medicali și mamele, considerăm că anemia în timpul sarcinii poate fi ușor trecută cu vederea în aceste momente,

pe cât de mult este încă un subiect insuficient studiat în corelație cu COVID-19. Prin urmare, ne-am propus să identificăm potențialele rezultate nedorite ale anemiei în timpul sarcinii care ar putea fi asociate cu expunerea maternă la SARS-CoV-2 și să determinăm diferența făcută de suplimentarea nutrițională în aceste sarcini.

MATERIAL SI METODE

Acest studiu a fost o analiză retrospectivă de cohortă bazată pe populație, efectuată între 1 ianuarie 2020 și 1 ianuarie 2022. Acesta a fost realizat la Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, afiliat la Spitalul Clinic Județean de Urgență Timiș, un spital terțiar situat în Timișoara, România. Cercetarea s-a axat pe femeile însărcinate care au îndeplinit criteriile specifice, asigurând un set de date cuprinzător și relevant pentru analiză. Criteriile de includere în studiu au fost următoarele: (1) furnizarea consimțământului în cunoștință de cauză și acordul de a participa la studiu; (2) nașterea la clinică, indiferent dacă a rezultat o naștere vie sau o naștere moartă; (3) un istoric documentat de depistare a sarcinii în ambulatoriu, inclusiv cel puțin un examen de sânge complet; și (4) efectuarea unui test pentru SARS-CoV-2 înainte sau în timpul spitalizării, conform protocolului standard RT-PCR. Pentru a menține integritatea studiului, au fost excluse 214 femei însărcinate care aveau istoric de urmărire la clinica ambulatorie, dar care au ales să nască într-un cadru privat. În plus, 109 gravide care au născut la clinică în timpul perioadei de studiu, dar care nu și-au dat consimțământul pentru a participa la cercetare au fost, de asemenea, omise. Până la sfârșitul perioadei de colectare a datelor, studiul a inclus cu succes 351 de femei însărcinate care au fost testate negativ pentru COVID-19 și 95 care au fost testate pozitiv pentru acest virus, toate îndeplinind criteriile de includere specificate.

Studiul a definit anemia în timpul sarcinii în conformitate cu orientările internaționale, folosind praguri specifice de concentrație a hemoglobinei. Aceste praguri au fost stabilite la o concentrație de hemoglobină de 11,0 g/dL pentru primul trimestru, 10,5 g/dL pentru al doilea și al treilea trimestru și 10,0 g/dL pentru perioada postpartum. În plus, au fost evaluate nivelurile de feritină serică, ca indicator important al stocării fierului în organism. Nivelul de feritină serică în timpul sarcinii timpurii este, în general, un predictor fiabil al deficienței de fier. Pentru femei, intervalul de referință pentru feritina serică este de obicei între 10 și 200 ng/mL. Prin utilizarea acestor parametri specifici, studiul a urmărit să identifice și să analizeze cu exactitate cazurile de anemie în rândul femeilor însărcinate din cohortă.

În afară de nivelurile de hemoglobină și feritină serică, studiul s-a axat și pe o serie de alte variabile. Printre acestea s-au numărat caracteristicile generale ale mamei, cum ar fi vârsta, gravitatea (numărul total de sarcini) și paritatea (numărul de nașteri). De asemenea, au fost examinate și complicațiile sarcinii materne. În ceea ce privește rezultatele neonatale, studiul a luat în considerare diverși factori, cum ar fi caracteristicile neonatale, o hemogramă completă pentru nou-născut și evaluări suplimentare ale bilirubinei directe și totale, greutatea la naștere și complicațiile neonatale. Aceste complicații au inclus prematuritatea, decesul neonatal, anomaliile congenitale și nevoia de transfuzii de globule roșii (RBC). Această abordare cuprinzătoare a permis o înțelegere detaliată a rezultatelor sănătății materne și neonatale în legătură cu anemia și deficiența de fier în timpul sarcinii.

La diagnosticarea anemiei prin deficit de fier și/sau a deficitului de folat la pacientele gravide, s-a oferit suplimentarea corespunzătoare. Toate pacientele diagnosticate cu aceste afecțiuni au primit un supliment de fier cu eliberare standard. Doza zilnică a acestui supliment a variat între 30 mg și mai puțin de 60 mg de fier elementar. Acest interval de dozare a fost ales pentru a aborda în mod eficient deficitul de fier, minimizând în același timp potențialele efecte secundare. În plus, suplimentarea cu acid folic a fost administrată în doze de 400 până la 600 de micrograme. Aceste doze se aliniază la liniile directoare stabilite de Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, asigurând că regimul de suplimentare a fost atât eficient, cât și în conformitate cu practicile medicale stabilite.

Abordarea studiului privind abordarea anemiei prin deficit de fier și a deficienței de folat la femeile însărcinate demonstrează angajamentul de a urma cele mai bune practici și orientări medicale. Prin aderarea la standardele internaționale stabilite pentru diagnosticarea

anemiei și suplimentarea deficiențelor de fier și de folat, studiul a urmărit să ofere informații valoroase în ceea ce privește gestionarea acestor afecțiuni la femeile însărcinate, în special în contextul pandemiei COVID-19. Colectarea cuprinzătoare a datelor, care a inclus o gamă largă de variabile maternelle și neonatale, a permis o analiză aprofundată a efectelor acestor deficiențe nutriționale și a tratamentului acestora asupra rezultatelor sarcinii. Această cercetare nu este relevantă doar pentru înțelegerea impactului pandemiei COVID-19 asupra sănătății maternelle, ci contribuie, de asemenea, la domeniul mai larg al obstetricii și ginecologiei, oferind perspective bazate pe dovezi în ceea ce privește gestionarea anemiei și a deficienței de folat în timpul sarcinii.

REZULTATE

Caracteristicile generale ale participanților la studiu au evidențiat diferențe semnificative între grupurile stratificate în funcție de statutul COVID-19 în timpul sarcinii. Anemia a fost mai frecventă la mamele gravide cu antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii (42,1% vs. 29,3%, $p = 0,018$). În plus, modelele lor de suplimentare nutrițională au fost semnificativ diferite, cu o proporție mai mare de mame însărcinate cu COVID-19 care se automedicau sau cărora li s-au prescris medicamente suplimentare zilnice de fier și folat (81,1% vs. 70,7%, $p = 0,009$). În special, cea mai mare diferență a fost observată la cele care au luat atât suplimente de fier, cât și de acid folic (52,6% vs. 33,9%). Nou-născuții mamelor cu anemie au fost, de asemenea, mai predispuși să aibă anemie (31,6% vs. 21,7%, $p = 0,043$). Greutatea la naștere și scorurile APGAR au fost mai mici din punct de vedere statistic la nou-născuții de mame cu COVID-19 ($p = 0,027$ și, respectiv, $p = 0,029$).

Evaluând greutatea la naștere a nou-născuților în funcție de statusul COVID-19, cea mai mică valoare mediană a fost observată la nou-născuții proveniți de la mame cu COVID-19 care nu au luat suplimente de fier sau de folat (greutate mediană la naștere = 2590 g), în timp ce cea mai mare greutate mediană la naștere a fost la nou-născuții proveniți de la mame fără COVID-19 care au urmat o suplimentare nutrițională cu fier și folat (greutate mediană la naștere = 3340 g). Diferențe semnificative în ceea ce privește greutatea la naștere au fost observate între grupurile stratificate în funcție de suplimentarea nutrițională ($p = 0,022$).

Profilul de laborator al femeilor însărcinate cu anemie a indicat că infecția cu SARS-CoV-2 a agravat anemia. S-au observat diferențe semnificative între pacientele COVID-19 pozitive și cele negative, cu niveluri mai scăzute ale numărului de globule roșii, hemoglobinei, feritinei, sideremiei, saturației transferinei și numărului de reticulocite la gravidele cu anemie COVID-19 pozitive. În schimb, numărul de globule albe și nivelul haptoglobinei au fost semnificativ ridicate în grupul COVID-19 pozitiv.

Comparația în funcție de statutul anemiei prin deficit de fier între mamele infectate cu SARS-CoV-2 în timpul sarcinii a evidențiat diferențe semnificative. Infecțiile puerperale au apărut la o rată semnificativ mai mare la mamele cu anemie (52,5% vs. 27,3%, $p = 0,015$), iar cezariana de urgență a fost mai frecventă în grupul cu anemie (42,6% vs. 18,2%, $p = 0,009$). În plus, creșterea fetală a arătat o diferență semnificativă, un procent mai mare de nou-născuți fiind mici pentru vârsta gestațională în cazul sarcinilor cu anemie și infecție cu SARS-CoV-2 (35,0% vs. 14,5%, $p = 0,019$).

În cele din urmă, analiza de corelație a evidențiat asocieri semnificative între anemia feriprivă maternă și rezultatele maternelle și neonatale, atât în grupul COVID-19 pozitiv, cât și în cel negativ. În special, suplimentarea cu fier și acid folic a avut o asociere negativă puternică cu deficiența de fier în cazul sarcinilor COVID-19 pozitive ($r = -0,646$, $p = 0,005$). Anemia a prezentat corelații pozitive semnificative cu infecția severă cu SARS-CoV-2, infecția puerperală, necesitatea transfuziilor, cezariana de urgență și nou-născuții mici pentru vârsta gestațională. În schimb, a fost corelată negativ cu greutatea la naștere și scorurile APGAR la mamele COVID-19 pozitive.

Figura 1 - Comparație Boxplot a greutateii la naștere în funcție de suplimentarea nutrițională la nou-născuții de la mame COVID-19 pozitive vs. COVID-19 negative.

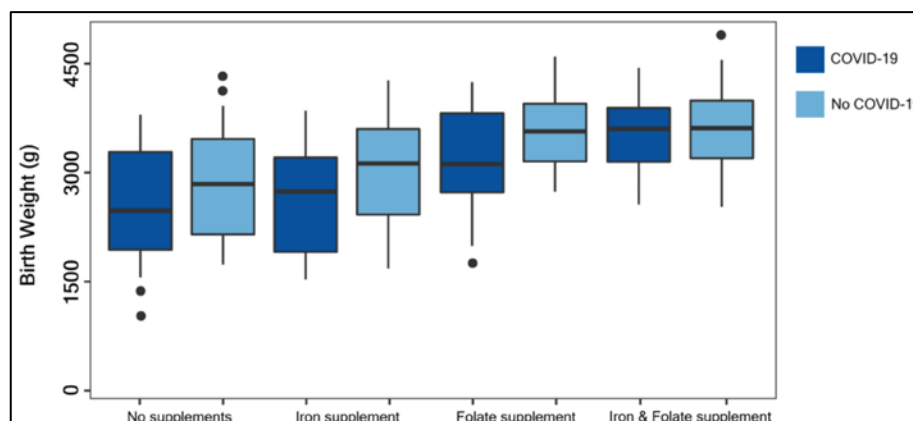
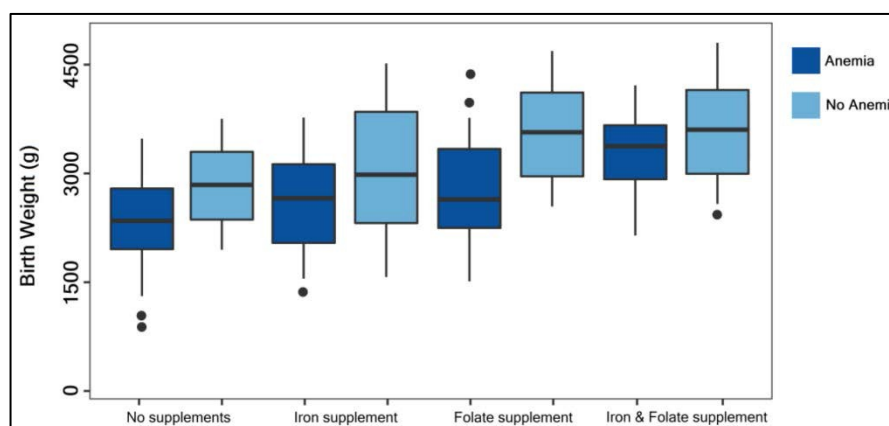


Figura 2 - Comparație Boxplot a greutateii la naștere la nou-născuții de la mamele COVID-19 cu și fără anemie.



CONCLUZII

Acest studiu cuprinzător subliniază importanța critică a unui management meticulos și a suplimentării nutriționale în abordarea anemiei prin deficit de fier la femeile gravide, în special în contextul provocator al pandemiei COVID-19. Constatările demonstrează în mod concludent că prezența infecției SARS-CoV-2 la femeile gravide exacerbează sănătatea maternă deja compromisă asociată cu anemia. Acest efect sinergic sporește în mod semnificativ riscurile de rezultate adverse nu numai pentru mamă, ci și pentru nou-născut. Aceste rezultate subliniază necesitatea imperativă ca furnizorii de asistență medicală să adopte o abordare multifacțată care să includă un screening riguros pentru anemie, suplimentarea nutrițională adaptată și o monitorizare vigilentă, în special pentru femeile însărcinate cu risc de complicații, inclusiv infecția SARS-CoV-2.

În plus, studiul subliniază rolul esențial al intervenției timpurii prin suplimentarea cu fier și acid folic pentru a atenua impactul negativ al anemiei la femeile însărcinate. Datele arată că suplimentarea adecvată poate avea un impact pozitiv semnificativ asupra greutateii la naștere și reduce probabilitatea de anemie la nou-născuți. Acest lucru evidențiază importanța unor măsuri proactive pentru a se asigura că femeile însărcinate primesc un sprijin nutrițional adecvat pe tot parcursul sarcinii lor.

STUDIU 2: EVALUAREA IMPACTULUI VACCINĂRII CU COVID-19 ASUPRA NAȘTERILOR PREMATURE: O ANALIZĂ SISTEMATICĂ CU META-ANALIZĂ.

CONTEXT

Virusul SARS-CoV-2, responsabil de pandemia COVID-19, a avut un impact semnificativ asupra sănătății publice la nivel mondial, care se extinde la grupuri speciale de populație, cum ar fi femeile însărcinate, unde interacțiunea dintre infecția virală și vaccinare ridică întrebări clinice critice. Schimbările fiziologice din timpul sarcinii modifică răspunsurile imunitare și pot afecta susceptibilitatea la infecții și rezultatele acestora, ceea ce face ca studiul impactului COVID-19 în acest grup demografic să fie deosebit de vital.

S-a constatat că femeile însărcinate cu COVID-19 prezintă un risc crescut de îmbolnăvire severă și de rezultate adverse ale sarcinii, în comparație cu cele care nu sunt însărcinate. Printre aceste rezultate se numără, în special, nașterea prematură, o preocupare semnificativă având în vedere implicațiile sale asupra sănătății neonatale. Studiile au arătat că infecția cu COVID-19 în timpul sarcinii crește riscul de naștere prematură cu până la 50% mai mult decât în cazul omologilor neinfecțați, ceea ce necesită o înțelegere mai profundă a fiziopatologiei, implicațiilor și factorilor de risc.

În schimb, rolul vaccinării cu COVID-19 în timpul sarcinii a făcut obiectul unor cercetări ample. Studiile au evaluat în mod critic siguranța și eficacitatea acestor vaccinuri la femeile însărcinate. O constatare semnificativă a acestor studii este că vaccinarea COVID-19 în timpul sarcinii nu crește riscul de rezultate perinatale nefavorabile, ci mai degrabă pare să ofere efecte protectoare împotriva unor complicații precum internările în unitățile de terapie intensivă și infecția maternă cu SARS-CoV-2. Astfel, potențialul vaccinării cu COVID-19 de a reduce riscul de naștere prematură este un domeniu critic de interes. Interacțiunea dintre imunitatea maternă, răspunsul la vaccin și rezultatele neonatale subliniază necesitatea unor cercetări specifice în acest domeniu.

Ipoteza principală a acestui studiu este că vaccinarea cu COVID-19 în timpul sarcinii reduce semnificativ riscul de naștere prematură. Această recenzie își propune să analizeze eficacitatea diferitelor vaccinuri la diferite populații, oferind o imagine de ansamblu cuprinzătoare a impactului acestora asupra sănătății materne și neonatale. Obiectivul este de a informa practica clinică și politicile de sănătate publică, îmbunătățind îngrijirea și siguranța femeilor însărcinate în timpul pandemiei în curs.

MATERIAL SI METODE

În octombrie 2023, a fost realizată o analiză sistematică pentru a evalua impactul vaccinării cu COVID-19 asupra nașterilor premature, un aspect crucial al sănătății materne și neonatale. Pentru a realiza acest lucru, a fost efectuată o căutare cuprinzătoare și sistematică în mai multe baze de date electronice renumite, inclusiv PubMed, Embase și Scopus. Domeniul de aplicare a literaturii pentru această căutare a fost extins, acoperind toate studiile și publicațiile relevante până în octombrie 2023. Acest interval de timp extins a asigurat includerea celor mai recente și relevante date disponibile pe această temă, oferind o bază solidă pentru analiză.

Procesul de revizuire a fost realizat cu respectarea standardelor riguroase stabilite de orientările Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Elemente preferate de raportare pentru revizuirii sistematice și meta-analize). Această aderență a asigurat faptul că revizuirea a fost structurată, transparentă și solidă din punct de vedere metodologic. În plus, revizuirea a fost înregistrată în Registrul internațional prospectiv al revizuirilor sistematice (International Prospective Register of Systematic Reviews). Înregistrarea în PROSPERO a oferit un nivel suplimentar de credibilitate și transparentă procesului de revizuire, permițând urmărirea sistematică a progresului și a rezultatelor revizuirii.

În general, această revizuire sistematică a reprezentat un efort semnificativ de a

aduna și de a analiza ansamblul de cercetări existente cu privire la subiectul crucial al vaccinării COVID-19 în timpul sarcinii și impactul acesteia asupra nașterii premature. Prin utilizarea unei abordări cuprinzătoare și solide din punct de vedere metodologic, analiza a urmărit să ofere informații valoroase care ar putea informa practica clinică și politicile de sănătate publică. Obiectivul a fost acela de a îmbunătăți îngrijirea și siguranța femeilor însărcinate în timpul pandemiei în curs, abordând o lacună critică în înțelegerea interacțiunii dintre vaccinare, sănătatea maternă și rezultatele neonatale.

Criteriile de includere pentru această analiză au fost elaborate și definite cu atenție. În primul rând, analiza s-a concentrat asupra studiilor care au investigat în mod explicit impactul vaccinării COVID-19 în timpul sarcinii asupra incidenței nașterilor premature. În al doilea rând, a inclus cercetări care au examinat populațiile gravide vaccinate împotriva COVID-19, cu o atenție specifică asupra rezultatelor legate de nașterea prematură. În al treilea rând, studiile selectate trebuiau să ofere o metodologie clară și cuprinzătoare în ceea ce privește evaluarea statutului de vaccinare și momentul vaccinării în timpul sarcinii. În cele din urmă, analiza a căutat cercetări care să ofere detalii explicite cu privire la criteriile utilizate pentru a defini și evalua nașterea prematură în contextul vaccinării cu COVID-19. Aceste criterii au fost esențiale pentru a se asigura că studiile incluse în revizuire erau atât relevante, cât și de înaltă calitate metodologică.

În schimb, criteriile de excludere pentru această revizuire au fost la fel de stricte. Au fost excluse studiile care nu s-au axat pe impactul vaccinării COVID-19 în timpul sarcinii asupra rezultatelor nașterii premature. De asemenea, au fost incluse și cercetările care au cuprins populații care nu erau gravide sau care nu au reușit să analizeze în mod specific legătura dintre vaccinarea COVID-19 și nașterea prematură. În plus, au fost omise studiile care nu au furnizat măsuri clare ale rezultatelor legate de nașterea prematură. În plus, analiza a exclus articolele care nu au fost revizuite de către colegi, cum ar fi preprinturile, studiile in vitro, actele conferințelor, recenziile generale, comentariile și scrisorile editoriale. Aceste criterii au fost esențiale pentru a se asigura că analiza s-a bazat pe cercetări științifice solide și revizuite de colegi.

În scopul acestei revizuii, nașterea prematură a fost definită ca orice naștere survenită înainte de 37 de săptămâni complete de gestație. Această definiție este în conformitate cu orientările standard de obstetrică, ceea ce a permis o înțelegere consecventă și clară a măsurii primare de rezultat în toate studiile incluse în analiză. Această definiție uniformă a fost esențială pentru comparabilitatea și consecvența constatărilor în gama diversă de studii analizate.

Vaccinarea COVID-19, așa cum a fost considerată în această analiză, a cuprins orice schemă de vaccinare de la 1 la 3 doze de vaccin Pfizer (BNT162b2), AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19), Moderna (mRNA-1273) sau Janssen (Ad26.COV2.S). Această includere cuprinzătoare a diferitelor vaccinuri a oferit o perspectivă largă asupra impactului diferitelor vaccinuri COVID-19 asupra nașterii premature în timpul sarcinii. Includerea mai multor tipuri de vaccinuri în analiză a permis o înțelegere mai holistică a relației dintre vaccinarea COVID-19 și rezultatele nașterilor premature, având în vedere strategiile variate de vaccinare implementate la nivel Mondial.

REZULTATE

Analiza sistematică a inclus șase studii diverse provenind din Israel, România și Statele Unite. Israelul a contribuit cu trei studii, publicate în 2021 și 2022, în timp ce Statele Unite au contribuit cu două studii, ambele publicate în 2021 și 2022. România a adăugat un studiu publicat în 2022. Aceste studii au utilizat diverse modele de studiu, jumătate dintre ele folosind un model de cohortă prospectiv, iar celelalte adoptând un model de cohortă retrospectiv. În ceea ce privește calitatea studiilor, un studiu a primit calificativul "ridicat", ceea ce indică o metodologie solidă, în timp ce restul studiilor au primit calificativul "mediu" sau "scăzut".

Numărul total de pacienți din toate studiile a fost substanțial, cea mai mică cohortă cuprinzând 227 de pacienți vaccinați și 608 pacienți nevaccinați, iar cea mai mare cuprinzând

24.288 de pacienți. Vârsta pacienților a variat, în general, în jurul vârstei de 30 de ani. Au fost raportate diverse comorbidități, inclusiv tulburări hipertensive ale sarcinii, diabet gestațional și obezitate, printre altele. Grupurile de comparație au constat, de obicei, din persoane nevaccinate, iar unele studii au clasificat pacienții pe baza statutului de infecție COVID-19 sau a altor caracteristici, cum ar fi etnia, statutul socio-economic, paritatea și istoricul medical.

Analiza a evidențiat o gamă de vaccinuri COVID-19 utilizate în diferite studii, în principal BNT162b2, cu variații în ceea ce privește dozajul și momentul vaccinării. Citu et al au raportat o creștere semnificativă a anticorpilor spike după vaccinare, cu impacturi diferite asupra caracteristicilor nou-născuților în cadrul studiilor, cum ar fi greutatea la naștere și scorurile APGAR. Majoritatea nașterilor au avut loc la sau după 37 de săptămâni de gestație, iar cazurile de greutate mică la naștere au variat de la un studiu la altul.

Complicațiile sarcinii au variat în funcție de studii, cu rate ale nașterilor premature cuprinse între 0,6% și 6,1%. Rezultatele neonatale, cum ar fi vârsta mică pentru vârsta gestațională (SGA) și internările în NICU, au arătat diferențe ușoare între grupurile vaccinate și cele nevaccinate. Riscul de naștere prematură, evaluat prin intermediul rapoartelor de probabilitate, al rapoartelor de risc și al rapoartelor de hazard, a prezentat valori diferite în cadrul studiilor, unele studii indicând că nu există o creștere semnificativă a riscului în urma vaccinării, în timp ce altele au raportat riscuri diferite în funcție de trimestrul de vaccinare. Riscurile suplimentare evaluate au inclus rezultate adverse ale sarcinii, SGA și complicații neonatale specifice.

O meta-analiză a impactului vaccinării cu COVID-19 asupra riscului de naștere prematură a relevat un odds ratio cumulat de aproximativ 1,03, ceea ce sugerează o creștere marginală a riscului de naștere prematură asociat cu vaccinarea. Cu toate acestea, intervalul de încredere a inclus valoarea nulă, ceea ce indică o lipsă de dovezi solide pentru un efect semnificativ. Analiza a arătat, de asemenea, o eterogenitate redusă sau inexistentă între studiile incluse, sugerând o coerență în ceea ce privește rezultatele studiilor.

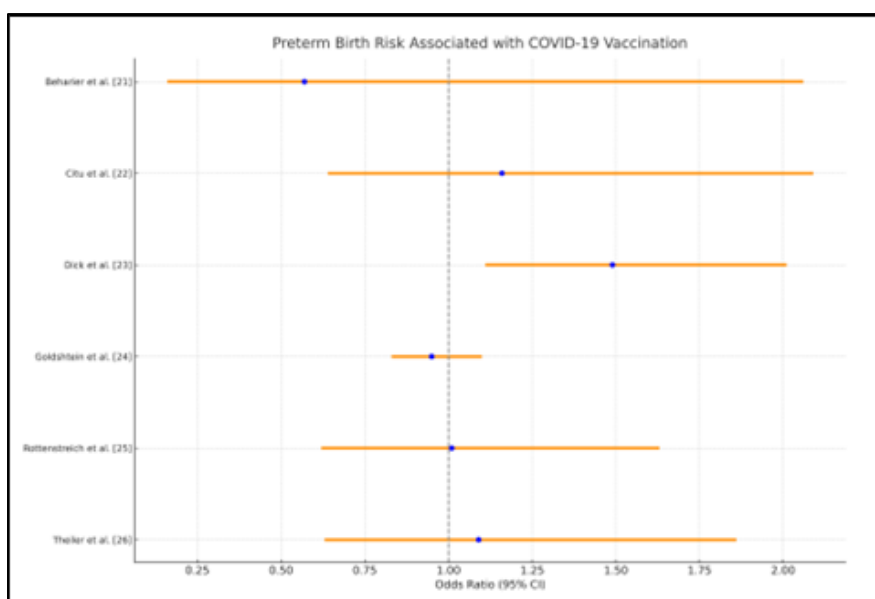


Figura 3 - Analiza Forest plot pentru riscul de naștere prematură după vaccinarea cu COVID-19 în timpul sarcinii.

CONCLUZII

Principalele constatări ale analizei sistematice oferă o reasigurare valoroasă în ceea ce privește siguranța vaccinării cu COVID-19 în timpul sarcinii. Dovezile sugerează că administrarea de vaccinuri COVID-19 la persoanele însărcinate nu crește semnificativ riscul de naștere prematură și nici nu conduce la rezultate adverse ale sarcinii. Mai mult, nu există o disparitate substanțială în ceea ce privește complicațiile neonatale între grupurile vaccinate

și cele nevaccinate, după cum indică greutatea la naștere și scorurile APGAR comparabile. Aceste constatări subliniază în mod colectiv siguranța vaccinării cu COVID-19 pentru femeile însărcinate, atenuând preocupările legate de potențialele efecte adverse.