

Vacina influenza para gestantes: o que há de novo?

Influenza vaccine in pregnant women: what's new?

Lucia Ferro Bricks¹, Ana Freitas Ribeiro², Carla Magda Allan Santos Domingues³, Sirlene de Fatima Pereira³, Telma Regina Marques Carvalhanas⁴, José Cassio de Moraes⁵

1. Sanofi Pasteur, Divisão Vacinas da Sanofi, São Paulo, Brasil. 2. Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo, Brasil. 3. Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, DF, Brasil. 4. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), Divisão de Doenças Respiratórias da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Brasil. 5. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Resumo

Objetivos: Analisar criticamente as recentes informações sobre riscos e benefícios da vacina influenza em mulheres grávidas. **Métodos:** Foram analisadas as informações disponíveis nas bases de dados do PUBMED, SCIELO, Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), Centro de Controle de Doenças (CDC) e Ministério da Saúde do Brasil (MSB), entre Jan/2009 e Jul/2014. **Resultados:** A maioria dos estudos sobre riscos e benefícios da vacinação de gestantes é observacional; entretanto, as evidências científicas sugerem que a vacina inativada contra influenza é segura para gestantes e pode beneficiar a mãe e o bebê. **Conclusões:** Atualmente, as gestantes são consideradas como grupo prioritário para receber a vacina influenza. Para aumentar as coberturas vacinais, é necessário que os médicos e outros profissionais de saúde, assim como membros da comunidade, sejam conscientizados sobre os riscos da influenza para a gestante e o feto, assim como sobre os benefícios que a vacinação proporciona à mãe e ao bebê.

Palavras-chave: Influenza. Vacinas. Imunização. Gestantes.

Abstract

Objectives: The purpose of this paper is to analyze critically the recent information published on the risks and benefits of influenza vaccination in pregnant women. **Methods:** The information available in PUBMED, SCIELO, World Health Organization (WHO), Pan American Health Organization (PAHO), Center for Diseases Control (CDC) and Brazil's Ministry of Health's (BMH) database between Jan/2009 and Jul/2014, was analyzed. **Results:** Most of the studies on the risks and benefits of vaccination in pregnant women are observational studies; however, scientific evidence suggests that the influenza inactivated vaccine is safe when administered to pregnant women and may benefit both the expectant mother and the baby. **Conclusions:** Nowadays, pregnant women are considered top priority target for influenza vaccination. In order to increase immunization coverage rates, doctors, other health professionals and the community, should be made aware of the risks of influenza and the benefits of vaccination for both mothers and their offspring.

Keywords: Influenza. Vaccines. Immunization. Pregnant women

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de saúde (OMS), a vacinação contra influenza é a forma mais efetiva de prevenir a doença e suas complicações. Existem diversos tipos de vacina influenza, que diferem quanto à técnica de cultivo dos vírus (em ovo embrionado ou em outras células), número de cepas A e B (monovalente, trivalente, tetravalente), presença de conservantes e adjuvantes e modo de administração (nasal, intramuscular, intradérmica). As vacinas mais utilizadas em gestantes são compostas de antígenos de vírus cultivados em ovo embrionado de galinha, inativados, fracionados e purificados. As vacinas influenza são seguras e imunogênicas, mas induzem maior proteção em adultos jovens, em comparação com idosos, lactentes e imuno comprometidos. Somente as vacinas inativadas podem ser administradas durante a gestação^{1,2}. Em 2003, a 56ª Assembleia Mundial de Saúde³ recomendou que a vacina influenza fosse introduzida nos calendários de imunização, com prioridade para idosos e pessoas portadoras de doenças crônicas; mas, a partir de 2012, a OMS considerou que vacinação de gestantes deveria ser a prioridade número um¹ e essa recomendação também foi adotada pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS)⁴. Apesar disso, muitos países ainda não implantaram a vacinação

de gestantes^{4,7}. Esta revisão tem como objetivo analisar criticamente as recentes informações sobre riscos e benefícios da vacina influenza em mulheres grávidas.

MÉTODOS

Trata-se de revisão não sistemática da literatura, em que os autores fazem uma análise crítica dos artigos publicados sobre o tema entre janeiro de 2009 e julho de 2014. Foram levantados 417 resumos de artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português nas bases de dados PUBMED e SCIELO, utilizando as palavras-chave influenza, vacinas e gestantes e consultados os sites da OMS, OPAS, CDC e do Ministério da Saúde do Brasil (MSB). Foram excluídos os relatos de caso e artigos que abordaram exclusivamente o uso de vacinas pandêmicas, vacinas contendo adjuvantes e vacinas com vírus vivos, assim como os relacionados ao uso de antivirais. Identificamos 150 artigos que abordavam os seguintes tópicos: recomendações da vacina para gestantes e coberturas vacinais neste grupo, fatores associados à aceitação ou recusa da vacina, riscos da influenza para a gestante, o feto e o lactente jovem e potenciais benefícios da vacinação. Excluímos os textos com informações

Correspondência: Lucia Ferro Bricks. Diretora Médica Influenza Sanofi Pasteur, Brasil. Av Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 - Edifício Atlanta, Morumbi. CEP: 05677-000 - São Paulo, SP, Brasil. E-mail: lfbricks@gmail.com

Conflito de interesse: Há conflito de interesses. Lucia F. Bricks declara ser Diretora Médica para Influenza da Sanofi Pasteur na América Latina. Recebido em: 17 Dez 2015; Revisado em: 03 Fev 2016; 26 Fev 2016; Aceito em: 29 Fev 2016.

mais antigas ou repetidas, sendo incluídos nesta revisão um total de 87 artigos analisados na íntegra, além das informações disponíveis nos sites da OMS, PAHO, CDC e MSB.

RESULTADOS

A maioria das publicações sobre riscos e benefícios da vacinação em gestantes é constituída por estudos observacionais, não sendo possível realizar uma meta-análise ou revisão sistemática da literatura. Devido ao grande número de publicações inicialmente identificadas, selecionamos para a discussão apresentada a seguir 87 artigos e as informações mais recentes sobre o tema disponíveis nos sites da OMS, OPAS, Centro de Controle de Doenças (CDC) e Ministério da Saúde do Brasil^{5-9,11-14}.

DISCUSSÃO

Recomendações da vacina influenza: antes e depois da pandemia

Nas Américas, a vacina influenza foi introduzida na rotina dos Estados Unidos na década de 1960¹⁰ e, na década de 1970, no Canadá⁶. Apesar de ser recomendada para gestantes há mais de quatro décadas nos EUA¹¹ até 2004 sua utilização era recomendada após o primeiro trimestre da gestação. Após 2004, a vacina passou a ser recomendada pelo Comitê Assessor em Imunizações (ACIP) e pela Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia desde o início da gestação, mas as coberturas vacinais foram muito baixas (3 a 15%) até 2009¹²⁻¹⁴. Nos EUA, entre 1998 e 2003, somente 3,5% de 7183 gestantes haviam sido vacinadas¹² e, em 2012, as coberturas vacinais naquele país atingiram 47%¹⁴. Apesar do aumento, essas coberturas ficaram muito abaixo da meta estabelecida pela Health People 2020 (80 a 90% de cobertura vacinal)¹⁵.

Baixas coberturas em gestantes também foram observadas em outros países, especialmente, antes da pandemia^{1,5-27}. Na América Latina, em 2004, três países tinham recomendação para uso da vacina influenza em gestante, apesar do aumento observado nos últimos anos, pouco mais da metade dos países latino-americanos recomendavam a vacinação de mulheres grávidas em 2014⁵⁻⁷ e apenas cinco (Argentina, Brasil, Chile, México e Nicarágua) reportaram coberturas superiores a 80% em 2012⁶. Outro problema é a falta de homogeneidade nas coberturas vacinais, observada nos diferentes países e também entre estados e municípios brasileiros^{6,9}.

Principais obstáculos à vacinação de mulheres grávidas

Diversos fatores podem estar associados às baixas coberturas vacinais em gestantes; entre eles, destacam-se:^{11,12,15-38}

Baixa percepção sobre gravidade da influenza em grávidas e lactentes jovens previamente saudáveis

Para considerar a necessidade de determinada vacina, é fundamental pesar os riscos da doença, levando em

consideração a situação epidemiológica, a gravidade e os custos e compará-los com segurança, eficácia (ou efetividade) e custos da vacinação^{16,18-64}. A influenza é uma doença de distribuição global que, durante as epidemias anuais, acomete em torno de 10% dos adultos e 30% das crianças¹. Desde a pandemia de 1918/1919 tem sido documentado elevada mortalidade em gestantes, em comparação com mulheres não grávidas^{12,16,19}. Estima-se que as gestantes previamente saudáveis no terceiro trimestre da gestação tenham risco tão alto de ser hospitalizadas quanto pessoas portadoras de comorbidades^{12,30}. O risco de complicações e mortes aumenta conforme a gestação evolui^{1,10,14,16,19,22,26,27,55-59}.

A maioria das mortes associada à influenza se deve às pneumonias, que podem ser primárias, secundárias ou ambas. O dano causado pelos vírus no epitélio respiratório e as alterações imunes que ocorrem durante a gestação facilitam a infecção por bactérias que colonizam as vias aéreas superiores^{1,65,66}.

Além das infecções respiratórias, a influenza pode desencadear uma série de outros problemas respiratórios, cardiovasculares e metabólicos, particularmente, nas gestantes que já apresentam alguma doença de base^{1,2,16,19,28,30,33,48,62}.

Depois da pandemia de 2009, ficou evidente a desproporção na morbidade e mortalidade relacionada à influenza em mulheres grávidas^{1,17,25-30,33,34-62}. Nos EUA, de 15/04/2009 a 10/08/2010, 347 gestantes foram hospitalizadas, 75 morreram (letalidade 22%) e 272 (80,5%) necessitaram de cuidados intensivos⁴¹. Altas taxas de letalidade também foram identificadas entre gestantes no México⁴³, Argentina⁵⁵, Brasil^{17,44,67}, Chile⁴⁶ e Colômbia⁴⁵.

Em revisão sistemática da literatura sobre os riscos da cepa pandêmica A(H1N1) durante a gestação que incluiu 120 artigos contendo dados sobre 3.110 gestantes de 29 países, evidenciou-se que as taxas de hospitalização por complicações da influenza aumentaram entre quatro e sete vezes em gestantes, em comparação com mulheres não grávidas. O risco de hospitalização em unidades de cuidados intensivos (UCI) também foi mais alto em cinco de oito estudos³³. Apesar de as gestantes infectadas por influenza terem alto risco para hospitalização e admissão em UCI, este e outros estudos incluídos em uma meta-análise não evidenciaram maior risco de morte em gestantes hospitalizadas com diagnóstico confirmado para influenza. É possível que os alertas sobre maior risco de complicações da influenza durante a gestação tenham levado à maior atenção médica e uso de antivirais nesse grupo. Interessante ressaltar que, nas primeiras semanas após o parto, o risco de morte por influenza foi significativamente maior do que nas grávidas⁵¹.

Durante a gestação, o sistema imune e cardiovascular das gestantes sofrem diversas alterações, que contribuem para o aumento da viremia, redução do clearance viral e aumento da gravidade da infecção; entretanto, o sistema imune das gestantes é capaz de produzir títulos adequados de anticorpos após a vacinação contra influenza^{6,68-76}.

Os anticorpos da classe IgG são transferidos ao feto por via transplacentária a partir do segundo trimestre de gestação e o recém nascido a termo, em geral, apresenta títulos de anticorpos contra as cepas de influenza semelhantes aos encontrados no sangue da mãe^{16,57,69,70}.

As taxas de soroconversão em gestantes vacinadas no Reino Unido foram um pouco mais elevadas entre as vacinadas no terceiro trimestre (69,6%) ou no pós-parto tardio (69,4%) em comparação com as vacinadas no primeiro trimestre (54,8%), mas as diferenças não foram significativas⁶⁸. As taxas de soroconversão após vacinação variam substancialmente de acordo as cepas incluídas nas vacinas e imunidade prévia, mas não entre gestantes e mulheres não grávidas⁷³.

Apesar de existirem recomendações para o uso da vacina influenza em gestantes, as coberturas vacinais eram muito baixas na maioria dos países até o advento da pandemia de 2009^{1-9,14,16,17}. Nos EUA, dos primeiros 34 casos confirmados ou prováveis causados pela cepa pandêmica A(H1N1), 11 (32%) foram registrados em mulheres grávidas²⁶. Posteriormente, diversos outros estudos confirmaram maior risco de hospitalização em gestantes infectadas pela cepa A(H1N1) pdm09 e esses dados levaram as autoridades de saúde de diversos países a incluir as gestantes entre os grupos prioritários para vacinação^{5-9,17}.

As informações sobre os casos de maior gravidade, que levavam à hospitalização em UCI e/ou à morte, são controversas: enquanto alguns autores referem risco relativo de morte até 10 vezes maior nas gestantes infectadas pela cepa A(H1N1), 33 outros encontraram risco pouco aumentado ou até negativo. A maior atenção dada às gestantes com influenza desde o início da pandemia pode ter tido papel relevante na redução do risco de complicações graves e mortes por influenza^{49,51}.

Devido ao alto risco de complicações e mortes em puérperas^{39,51}, alguns países, como Brasil e México, incluíram as puérperas no grupo alvo da vacinação^{6,8,9}.

Desconhecimento sobre os riscos da influenza para o feto e lactentes jovens

A influenza é uma doença febril aguda, e a febre durante a gestação pode levar a diversas complicações para a mãe e para o conceito, aumentando não somente o risco de infecções respiratórias, mas também de aborto, malformações, prematuridade e baixo peso ao nascer^{1,12,16,30,41,77-97}.

Dependendo do período da gestação em que a mulher é infectada, a influenza pode causar aborto (infecção muito precoce) ou alterações congênitas (Tabela 1)¹¹.

Em recente meta-análise de 33 estudos observacionais sobre risco de anomalias congênitas associadas à influenza, verificou-se que, quando a gestante é acometida por influenza no primeiro trimestre de gestação, dobra o risco de anomalias congênitas

não cromossômicas, triplica o risco de defeitos de tubo neural e de palato fendido e ocorre significativo aumento no risco de anomalias gastrointestinais e encurtamento de membros⁸⁹. Alguns estudos também associam a infecção intrauterina com problemas do desenvolvimento, como desordem bipolar e esquizofrenia⁹⁵⁻⁹⁷.

A explicação mais plausível para esses problemas está relacionada à presença de hipertermia durante o período embriogênico. Como os vírus influenza raramente cruzam a barreira placentária, acredita-se que os danos fetais e a indução do parto prematuro estejam relacionado à resposta inflamatória ocasionada pela infecção, com aumento na produção de citocinas⁸¹. Embora a vacinação também estimule a produção de citocinas, a resposta é muito mais leve e transitória do que a induzida pela infecção por vírus selvagens^{80,81}.

A infecção por influenza pode ocorrer logo após o nascimento. Em estudo realizado em hospital terciário, 22% de 92 recém-nascidos hospitalizados por pneumonia tiveram infecção comprovada pela influenza⁹². Lactentes com menos de um ano e particularmente os menores de três meses apresentam altíssimo risco para hospitalização por influenza. Até 10% dos lactentes com menos de um ano de idade hospitalizados por influenza necessitam de cuidados intensivos, 4% desenvolvem insuficiência respiratória mesmo sem apresentar fatores de risco além da baixa idade⁹³.

Em recém-nascidos infectados por influenza, a febre alta pode desencadear convulsões e, mais raramente, outros problemas neurológicos graves, como encefalopatia, paralisia cerebral e morte¹¹. Como os bebês menores de seis meses de idade não podem ser vacinados, é fundamental vacinar as mães e pessoas que possam transmitir os vírus aos lactentes jovens^{2,41}.

Preocupações relacionadas à segurança da vacina para a gestante e o feto

Sempre que se utiliza uma vacina, a primeira preocupação está relacionada à segurança. Quando foram licenciadas as primeiras vacinas contra influenza, o principal objetivo foi reduzir a mortalidade em idosos e essas vacinas não foram testadas em gestantes. Embora muitos estudos apontem para a segurança da vacina influenza para a mãe e o bebê, existem poucos estudos prospectivos desenhados para avaliar segurança da vacina, especialmente durante o primeiro trimestre de gestação^{28,36,37,52,84,86}.

Na Georgia (EUA), foram acompanhadas 4.326 gestantes entre junho/2004 e setembro/2006. O risco de prematuridade foi reduzido à metade (56%) no grupo que havia recebido a vacina influenza e a vacinação ofereceu maior proteção (72%) durante a época de maior circulação dos vírus⁸¹.

Em Houston (Texas, EUA), 1998 e 2003, foram avaliadas 7.183 mães vacinadas e seus bebês. Destas, 3,5% haviam sido vacinadas entre a 14 e 39 semanas de gestação (N=252). Os

autores não observaram eventos adversos graves nas mães ou nos bebês¹². Os resultados desse estudo foram confirmados por outros autores^{30,37,84,88}.

Mais recentemente, a análise dos dados do Vaccine Safety Datalink (VSD) revelou que a vacina influenza administrada em 74.292 mulheres no período de 2002 a 2009 mostrou-se segura, não tendo sido associada a qualquer um dos 13 riscos avaliados, mesmo quando administrada no primeiro trimestre de gestação (N = 21.107). Adicionalmente, constatou-se redução significativa no risco de diabetes gestacional nas gestantes vacinadas. Embora os dados do VSD sejam provenientes de um sistema de vigilância passivo, o grande número de mulheres incluídas em cada trimestre de gestação e a comparação com 144.597 mulheres não vacinadas são tranquilizadores³⁷.

Durante a pandemia de 2009 surgiram vários questionamentos sobre os riscos da vacinação em gestantes, mas devido ao alto risco de casos graves em gestantes, a vacinação foi recomendada em diversos países^{1,4,8,9,17}. Os riscos de parto prematuro e malformações congênitas associados ao uso de vacinas pandêmicas contendo a cepa A(H1N1) foram avaliados em quatro centros dos EUA entre 2009/2010 e 2010/2011, não sendo encontrada nenhuma evidência de associação entre vacinação durante a gestação e 41 malformações congênitas estudadas⁸⁵.

As dúvidas sobre segurança da vacina estão muito relacionadas à possibilidade de ocorrerem eventos adversos graves como, aborto ou parto prematuro logo após a administração da vacina; entretanto, é fundamental avaliar o que ocorre na ausência de vacinação, para avaliar se esses eventos têm ou não relação com a vacina.

A ocorrência de sangramento e de aborto espontâneo (12%) em mulheres grávidas não vacinadas durante o primeiro trimestre de gestação é elevada^{18,24}. A mediana de idade gestacional em mulheres com aborto espontâneo é de 7,8 semanas⁸⁴. O conhecimento destes dados é fundamental para identificar se um evento adverso associado temporalmente à administração de vacinas é causal ou apenas temporal (casual).

Partos prematuros são tão comuns em gestantes vacinadas (6,4%) como naquelas não vacinadas (6,5%), indicando que a associação entre parto prematuro e vacinação é casual e não causal⁹⁰.

É fundamental que os profissionais de saúde conheçam estes dados e que alertem as gestantes sobre os riscos de aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação independentemente da vacinação.

Em estudo realizado com 243 mulheres que tiveram aborto espontâneo entre 5 e 16 semanas e 248 controles, não foi observado risco aumentado de perdas fetais nas quatro primeiras semanas após administração da vacina influenza em gestantes (evidência nível II)⁸⁴.

Os estudos recentemente publicados para avaliar o risco de parto prematuro e/ou aborto, tanto com a vacina trivalente sazonal, como com as vacinas monovalentes pandêmicas não evidenciaram aumento no risco de parto prematuro ou malformações congênitas em bebês de mães vacinadas durante a gestação^{29,52,63,79,82,84,87,90}.

Steinhoff et al⁸² reavaliaram os dados do estudo realizado em Bangladesh, em que 340 gestantes receberam vacina influenza ou vacina contra pneumococo entre agosto/2004 e dezembro/2005. Durante o período com maior circulação dos vírus influenza, a proporção de bebês com baixo peso para a idade gestacional foi significativamente menor entre os filhos de mães vacinadas contra influenza (25,9%) em comparação com os filhos de mães que receberam a vacina contra pneumococo (44,8%; P = 0,03).

No Canadá, verificou-se que a vacinação de gestantes também foi associada a uma redução de 25% a 27% no risco de parto prematuridade e baixo peso ao nascer⁸⁷. Uma meta análise que incluiu informações sobre mais de 1.600 pares de mães e bebês, apresentou resultados similares⁸⁸.

Embora a OMS, a OPAS, as autoridades de saúde dos EUA, Canadá, Brasil e Argentina recomendem a vacinação de gestantes em qualquer época da gravidez, em muitos países^{1,4,8,9} existem restrições para vacinação de gestantes no primeiro trimestre de gestação. Nas bulas das vacinas influenza existe a recomendação para que as mulheres grávidas consultem o médico antes de receber a vacina e não constam os benefícios da vacinação para a mãe e o bebê. De acordo com o Food and Drug Administration (FDA), órgão que regula o uso de drogas e alimentos nos EUA, as bulas de medicamentos ou vacinas devem conter um item específico para gestantes com classificação sobre o risco. O FDA classifica as vacinas para uso em gestantes em cinco categorias (A, B, C, D e X), com base nas evidências de risco observadas em estudos realizados em animais e/ou humanos. A categoria A indica que não há risco para o feto e a categoria D, indica que existe risco comprovado em estudos realizados em humanos. As categorias B e C indicam falta de dados suficientes para estabelecer relação de risco. Nas categorias B, C e D é preciso avaliar os potenciais riscos e benefícios da vacinação, enquanto na categoria X os riscos ultrapassam claramente os benefícios¹¹. Nenhuma vacina influenza está classificada como categoria A; entretanto, de acordo com o FDA, as vacinas classificadas nas categorias B ou C podem ser administradas a gestantes se houver clara necessidade e indicação pelas autoridades de saúde. Embora o uso das vacinas influenza em mulheres grávidas seja considerado fora da indicação de bula (off label)⁴⁹, o FDA tem estimulado a realização de estudos de fase IV (pós-comercialização) e recomenda que essas vacinas sejam administradas a gestantes se houver recomendação médica. Aos médicos cabe avaliar os riscos e benefícios da vacinação para orientar de forma apropriada as gestantes sobre o uso da vacina, lembrando que a influenza é doença sazonal, mas que em algumas estações, existe antecipação do pico das epidemias

e que a resposta à vacina demora pelo menos duas semanas².

Falta de conscientização sobre os benefícios da vacinação para as gestantes e lactentes jovens

A proteção contra influenza em crianças maiores de seis anos, adolescentes e adultos jovens é considerada muito boa, embora varie de acordo com a similaridade entre as cepas circulantes e as cepas incluídas nas vacinas⁷¹. Apesar das alterações no sistema imunológico de gestantes, elas respondem à vacinação com títulos de anticorpos comparáveis às não gestantes. São raros os estudos sobre os benefícios da vacinação em grávidas; entretanto, em um estudo prospectivo, observou-se que as mães vacinadas contra influenza tiveram 36% menos episódios de síndrome gripal, impacto semelhante ao observado em adultos jovens. Além disso, nos primeiros seis meses de vida, os bebês de mães vacinadas durante a gestação tiveram uma incidência de doença respiratória febril e infecção confirmada por influenza 63% menor em comparação com filhos de mães não vacinadas²³.

Recentemente, foram publicados diversos estudos realizados em diferentes regiões do mundo e a maioria revelou que a vacinação de gestantes é capaz de reduzir aproximadamente à metade (45% a 48%) as taxas de hospitalização dos bebês no primeiro semestre de vida^{47,85}.

A maior proteção em filhos de mães vacinadas durante a gestação foi observada nos EUA, antes da pandemia. Em estudo realizado entre 2000 e 2009, a infecção por influenza foi confirmada em 2,2% dos filhos de mães vacinadas e em 19,9% dos filhos de mães não vacinadas, tendo efetividade de 91,1% (IC95%: 61,7-98%) na redução de hospitalização por influenza confirmada laboratorialmente em bebês menores de seis meses de idade³².

Entre os índios Navajo e Apache, a proteção observada contra hospitalização foi de 39% (OR 0,61; IC95% 0,45-0,84%) e todos os bebês mantiveram títulos de anticorpos elevados contra as três cepas de influenza durante os primeiros três meses de vida³¹.

Adicionalmente, os resultados de estudos realizados na Índia, EUA e Canadá demonstraram que a vacinação de gestantes

reduziu o risco de prematuridade e baixo peso ao nascer^{25,50,82}. No Canadá, em um estudo em que foram comparados os bebês de 1.856 mulheres vacinadas durante a gestação com 9.437 controles, cujas mães não haviam recebido a vacina durante a gravidez, demonstrou-se que a vacinação foi associada com 25% de redução no risco de prematuridade e 28% de redução no risco de baixo peso ao nascer⁵⁰.

Finalmente, merece destaque o fato de que a proteção conferida pela vacinação de mulheres grávidas a seus bebês pode ser ainda maior quando a mãe amamenta a criança. Em comparação com mulheres não vacinadas, o leite de mulheres vacinadas contra influenza durante a gestação contém 1,2 a 3,0 vezes mais anticorpos da classe IgA com atividade neutralizante contra vírus influenza e esses títulos persistem elevados até seis meses após o parto. Os altos títulos de IgA no leite de mulheres vacinadas sugere que os benefícios da vacinação podem ser maiores quando a mãe amamenta o bebê durante os primeiros meses de vida⁷³.

CONCLUSÃO

Embora a maioria dos estudos sobre riscos e benefícios da vacinação seja observacional, sendo escassos os estudos randomizados e controlados para avaliar os riscos e benefícios da vacinação em mulheres grávidas, um crescente corpo de evidências científicas sugere que a vacina inativada contra influenza é segura quando administrada a gestantes e pode beneficiar a mesma e o bebê. A vacinação de mulheres grávidas reduz significativamente a incidência de síndrome gripal e complicações cardíacas na gestante e pode reduzir em até 60% as chances de os filhos de mães vacinadas serem hospitalizados por influenza e suas complicações nos primeiros meses de vida. Além disso, reduz em, aproximadamente, 25% as chances de parto prematuro e baixo peso ao nascer. A partir de 2012, a OMS determina que as gestantes sejam consideradas como prioridade um para vacinação contra influenza. No Brasil, desde 2010, as coberturas vacinais em gestantes e puérperas são elevadas, mas é preciso garantir a homogeneidade de coberturas em todos os municípios. Para aumentar as coberturas é preciso conscientizar médicos, outros profissionais de saúde e a comunidade sobre os riscos da influenza para a mãe e o bebê e os benefícios da vacinação para ambos.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012 Nov 23;87(47):461-76.
2. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62. PubMed PMID: 20689501.
3. WHO. Resolution of the World Health Assembly. Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics [Internet]. In: 56th World Health Assembly; 2003 May 23; 19-28; Geneva, Switzerland. Available from: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/ea56r19.pdf.
4. 21st Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable

Diseases. Vaccination: a shared responsibility [Internet]; 2013 July 3-5; Quito [cited 2014 July 18]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/3_PAHO_TAG2013_FINAL-report.pdf.

5. 22nd Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Vaccination: your best shot. Vaccination week in the Americas [Internet]. 2014; Washington, 1-2 July [cited 2014 Aug 19]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/PAHO_tag22_2014_FinalReport_Eng.pdf.

6. Ropero-Alvarez AM. Influenza vaccine use in the Americas: network for evaluation of influenza vaccine effectiveness: REVELAC-i [Internet]. In: Global Vaccine and Immunization Research Forum; 2014 Mar 4-6; Bethesda. [cited 2014 July 18]. Available from: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/9_RoperoA_PAHO_vaccine_use.pdf.

35 Vacina influenza para gestantes: o que há de novo?

7. PAHO. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud: influenza panorama epidemiológico [Internet]. 2013 [cited 2014 July 18]. Available from: <http://www.paho.org>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Campanha nacional de vacinação contra gripe 2014 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2014 Jun 6]. Available from: <http://pni.datasus.gov.br>.
9. Brasil. Ministério da Saúde Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Imunizações - Doses aplicadas - Brasil; 2014 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cesso 2014 Jun 6]; Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_influenza_14_selecao.asp.
10. Steinhoff MC, MacDonald N, Pfeifer D, Muglia LJ. Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies. *Lancet*. 2014 May 10;383(9929):1611-3. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60583-3. PubMed PMID: 24814446.
11. Bednarczyk RA, Adjaye-Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and the neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S38-46. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.002. PubMed PMID: 22920058.
12. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):1098-106. PubMed PMID: 15846187.
13. Committee on Obstetric Practice and Immunization Expert Work Group; Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization, United States; American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 608: influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):648-51. doi: 10.1097/01.AOG.0000453599.11566.11. PubMed PMID: 25162283.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccination coverage, United States, 2011-12 influenza season. [Internet]. 2013 [cited 2013 Feb 1]. Available from: http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/coverage_1112estimates.htm.
15. Healthy People 2020. Immunization and infectious diseases. [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 29]. Available from: http://www.healthypeople.gov/2020/data-search/Search-the-Data/page/4/0?nid=&items_per_page=10&pop=&ci=&se=&f%5B%5D=field_topic_area%3A3527.
16. Bricks LF. Vaccines in pregnancy: a review of their importance in Brazil. *Rev Hosp Clin* 2003;58(5):263-74. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0041-87812003000500006>.
17. Domingues CM, de Oliveira WK, Brazilian Pandemic Influenza Vaccination Evaluation Team. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil, 2010. *Vaccine*. 2012 Jul 6;30(32):4744-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.007. PubMed PMID: 22609010.
18. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ*. 1997 Jul 5;315(7099):32-4. PMID: 92127042.
19. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998 Dec 1;148(11):1094-102. PubMed PMID: 9850132.
20. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Wood LB, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Dec;189(6):1705-12. PubMed PMID: 14710102.
21. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004 Aug;21(6):333-9. PubMed PMID: 153170.
22. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007 Feb 13;176(4):463-8. doi:10.1503/cmaj.061435.
23. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1555-64. doi: 10.1056/NEJMoa0708630.
24. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*. 2009 Dec;374(9707):2115-22. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61877-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61877-8).
25. Centers for Disease Control and Prevention. Receipt of influenza vaccine during pregnancy among women with live births--Georgia and Rhode Island, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Sep 11;58(35):972-5.
26. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen AS, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):451-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61304-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61304-0).
27. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010 Apr 21;303(15):1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479. PubMed PMID: 20407061.
28. Khromava A, Cohen CJ, Mazur M, Kanasa-thasan N, Crucitti A, Seifert H. Manufacturers' postmarketing safety surveillance of influenza vaccine exposure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S52-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.074. PubMed PMID: 22920060.
29. Cleary BJ, Rice U, Eogan M, Metwally N, McAuliffe F. 2009 A/H1N1 influenza vaccination in pregnancy: uptake and pregnancy outcomes – a historical cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jul;178:163-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.015. PubMed PMID: 24793932.
30. Munoz FM. Safety of influenza vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S33-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.072. PubMed PMID: 22920057.
31. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Feb;165(2):104-11. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.192. PubMed PMID: 20921345.
32. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010 Dec 15;51(12):1355-61. doi: 10.1086/657309. PubMed PMID: 21058908.
33. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):10-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.033. PubMed PMID: 21345415.
34. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 pandemic influenza A(H1N1) in pregnant women requiring intensive care – New York City, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Mar 26; 59(11):321-6.
35. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):146.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.050. PubMed PMID: 20965490.
36. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Shi WX, Lipkind H, Naleway A, Molitor B, et al. Assessing the safety of influenza immunization during pregnancy: the Vaccine Safety Datalink. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S47-51. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.073. PubMed PMID: 22920059.
37. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Naleway A, Lee G, Nordin JD, et al. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstet Gynecol*. 2013 Sep;122(3):659-67. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1118a. PubMed PMID: 23921876.

38. Eppes C, Wu A, You W, Cameron KA, Garcia P, Grobman W. Barriers to influenza vaccination among pregnant women. *Vaccine*. 2013 Jun 12;31(27):2874-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.031. PubMed PMID: 23623863.
39. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):27-35. doi: 10.1056/NEJMoa0910444.
40. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 1;182(1):41-8. doi: 10.1164/201001-0037OC. PubMed PMID: 20203241.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Sep 9;60(35):1193-6.
42. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, Martinez-Romo M, Rubinson L, Jamieson DJ, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S21-30. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.038. PubMed PMID: 21514554.
43. Calvo Aguilar O, Canalizo Mendoza YR, Hernández Cuevas MJ. [Influenza H1N1 in obstetric population of a general hospital in Oaxaca]. *Ginecol Obstet Mex*. 2011 Jun;79(6):344-50. PubMed PMID: 21966825.
44. Yokota RT, Skalinski LM, Igansi CN, de Souza LR, Iser BP, Reis PO, et al. Risk factors for death from pandemic (H1N1) 2009, southern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011 Aug;17(8):1467-71. doi: 10.3201/eid1708.101233. PubMed PMID: 21801625.
45. Velásquez J, Vélez G, Zuleta J, Franco F, Gómez J. H1N1 influenza pandemic and maternal mortality in Antioquia, Colombia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Nov;115(2):144-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.05.022. PubMed PMID: 21872236.
46. Rabagliati BR, Siri ZL, Pérez CCM, Labarca LJ, Ferrés GM. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: epidemiology, clinical features and differences with seasonal influenza in Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2011 Dec;28(6):546-53. doi: /S0716-10182011000700006. PubMed PMID: 22286677.
47. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S141-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.042. PubMed PMID: 21492825.
48. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S3-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.068. PubMed PMID: 22920056.
49. Marshall V, Gruber M. Influenza immunization during pregnancy: US regulatory perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S57-62. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.075. PubMed PMID: 22920061.
50. Dodds L, Macdonald N, Scott J, Spencer A, Allen VM, McNeil S. The association between influenza vaccine in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Aug;34(8):714-20. PubMed PMID: 22947404.
51. 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 Aug 23;347:f5061. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5061.
52. Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, Nichol K, Lipkind H, Naleway A, et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013 Mar;121(3):519-25. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182831b83. PubMed PMID: 23635613.
53. Oliveira J de F, Boing AF, Waldman EA, Antunes JL. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013 Dec;29(12):2535-
45. PubMed PMID: 24356698.
54. Liu SL, Wang J, Yang XH, Chen J, Huang RJ, Ruan B, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in pregnancy. *Rev Med Virol*. 2013 Jan;23(1):3-14. doi: 10.1002/rmv.1712. PubMed PMID: 22411229.
55. Kuszniarz G, Uboldi A, Sosa G, Torales S, Colombo J, Moyano C, et al. Clinical features of the hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Santa Fe, Argentina. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 May;7(3):410-7. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00405.x. PubMed PMID: 22817648.
56. Ailes EC, Newsome K, Williams JL, McIntyre AF, Jamieson DJ, Finelli L, et al. CDC Pregnancy Flu Line: Monitoring Severe Illness Among Pregnant Women with Influenza. *Matern Child Health J*. 2014 Sep; 18(7):1578-82. doi: 10.1007/s10995-013-1415-6.
57. Chu HY, Englund JA. Maternal immunization. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 15;59(4):560-8. doi: 10.1093/cid/ciu327. PubMed PMID: 24799324.
58. Rojas-Suarez J, Paternina-Caicedo A, Cuevas L, Angulo S, Cifuentes R, Parra E, et al. Maternal mortality due to pandemic influenza A H1N1 2009 virus in Colombia. *J Perinat Med*. 2014 Jan;42(1):19-26. doi: 10.1515/jpm-2013-0140. PubMed PMID: 24216158.
59. O'Grady KA, McHugh L, Nolan T, Richmond P, Wood N, Marshall HS, et al. FluMum: a prospective cohort study of mother-infant pairs assessing the effectiveness of maternal influenza vaccination in prevention of influenza in early infancy. *BMJ Open*. 2014 Jun 24;4(6):e005676. doi:10.1136/bmjopen-2014-005676.
60. Yuen CY, Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women - A systematic review. *Vaccine*. 2014 Jul 1. pii: S0264-410X(14)00868-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.067. PubMed PMID: 24996123.
61. da Silva AA, Ranieri TM, Torres FD, Vianna FS, Paniz GR, Sanseverino PB, et al. Impact on pregnancies in south Brazil from the influenza A (H1N1) pandemic: cohort study. *PLoS One*. 2014 Feb 18;9(2):e88624. doi: 10.1371/journal.pone.0088624. PubMed PMID: 24558404.
62. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2211-8. doi: 10.1056/NEJMra1213566. PubMed PMID: 24897084.
63. El-Kady D, Strassberg ER, Khan M, Yens D. Does influenza vaccination in pregnancy reduce the risk of preeclampsia? *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(Suppl 1):48S-9S. doi: 10.1097/01.AOG.0000447335.80817.94.
64. Hayward AC, Fragaszy EB, Birmingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):445-54. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70034-7. PubMed PMID: 24717637.
65. Raj RS, Bonney EA, Phillippe M. Influenza, Immune System, and Pregnancy. *Reprod Sci*. 2014 Dec; 21(12): 1434-51. doi: 10.1177/1933719114537720. PubMed: 24899469.
66. Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: past, present, and future. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Jun;19(3):161-9. doi: 10.1016/j.siny.2013.11.014. PubMed: 24355683.
67. Figueiró-Filho EA, Oliveira ML, Pompilio MA, Uehara SN, Coelho LR, De Souza BA, et al. Obstetric, clinical, and perinatal implications of H1N1 viral infection during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Mar;116(3):214-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.10.026. PubMed PMID: 22196994.
68. Sperling RS, Engel SM, Wallenstein S, Kraus TA, Garrido J, Singh T, et al. Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination received during pregnancy or postpartum. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar; 119(3):631-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e318244ed20. PubMed PMID: 22353963.
69. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003 Jul

28;21(24):3365-9. PubMed PMID: 12850341.

70. Puleston RL, Bugg G, Hoschler K, Konje J, Thornton J, Stephenson I, et al. Observational study to investigate vertically acquired passive immunity in babies of mothers vaccinated against H1N1v during pregnancy. *Health Technol Assess*. 2010 Dec;14(55):1-82. doi: 10.3310/hta14550-01. PubMed PMID: 21208547.

71. Schlaudecker EP, McNeal MM, Dodd CN, Ranz JB, Steinhoff MC. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. *J Infect Dis*. 2012 Dec 1;206(11):1670-3. doi: 10.1093/infdis/jis592. PubMed PMID: 22984116.

72. Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, Roberts SW, Lytle H, McIntire DD, et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Sep;120(3):532-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e318263a278. PubMed: 22914461.

73. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, McNeal MM, Roy E, Arifeen SE, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PLoS One*. 2013 Aug 14;8(8):e70867. doi: 10.1371/journal.pone.0070867. PubMed: 23967126.

74. Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M, Combescure C, Othenin-Girard V, Swali RA, et al. Influenza Vaccination Given at Least 2 Weeks before Delivery to Pregnant Women Facilitates Transmission of Seroprotective Influenza-Specific Antibodies to the Newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Dec; 32(12):1374-80. doi: 10.1097/01.inf.0000437066.40840.c4. PubMed PMID: 24569309.

75. Adegbola R, Nesin M, Wairagkar N. Immunogenicity and efficacy of influenza immunization during pregnancy: recent and ongoing studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;207(3 Suppl):S28-32. doi: 10.1016/j.ajog.2012.07.001. PubMed PMID: 22920055.

76. Lin SY, Wu ET, Lin CH, Shyu MK, Lee CN. The safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination: a study of maternal-cord blood pairs in Taiwan. *PLoS One*. 2013 Jun 6;8(6):e62983. doi: 10.1371/journal.pone.0062983. PubMed PMID: 23762229.

77. Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Dec;73(12):989-96. PubMed PMID: 163231.

78. Czeizel AE, Puhó EH, Acs N, Bánhidly F. High fever-related maternal diseases as possible causes of multiple congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Jul;79(7):544-51. PubMed PMID: 17457825.

79. Li Z, Ren A, Liu J, Pei L, Zhang L, Guo Z, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Apr;79(4):295-300. PubMed PMID: 17216625.

80. Christian LM, Porter K, Karlsson E, Schultz-Cherry S, Iams JD. Serum proinflammatory cytokine responses to influenza virus vaccine among women during pregnancy versus non-pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Jul;70(1):45-53. doi: 10.1111/aji.12117. PubMed PMID: 23551710.

81. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2011 May;8(5):e1000441. doi: 10.1371/journal.pmed.1000441. PubMed PMID: 21655318.

82. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012 Apr 3;184(6):645-53. doi: 10.1503/cmaj.110754. PubMed PMID: 22353593.

83. Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N*

Engl J Med. 2013 Jan 24;368(4):333-40. PubMed Central PMCID: PMC3602844. 84. Irving SA, Kieke BA, Donahue JG, Mascola MA, Baggs J, DeStefano F, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2013 Jan;121(1):159-65. doi: http://10.1097/AOG.0b013e318279f56f. PubMed Pmid: 23262941.

85. Louik C, Ahrens K, Kerr S, Pyo J, Chambers C, Jones KL, et al. Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: exposure prevalence, preterm delivery, and specific birth defects. *Vaccine*. 2013 Oct 17;31(44):5033-40. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.096. PubMed PMID: 24016804.

86. Fell DB, Dodds L, MacDonald NE, Allen VM, McNeil S. Influenza vaccination and fetal and neonatal outcomes. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Dec;12(12):1417-30. doi: 10.1586/14760584.2013.851607. PubMed PMID: 24195480.

87. Legge A, Dodds L, MacDonald NE, Scott J, McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *CMAJ*. 2014 Mar 4;186(4):E157-64. doi: 10.1503/cmaj.130499. PubMed PMID: 24396098.

88. Naleway AL, Irving SA, Henninger ML, Li DK, Shifflett P, Ball S, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy: a review of subsequent maternal obstetric events and findings from two recent cohort studies. *Vaccine*. 2014 May 30;32(26):3122-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.021. PubMed PMID: 24742490.

89. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014 Apr;29(4):809-23. doi: 10.1093/humrep/det455. PubMed PMID: 24365800.

90. Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Louik C, Mitchell AA, et al. Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Vaccine*. 2013 Oct 17;31(44):5026-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.097. PubMed PMID: 24016809.

91. Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Adjaye-Gbewonyo D, et al. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1216-22. doi: 10.1093/cid/cit045. PubMed PMID: 23378281.

92. Vieira RA, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 May;13(5):341-50. PubMed PMID: 12916686.

93. France EK, Smith-Ray R, McClure D, Hambidge S, Xu S, Yamasaki K, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Dec;160(12):1277-83. PubMed PMID: 17146026.

94. Chaves SS, Perez A, Farley MM, Miller L, Schaffner W, Lindegren ML, et al. The Burden of Influenza Hospitalizations in Infants from 2003- 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep; 33(9): 912-9. doi: 10.1097/INF.0000000000000321. PubMed PMID: 24577042.

95. Fineberg AM, Ellman LM, Buka S, Yolken R, Cannon TD. Decreased birth weight in psychosis: influence of prenatal exposure to serologically determined influenza and hypoxia. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):1037-44. doi: 10.1093/schbul/sbs084. PubMed PMID: 23699867.

96. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jul;70(7):677-85. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.896. PubMed PMID: 23699867.

97. Xia Y, Qi F, Zou J, Yang J, Yao Z. Influenza vaccination during early pregnancy contributes to neurogenesis and behavioral function in offspring. *Brain Behav Immun*. 2014 Nov; 42:212-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.202. PubMed PMID: 25014010.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Bricks LF, Ribeiro AF, Domingues CMAS, Pereira SF, Carvalhanas TRM, Moraes JC. Vacina influenza para gestantes: o que há de novo? *J Health Biol Sci*. 2016 Jan-Mar; 4(1):30-37