

Artigo de Revisão

**VACINAÇÃO NA GRAVIDEZ – NORMAS
ORIENTADORAS E IMPORTÂNCIA EM SAÚDE
MATERNO-INFANTIL**

Mariana de Matos Pinto¹

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: mariana_ffta@live.com.pt

ÍNDICE

1. Lista de abreviaturas e acrónimos	3
2. Resumo/Abstract	5
3. Introdução	8
4. Metodologia	10
5. Sistema Imunológico na Gravidez	11
6. Vigilância da Gravidez	13
7. Recomendações da Vacinação na Gravidez	16
7.1.Recomendações Gerais	16
7.2.Em Portugal	16
7.3.Internacionais	21
7.3.1. <i>Influenza</i>	21
7.3.2. Tétano-Difteria- <i>Pertussis</i>	23
7.3.3. Sarampo-Parotidite-Rubéola	25
7.3.4. Varicela	27
7.3.5. Zoster	29
7.3.6. Tuberculose	29
7.3.7. Hepatite A	30
7.3.8. Hepatite B	30
7.3.9. Meningococo	32
7.3.10. Poliomielite	33
7.3.11. Febre Amarela	33
7.3.12. Vírus Papiloma Humano	35
7.3.13. Carbúnculo	36
7.3.14. Varíola	37
7.3.15. Raiva	39
7.3.16. Febre Tifoide	40
7.3.17. Encefalite Japonesa	40
7.3.18. Pneumococo	41
8. Cobertura da Vacinação na Gravidez	43
9. Papel dos Cuidados de Saúde Primários	46
10. Discussão e Conclusão	49
11. Referências Bibliográficas	55

1. Lista de abreviaturas e acrónimos

ACES - Agrupamento de Centros de Saúde

ACET - *Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis*

ACIP - *Advisory Committee on Immunization Practices*

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AgHBs - antigénio de superfície do vírus da Hepatite B

ARS - Administração Regional de Saúde

AVA - vacina adsorvida do antraz

BCG - bacilo de *Calmette-Guerin*

CDC - *Center of Disease Control and Prevention*

VSD - *Vaccine Safety Datalink*

DGS - Direção-Geral da Saúde

DHPN - Doença Hemolítica Perinatal

EJ - Encefalite Japonesa

FDA - *Food and Drug Administration*

HAP - Hospitais/Maternidades de Apoio Perinatal

HAPD - Hospitais/Maternidades de Apoio Perinatal Diferenciado

HPV – Vírus Papiloma Humano

Ig - imunoglobulina

IgG - imunoglobulina de classe G (IgG)

IgM - imunoglobulina de classe M (IgM)

IGR - imunoglobulina da Raiva

JE-MB - *inactivated mouse brain-derived Japanese Encephalitis*

JE-VC - *Vero cell culture-derived Japanese Encephalitis*

LAIIV - vacina do vírus *influenza* atenuado

MenC – vacina do meningococo do serogrupo C

MenACWY - vacina conjuga dos serogrupos A, C, W e Y de meningococo

MPSV4 - vacina de polissacarídeos de meningococo

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCV13 - vacina conjugada de pneumococo

PNV - Plano Nacional de Vacinação

PPSV23 - vacina de polissacarídeos de pneumococo

PTGO - Prova de Tolerância à Glicose Oral

RN - recém-nascido

SRC - Síndrome da Rubéola Congénita

SVC - Síndrome da Varicela Congénita

Td - Tétano-Difteria

Tdap - Tétano-Difteria-*Pertussis*

TIV - vacina trivalente inativada do vírus *influenza*

Ty21a - vacina oral viva atenuada de *S. typhi*

VAERS - *Vaccine Adverse Event Reporting System*

VASPR - vacina trivalente contra Sarampo-Parotidite-Rubéola

VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*

VHB - vírus da Hepatite B

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

VIP - vírus inativado da poliomielite

Vi-PS - vacina injetável de polissacarídeo do antígeno Vi purificado de *S. typhi*

VIS - *vaccine information statement*

2. Resumo

A gravidez corresponde a um período da vida da mulher em que as doenças infecciosas representam uma grave ameaça à sua saúde e do seu filho. A imunização materna através da vacinação permite a prevenção de tais doenças e das suas complicações maternas e fetais, bem como conferir imunidade passiva ao feto nos primeiros meses de vida.

Os principais objetivos do trabalho são rever as recomendações mais recentes disponibilizadas pelo ACIP para cada vacina, os riscos/benefícios associados e perceber ainda as alterações imunológicas associadas à gravidez, como é realizada a vigilância da gestação, qual o papel dos Cuidados de Saúde Primários e quais os motivos que estão na base da fraca cobertura vacinal nesta população.

A metodologia utilizada baseou-se numa pesquisa bibliográfica publicada *online* no PubMed, na pesquisa específica das recomendações do ACIP e no acesso a normas/protocolos de saúde Materno-Infantil da ARS do Centro e da DGS.

O sistema imunitário materno sofre um processo de imunomodulação e a transferência de anticorpos maternos para o feto, que lhe confere imunidade passiva, é maior nas últimas quatro semanas de gestação. A vigilância da gravidez baseia-se num protocolo que deve ser partilhado entre os Cuidados de Saúde Primários e os Cuidados Hospitalares. Segundo o ACIP, as vacinas de bactérias ou vírus inativados, de toxoides e as imunoglobulinas não apresentam riscos para o feto. Já as vacinas de bactérias ou vírus vivos atenuados (LAIV, VASPR, Varicela, Zoster e BCG) apresentam riscos teóricos de infeção fetal, abortamento espontâneo, morte fetal, morte neonatal e malformações congénitas. Deste modo, as primeiras podem ser administradas durante a gravidez e as segundas estão contraindicadas. As vacinas recomendadas a todas as grávidas são a vacina Tdap/Td e a vacina inativada contra o vírus *influenza*. No entanto, dado que os estudos não revelam preocupações em termos de segurança, mesmo para as vacinas

contraindicadas, se a mulher for inadvertidamente vacinada, não existem razões relacionadas com a vacinação para interromper a gravidez.

A cobertura vacinal das mulheres grávidas continua a não ser prática constante dos cuidados de saúde e as principais razões para tal são a falta de incentivo pelos profissionais de saúde que alegam falta de informação e questões de segurança das vacinas. Tendo em conta a estreita relação entre a grávida e os Cuidados de Saúde Primários, estes devem rever o seu estado de imunização, informar adequadamente a grávida acerca dos benefícios e riscos da vacinação e proporcionar todo o apoio que seja necessário, incluindo também o agregado familiar da grávida.

Palavras-chave: gravidez, vigilância, imunização, vacinação, indicações, contraindicações, riscos, benefícios, Cuidados de Saúde Primários.

Abstract

Pregnancy is a time in a woman's life that infectious diseases pose a serious threat to your health and your child's health. Maternal immunization through vaccination allows the prevention of such diseases and their maternal and fetal complications, as well as to provide passive immunity to the fetus in the first months of life.

The main objectives of this study are to review the latest guidelines provided by ACIP for each vaccine, the risks/benefits associated and understand the immunological changes associated with pregnancy, how is performed the surveillance of pregnancy, the role of Primary Health Care and the reasons that underlie the low vaccination coverage in this population.

The methodology used was based on a literature research published online in PubMed, in research of specific ACIP guidelines and in access to standards/protocols of Maternal and Child Health of Center ARS and DGS.

The maternal immune system undergoes a process of immunomodulation and the transfer of maternal antibodies to the fetus, that confers passive immunity, is higher in the last four weeks of pregnancy. Surveillance of pregnancy is based on a protocol that must be shared between the Primary Health Care and the Hospital Care. According to the ACIP, the vaccines of inactivated bacteria or viruses, toxoids and immunoglobulins present no risk to the fetus. Bacterial or viruses live attenuated vaccines (LAIV, MMR, Varicella, Zoster and BCG) present theoretical risk of fetal infection, miscarriage, stillbirth, neonatal death and congenital malformations. Thus, the first can be administered during pregnancy and the latter are contraindicated. The Tdap/Td and the TIV vaccines are recommended for all pregnant women. However, as studies reveal no concerns about safety, even for vaccines contraindicated, if the woman is inadvertently vaccinated there are no reasons related to vaccination to interrupt the pregnancy.

The vaccination coverage of pregnant women is still not a consistent practice of health care and the main reasons for this are the lack of encouragement by health professionals who claim lack of information and safety issues of vaccines. Given the close relationship between the pregnant and Primary Health Care, they should review immunization status of pregnant women, adequately inform about the benefits and risks of vaccination and provide whatever support is necessary, also including the household of pregnant.

Keywords: pregnancy, surveillance, immunization, vaccination, indications, contraindications, risks, benefits, Primary Health Care.

3. Introdução

A mulher grávida constitui um tipo especial de população pois apresenta maior suscetibilidade a determinadas doenças infecciosas. Contudo, apesar de vários estudos descreverem fatores indutores de imunossupressão na gravidez, aspectos médicos e evolutivos apontam para uma modulação e não supressão da imunidade. De notar que essa imunomodulação, resultante da combinação de sinais e respostas originadas do sistema imunitário materno e do sistema imunitário feto-placentário, permite a não rejeição do feto.[1]

Os agentes infecciosos são potencialmente perigosos, tanto para a mãe como para o feto. Os danos que podem provocar no feto resultam não só da transmissão placentária, mas também da resposta materna adversa à infeção. Os principais danos em causa são abortos espontâneos, morte fetal, parto pré-termo (na maior parte dos casos relacionado com corioamnionite) e anomalias congénitas do Sistema Nervoso Central e cardiovasculares.[1] Deste modo, a imunização materna, quer seja passiva ou ativa, permite evitar não só esses efeitos deletérios, mas também conferir imunidade passiva durante os primeiros meses de vida, período no qual a imunidade ativa ainda é débil e existe maior suscetibilidade a infeções devido à imaturidade do sistema imunitário. Este último objetivo da imunização materna tem sido alvo de grande interesse e estudo.[2]

Assim, os principais objetivos da imunização materna são a proteção da grávida contra doenças infecciosas que podem aumentar a sua morbilidade e mortalidade, diminuição das complicações da gravidez e ainda a proteção do feto, recém-nascido (RN) e/ou pequeno lactente através dos anticorpos maternos, durante o período de maior vulnerabilidade do seu sistema imunitário.[3,4]

As vacinas inativadas são, geralmente, consideradas seguras para o feto, enquanto as vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas durante a gravidez, exceto em circunstâncias especiais e quando os benefícios ultrapassam claramente os riscos teóricos.[4]

Apesar dos benefícios anteriormente referidos, a adesão à vacinação mantém-se consistentemente baixa. Em cerca de 670 mil gravidezes identificadas na *Vaccine Safety Datalink* (VSD) nos anos de 2002-2009, apenas se registaram cerca de 141 mil vacinações, em termos gerais.[5]

Assim, o principal objetivo deste trabalho consiste em rever as recomendações e orientações clínicas mais recentes acerca da vacinação durante a gravidez, particularmente as recomendações do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) do *Center of Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos da América. Também se pretende entender as alterações imunológicas da gravidez e que interferem direta ou indiretamente com a vacinação durante este período, perceber quais os riscos e benefícios, esclarecer o papel dos Cuidados de Saúde Primários nesta temática e no cumprimento do Protocolo de Vigilância Perinatal Integrado e ainda rever quais os motivos que estão na base da fraca adesão à vacinação neste período, de modo que possam ser criadas medidas que alterem o atual panorama. Ainda no âmbito do papel do Médico de Família, pretende-se caracterizar a família grávida e o plano de cuidados a ela associados e que podem interferir na adesão à vacinação por parte da grávida.

4. Metodologia

Esta revisão apoia-se em artigos selecionados através de pesquisa no sítio da Internet da PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: *pregnancy, immunization, vaccination, risks, benefits e primary health care*. O método de seleção dos artigos incluiu, numa primeira fase, a língua Portuguesa ou Inglesa, a data da publicação (2000-2014) e a leitura do resumo, de modo a identificar os artigos com interesse e que realmente abordavam o tema em questão. Numa segunda fase, procedeu-se à leitura integral dos artigos selecionados e agrupamento dos assuntos discutidos em vários subtemas. A seleção inclui artigos originais, artigos de revisão e editoriais. Além disso, ainda na base PubMed, procedeu-se à pesquisa cruzada de artigos relacionados e à pesquisa específica das recomendações do ACIP do CDC acerca da vacinação na gravidez.

Recorreu-se também a normas/protocolos de Saúde Materno-Infantil disponíveis *online* no sítio da Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro, bem como às normas de orientação clínica disponíveis no sítio da Direção-Geral da Saúde (DGS).

5. Sistema Imunológico na Gravidez

A gravidez implica inúmeras adaptações fisiológicas na mulher, nomeadamente do Sistema Imunitário, as quais assumem particular importância nesta revisão.

Durante a gravidez existe interação entre uma resposta imune imatura do feto e a resposta combinada de fatores imunológicos maternos e fetais na interface materno-fetal. Esta interação permite que o feto cresça e se desenvolva num ambiente estéril e isolado.[6]

Ao contrário do que se acreditava antigamente, a gravidez não constitui um estado de imunossupressão mas sim de imunomodulação através da ação da progesterona, dos estrogénios e da interface materno-fetal. Ocorre alteração da contagem, fenótipo e função das células imunitárias com predomínio das células da imunidade inata e supressão relativa da ação dos linfócitos T. No entanto, a função dos linfócitos B e produção de anticorpos não se altera,[7] o que desperta grande interesse na utilização das vacinas durante a gravidez.

A transmissão da imunidade ao feto deve-se à transferência de imunoglobulinas maternas de classe G (IgG) para o feto através da placenta, dado que a imunoglobulina de classe M (IgM) tem elevado peso molecular e não atravessa a placenta. Frequentemente, as concentrações de IgG no feto são maiores do que na mãe. [2,8] Essa transferência é afetada por diversos fatores, nomeadamente pelos níveis de IgG maternos, subclasse de IgG (maior para a subclasse 1 e menor para a 2) e idade gestacional, sendo que a transmissão de imunoglobulinas se inicia a partir das 13 semanas de gestação mas é maior nas últimas 4 semanas. [2,9] É com base nesses aspetos que se protocola, em termos gerais, um período ideal para a imunização materna entre as 30 e as 32 semanas, de modo a evitar as preocupações relacionadas com a vacinação no primeiro trimestre e, ao mesmo tempo, permitir que haja tempo suficiente para a formação de anticorpos maternos antes da transmissão placentar máxima ocorrer. [10] Especificamente em relação à vacina contra Tétano-Difteria-*Pertussis* (Tdap), as recomendações do ACIP indicam que o período ideal para a administração da vacina seja entre

as 27 e as 36 semanas de gestação.[11] Tavares M et al[12] considera apenas a vacinação contra Tétano-Difteria (Td) 6 semanas antes do parto, a fim de conferir proteção contra o tétano neonatal. Outro fator que pode afetar negativamente o transporte de anticorpos através da placenta é a coexistência de infecções maternas, nomeadamente a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e a malária.[10]

É importante esclarecer que existem dois tipos de imunização, dependendo das características do agente usado: ativa e passiva. A primeira baseia-se na administração de antígenos com consequente produção de anticorpos, enquanto a segunda se caracteriza na administração de anticorpos extraídos do soro humano ou animal.[4] Assim, destacam-se vários tipos de agentes imunológicos: agente vivo atenuado, agente inativado, antígeno recombinante, imunoglobulinas e toxoides. [12]

6. Vigilância da Gravidez

Todas as grávidas devem seguir o circuito assistencial da vigilância da gravidez preconizado pelo Serviço Nacional de Saúde que deve ser partilhado entre os Cuidados de Saúde Primários e os Hospitais/Maternidades de Apoio Perinatal (HAP) e de Apoio Perinatal Diferenciado (HAPD), através de Consultas de Referência. [13]

O protocolo de vigilância perinatal intergrado disponibilizado pela ARS do Centro baseia-se essencialmente num calendário de consultas, em exames analíticos e em ecografias fetais. Recomenda-se a realização da consulta pré-concepcional numa gravidez sem risco a nível dos Cuidados de Saúde Primários, junto do Médico de Família. No caso de ser uma gravidez de risco, deve haver referenciação para HAP e HAPD. Para a gravidez de baixo risco, preconiza-se a realização da primeira consulta antes das 11 semanas, depois às 11-13 semanas, 20-22 semanas, 30-32 semanas e às 40 semanas.[13]

A primeira consulta é realizada pelo Médico de Família e tem como objetivos a realização de uma história clínica completa e o pedido de exames complementares que pretendem avaliar o estado geral da grávida e, mais especificamente, o seu estado de imunização. Essa avaliação inclui uma citologia cervical (conforme as recomendações do Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas de 2007-2010 para as mulheres não grávidas), a tipagem ABO e fator Rh, teste de Coombs indireto, hemograma completo, glicémia em jejum, serologias do 1º Trimestre (Tabela 1) e uma urocultura com eventual teste de sensibilidade aos antibióticos. Importa ainda avaliar o risco da gravidez e, caso haja dúvidas na idade gestacional, pedir ecografia.[13,14]

Nesta primeira consulta, que deve ocorrer preferencialmente ainda na pré-conceção, o Médico de Família deve prescrever um suplemento diário de iodo sob a forma de iodeto de potássico, na dose de 150-200 mg/dia, desde o período pré-concepcional, durante toda a gravidez e enquanto durar o aleitamento materno exclusivo. É importante não esquecer que nas mulheres

a amamentar com indicação clínica para receberem suplementos vitamínicos (por exemplo, por gestação múltipla), a dose prescrita deve ser ajustada, uma vez que esses suplementos contêm também iodo. Esta prescrição pode estar contraindicada em mulheres com patologia tiroideia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) aconselha uma dose diária recomendada de iodo de 250 mg/dia nas grávidas e nas mulheres a amamentar e de 150 mg/dia nas mulheres no período pré-concepcional.[15] Além disso, deve-se recomendar a suplementação com ácido fólico, a iniciar pelo menos dois meses antes da data de interrupção do método contraceptivo.[16]

A consulta das 11-13 semanas é marcada previamente pelo Médico de Família e é da competência do Médico de Referência num HAP/HAPD. Baseia-se na avaliação clínica da grávida, na ecografia e na realização do rastreio bioquímico.[13]

Às 20-22 semanas, o Médico de Referência do HAP/HAPD deve realizar uma avaliação clínica da grávida e ecografia para estudo morfológico. É também oportuno pedir a serologia da rubéola (IgG e IgM) nas grávidas não imunes na primeira avaliação (Tabela 1).[13,14]

Na consulta das 24 semanas, realizada pelo médico de família, os exames laboratoriais a pedir são o hemograma completo, a Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) com 75 gramas de glicose em 300 cc de água, seguida de determinação de glicémia às 0, à 1 e às 2 horas, urocultura, teste de Coombs indireto e serologia da toxoplasmose nas grávidas não imunes na primeira avaliação (Tabela 1).[13,14]

A consulta das 28-32 semanas é da competência do Médico de Referência e consiste na avaliação clínica e na realização da ecografia de avaliação do crescimento (30-32 semanas).[13]

Às 32 semanas, o Médico de Família deve pedir um hemograma completo e as serologias do 3º Trimestre (Tabela 1). Entre as 35-37 semanas, deve ser realizada a colheita do terço externo da vagina e ano-retal para pesquisa de *Streptococcus* β hemolítico do grupo B, quer pelo Médico de Referência, quer pelo Médico de Família.[13,14]

A consulta das 40 semanas é realizada pelo Médico de Referência e tem como objetivos a avaliação clínica da grávida e a programação do trabalho de parto.[13]

Assim, os Cuidados de Saúde Primários, em cooperação contínua com os Cuidados Hospitalares, assumem um importante papel na adequada vigilância da gravidez e, como tal, têm também um papel importante na informação acerca do tema em debate.

Tabela 1 – Serologias realizadas durante a gravidez. Adaptada de Norma da DGS.[14]

1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
<p><13 semanas</p> <p>1. Toxoplasmose - IgG e IgM (se desconhecido ou não imune em consulta pré-concepcional)</p> <p>2. Rubéola - IgG+IgM (se desconhecido ou não imune em consulta pré-concepcional)</p> <p>3. Sífilis – VDRL²</p> <p>4. Ac VIH 1 e 2</p> <p>5. AgHBs³</p>	<p>18-20 semanas</p> <p>1. Rubéola – IgG e IgM (nas mulheres não imunes)</p>	<p>32-34 semanas</p> <p>1. Sífilis – VDRL</p> <p>2. Toxoplasmose - IgG e IgM (nas mulheres não imunes)</p> <p>3. Ac VIH 1 e 2</p> <p>4. AgHBs (grávidas não vacinadas e cujo rastreio foi negativo no 1º Trimestre)</p>
	<p>24-28 semanas</p> <p>2. Toxoplasmose - IgG e IgM (nas mulheres não imunes)</p>	

² Venereal Disease Research Laboratory

³ Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

7. Recomendações da Vacinação na Gravidez

7.1. Recomendações Gerais

Segundo o ACIP, não existe evidência de riscos para o feto de mulheres imunizadas com vacinas inativadas de vírus ou bactérias ou com toxoides. Os riscos que as vacinas vivas possam provocar num feto em desenvolvimento são teóricos, portanto, as vacinas vivas, de vírus atenuado e de bactérias vivas são, geralmente, contraindicadas durante a gravidez. Os benefícios da imunização materna ultrapassam, normalmente, os riscos potenciais quando a probabilidade de exposição à doença é alta, quando a infecção representa doença grave na mãe ou no feto ou quando é pouco provável que a vacina provoque danos. A imunização passiva das mulheres grávidas com preparações de imunoglobulina não está relacionada com qualquer risco para o feto.[17]

Em relação à amamentação, tanto as vacinas inativas como as de vírus vivo não constituem qualquer risco para as mulheres ou seus filhos. Foi demonstrado que a maioria dos vírus vivos não é excretada no leite materno. Além disso, existem dados que revelam que a amamentação pode melhorar a resposta a determinados antígenos e que a transferência passiva de anticorpos através do leite materno não deve afetar a eficácia das vacinas de vírus vivo na criança.[17]

7.2. Em Portugal

De acordo com o Plano Nacional de Vacinação (PNV) de 2012, a vacinação durante a gravidez pode ter indicação nas seguintes situações: risco elevado de infecção, doença com risco significativo para a mãe e/ou para o feto e risco aceitável de reações adversas. Se estas condições não estiverem todas presentes, a administração de qualquer vacina à grávida deve ser adiada para o período pós-parto. Caso haja indicação para vacinar a grávida, o segundo e terceiro trimestres são o período ideal para tal e as recomendações gerais estão enumeradas na

tabela 2. Além disso, recomenda-se que as puérperas que estão a amamentar e que não têm o PNV atualizado devem fazê-lo. [18]

Tabela 2 – Vacinas do PNV durante a gravidez. Adaptada de Norma da DGS[18].

Vacina	Recomendação
Td ⁴ VHB ⁵	Considerar administração, se indicada
VIP ⁶ MenC ⁷	Considerar administração, apenas em situação de elevado risco
VASPR ⁸ BCG ⁹	Contraindicadas

A prevenção do tétano neonatal e do puerpério deve estar assegurada muito antes da gravidez, sendo que cada mulher deve ter, pelo menos, 5 doses de toxoide tetânico antes de engravidar. Caso a mulher não tenha sido vacinada na infância/adolescência, deve ser vacinada com um mínimo de 5 doses de toxoide tetânico durante a idade fértil.[18]

Durante a gravidez, a decisão de vacinar contra o tétano (e difteria) deve basear-se no número total de doses de toxoide tetânico recebidas durante toda a vida e no tempo decorrido desde a última dose. Assim, quando a mulher tem história vacinal desconhecida, zero, uma ou duas doses de toxoide tetânico, a primeira dose deve ser administrada no primeiro contacto durante a gravidez, a segunda dose, pelo menos, 4 semanas após a primeira (preferencialmente até 2 semanas antes do parto) e a terceira dose, 6 a 12 meses após a segunda. Além disso, as mulheres com história vacinal desconhecida ou zero doses de toxoide tetânico devem receber

⁴ Tétano-Difteria

⁵ Vírus da Hepatite B

⁶ Virus inativado da poliomielite

⁷ Meningococo do serogrupo C

⁸ Vacina trivalente contra Sarampo-Parotidite-Rubéola

⁹ Bacilo de *Calmette-Guerin*

um primeiro reforço 1 ano após a terceira dose e um segundo reforço 1 ano após a quarta. Se a mulher tiver 3 doses da vacina, então recomenda-se apenas 1 dose, mas se a última dose administrada ocorreu há 10 ou mais anos e durante o primeiro ano de vida, a grávida deve receber 2 doses, com um intervalo de um mês, e uma dose adicional, pelo menos, 1 ano após a última dose administrada durante a gravidez. Caso a grávida tenha já recebido 4 ou mais doses, se a última dose foi administrada há 10 ou mais anos, a grávida deve receber 1 dose da vacina; se a última dose foi administrada há menos de 10 anos, não necessita de qualquer reforço. Após o parto, a mulher que não estiver corretamente vacinada contra o tétano deve ser vacinada de imediato.[18]

Em relação à VASPR, a vacina está contraindicada durante a gravidez, mas não implica que haja um teste de gravidez negativo para vacinar a mulher. Se esta vacina for dada inadvertidamente na gravidez ou nos 3 meses antes de engravidar, é importante informar acerca do risco teórico de malformações no feto e fazer uma vigilância mais apertada da gravidez, mas não implica interrupção da mesma. Caso ocorra a vacinação inadvertida, deve ser declarado ao médico assistente, ao responsável pela vacinação e ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (INFARMED). Após o parto, as mulheres não imunizadas ou com estado imunitário desconhecido devem receber uma dose de VASPR, de modo a não perder oportunidades de vacinação.[18]

Além das vacinas incluídas no PNV de 2012, é recomendada a todas as grávidas, com tempo de gestação superior a 12 semanas de gestação e durante a época gripal (outono/inverno, preferencialmente antes de dezembro), a vacina trivalente contra a gripe.[19]

Outra vacinação indispensável é a responsável pela profilaxia da isoimunização Rh. O que acontece é que a partir das 6 semanas de gestação, caso o feto apresente o tipo de sangue Rh positivo e a mãe seja Rh negativo, ocorre a produção de anticorpos anti-D na grávida, ocorrendo assim a sensibilização. Consequentemente, numa próxima gestação, caso não seja

efetuada vacinação anti-D, o feto poderá sofrer de Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), sendo que esta incompatibilidade Rh entre mãe e feto é responsável por 95% desta doença (os restantes 5% acontecem devido à presença de anticorpos irregulares). Em Portugal, tal como verificado a nível mundial, cerca de 15% das grávidas são fator Rh negativas. Quando não se faz a profilaxia, 2% das grávidas vão sensibilizar antes do parto e 16% durante o parto.[20] O que provoca a sensibilização materna é, na maior parte das vezes, a passagem de eritrócitos fetais para o sangue materno por hemorragia transplacentária, cujo volume vai aumentando ao longo da gestação. [21]

A profilaxia por rotina da isoimunização Rh deverá ser implementada por excelência nos Cuidados de Saúde Primários.[21] De acordo com a DGS, na circular normativa nº 2/DSMIA, de 15/01/2007[20], a Ig anti-D, na dose de 300 µg, deve ser disponibilizada a todas as grávidas Rh negativo não sensibilizadas, às 28 semanas de gestação. A administração da Ig anti-D deve ter um registo datado no Boletim de Saúde da Grávida e implica prévio consentimento livre e esclarecido por parte da grávida, consentimento esse que contém informações acerca do eventual risco associados aos hemoderivados e a possibilidade de não administração se o pai for Rh negativo. Após a administração de Ig anti-D, o teste de Coombs indireto é sempre positivo, pelo que é desnecessário realizá-lo futuramente. Caso ocorra uma situação em que a Ig anti-D é administrada antes das 28 semanas (amniocentese, metrorragias), deve-se repetir a administração 12 semanas após a primeira. A DGS indica outras situações para a profilaxia em mulheres Rh negativo: pós-parto com RN Rh positivo, antes das 72 horas, interrupção médica da gravidez por métodos médicos ou cirúrgicos, aborto espontâneo com necessidade de curetagem uterina, após as 6 semanas de gestação, gravidez ectópica ou molar, ameaça de aborto com metrorragia após as 12 semanas, hemorragias da segunda metade da gravidez, técnicas invasivas fetais (amniocentese, cordocentese, biópsia das vilosidades

coriônicas, inserção de drenos, redução embrionária), cirurgia/trauma abdominal e morte fetal.[20]

O circuito de distribuição e administração da Ig anti-D inclui, na consulta das 22 semanas, o pedido de consentimento informado, requisição da Ig à farmácia do Centro de Saúde ou do Agrupamento de Centros de Saúde (ACES) e pedido do teste de Coombs indireto para ser efetuado às 24-26 semanas. Na consulta às 28 semanas, procede-se à administração da Ig anti-D, caso o teste de Coombs seja negativo e procede-se ao registo datado da administração no Boletim de Saúde da Grávida. [20]

Numa revisão de artigos publicada em 2009[21], com o objetivo de rever a evidência disponível sobre a efetividade e riscos da administração por rotina da Ig anti-D durante a gravidez, concluiu-se que essa administração, em grávidas Rh negativo, sem anticorpos IgG anti-D e sendo o pai Rh positivo ou desconhecido, é efetiva na prevenção da isoimunização Rh. Pode ser administrada uma dose de 1500 UI (300 µg) às 28 semanas ou duas doses de 500 UI (às 28 e 34 semanas). Em Portugal, só está disponível a dose de 1500 UI. Os fatores que decidem se a administração é realizada apenas nas primigestas ou em todas as grávidas em risco são a disponibilidade e o custo da Ig anti-D, e não a sua efetividade. Relativamente aos riscos, não foram encontrados relatos de anemia ou hemólise clínica no RN nem de transmissão de doenças infecciosas conhecidas (após a introdução dos atuais procedimentos na extração da Ig anti-D pura). No entanto, existe potencial risco de transmissão de vírus, para os quais não existem processos de rastreio disponíveis e, portanto, são necessários novos estudos que avaliem o impacto desta medida na mortalidade e morbidade do feto e RN.

7.3 Internacionais

7.3.1. *Influenza*

A maior parte das pessoas infetada pelo vírus *influenza* recupera sem qualquer sequela, no entanto, as mulheres grávidas e as crianças com menos de 6 meses apresentam maior risco de doença grave e hospitalizações associadas à infecção pelo vírus *influenza* do que a população geral saudável. A vacinação contra o vírus tem demonstrado reduzir o risco de doença, tanto na mãe como no feto.[22]

Nos Estados Unidos, durante a época gripal de 2011-12, a cobertura vacinal em mulheres grávidas foi de 47% (antes, durante e após a gravidez). Na época de 2012-13, essa cobertura chegou aos 50,5% (antes ou durante a gravidez). Estas estimativas não se podem comparar devido a alterações na definição do estado de vacinação para esta última temporada.[23]

Segundo o ACIP, a vacina trivalente inativada do vírus *influenza* (TIV) é recomendada, por rotina, a todas as mulheres grávidas ou que irão engravidar durante a época gripal, em qualquer trimestre da gravidez. Sabe-se que são o segundo e terceiro trimestres que se associam a maior risco de hospitalização associado à infecção. Apesar disso, dado que a administração da vacina antes da época gripal é perigosa e que é impossível prever exatamente o início da época, a vacinação é recomendada apenas na época gripal para qualquer idade gestacional.[17] A vacina do vírus *influenza* atenuado (LAIV) não deve ser administrada em mulheres grávidas. [22]

Nos Estados Unidos, a TIV é administrada em grávidas desde 1964 e, até 2004, esta vacina apenas era recomendada para grávidas do segundo ou terceiro trimestres. Desde 2004, o ACIP e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomendaram a TIV para todas as grávidas durante a época gripal, independentemente da idade gestacional.

Em abril de 2009, surgiu uma nova estirpe do vírus *influenza* A (estirpe H1N1) que resultou numa pandemia. Esta nova estirpe resultou em maior taxa de hospitalização de mulheres grávidas em relação à população geral e estas foram identificadas como grupo de alto risco para as complicações do H1N1, sendo que foi considerado um grupo prioritário para a vacinação.[24]

Moro PL et al[24] avaliou a segurança das diferentes vacinas contra o vírus *influenza* em mulheres grávidas através dos eventos adversos registados no VAERS (de 1990-2009 para a TIV e de 2009-2010 para a monovalente do H1N1) e em alguns dos inúmeros estudos acerca do tema. Em relação à revisão dos eventos adversos após vacinação da grávida com a TIV, não foram observados padrões incomuns de complicações maternas ou fetais, quer específicas da gravidez (abortamento espontâneo, morte fetal), quer não específicas (febre, dor no local da injeção). O mesmo se verificou com os eventos adversos registados para a vacinação com a vacina inativa monovalente contra o H1N1 e, neste caso, é de notar que 54% das mulheres foram vacinadas no primeiro trimestre da gravidez. Embora a LAIV seja contraindicada nas mulheres grávidas, a exposição inadvertida à vacina já ocorreu e os eventos adversos identificados ocorrem a taxas semelhantes às que acontecem nas grávidas não vacinadas. É importante referir que os estudos analisados incluíram uma pequena proporção de grávidas vacinadas no primeiro trimestre.[24]

Para estimar os efeitos no feto da vacinação com TIV no primeiro trimestre da gravidez, Sheffield et al[25], num coorte retrospectivo, compararam os eventos adversos das grávidas do primeiro trimestre (primeiras 13 semanas de gestação) que receberam a vacina com as que não foram vacinadas nesse período. Os resultados mostraram não haver risco aumentado de malformações fetais *major* associadas à vacinação neste trimestre. Além disso, mostrou-se que a vacinação em qualquer idade gestacional está associada a diminuição da taxa de morte fetal,

de morte no período neonatal e de parto prematuro, benefícios associados, provavelmente, à diminuição da taxa de infecção materna.

A *Food and Drug Administration* (FDA) continua a classificar a TIV como categoria B na gravidez, isto é, os estudos reprodutivos em animais não mostraram qualquer risco fetal, mas não existem estudos controlados nas mulheres grávidas.[25]

7.3.2. Tétano-Difteria-Pertussis

Nos Estados Unidos, a incidência dos surtos de tosse convulsa têm aumentado ao longo dos últimos anos, sendo que as crianças têm sido o grupo mais afetado pela infecção. Assim, em outubro de 2011, o ACIP recomendou que todas as grávidas fossem vacinadas com uma dose da vacina Tdap (toxóide de tétano, toxóide de difteria e *pertussis* acelular). Este procedimento permite que as crianças estejam protegidas contra a Tosse Convulsa até poderem ser vacinadas (2 meses de idade), uma vez que os anticorpos produzidos pela grávida passam através da placenta, e que a grávida não seja infetada ou transmita a infecção ao feto. No entanto, estas recomendações não abrangiam as grávidas que já tinham sido vacinadas com a Tdap.[26]

Os resultados de um estudo que teve como objetivo a medição da concentração de anticorpos maternos anti-*pertussis* em grávidas vacinadas antes da gestação (até 2 anos antes), revelou que essa concentração diminui rapidamente durante o ano seguinte à vacinação e não é suficiente para conferir imunidade passiva ao feto na próxima gestação, o que implica reimunização em todas as gestações. Além disso, demonstrou-se que, mesmo em mulheres vacinadas durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, os anticorpos diminuem rapidamente, pelo que a vacinação deve ser realizada nos últimos estádios de gravidez.[27]

Portanto, em outubro de 2012, o ACIP recomendou a administração de uma dose da vacina Tdap a todas as grávidas, independentemente da história prévia de imunização, de modo a otimizar as estratégias de prevenção da mortalidade e morbidade infantil. O período ideal

para vacinar a grávida é entre as 27 e as 36 semanas, período no qual existe maior transferência de anticorpos maternos para o feto. Para as mulheres que não foram previamente vacinadas com a Tdap e que durante a gravidez não sejam vacinadas, a vacina deve ser administrada imediatamente após o parto.[11] A vacina pode ser administrada em qualquer altura da gravidez, mas o terceiro trimestre caracteriza-se por maior concentração de anticorpos maternos para serem transferidos para o feto.[27]

Existem ainda situações especiais a ter em conta na vacinação durante a gravidez, nomeadamente no tratamento de feridas, em que se for necessário um reforço de Td, a grávida deve receber uma dose de Tdap. As grávidas que nunca foram vacinadas contra o tétano devem receber 3 doses da vacina anti-Td (às 0, 4 semanas e aos 6 a 12 meses). Uma dessas doses deve ser substituída por uma dose de Tdap, entre as 27 e as 36 semanas. Se a grávida recebeu a última dose de Td há mais de 10 anos, deve ser administrada uma dose de Tdap no período referido anteriormente.[11]

Em termos de segurança, o ACIP concluiu que os dados existentes não apontam para maior frequência ou padrões raros de eventos adversos na grávida após a administração da vacina Tdap e as reações adversas mais graves foram poucas e possivelmente não relacionadas com a vacina.[11] Munoz FM et al[28] avaliaram a segurança e imunogenicidade da vacina Tdap durante a gravidez, sendo que os resultados apoiaram as conclusões do ACIP e ainda se demonstrou que as concentrações de anticorpos anti-*pertussis* permanecem elevadas nas crianças até aos 2 meses de idade e não há alteração significativa da resposta imune ativa da criança à vacina. No entanto, existe risco teórico de reações locais severas, nomeadamente reações de hipersensibilidade que estão associadas a vacinas que contêm toxoide de tétano e/ou toxoide de difteria e/ou antígenos de *Bordetella pertussis*. Relativamente à vacina de toxoide tetânico isolado, os estudos que existem acerca do seu uso na gravidez não revelam eventos

adversos clinicamente significativos. Não existem dados acerca da segurança da vacina anti-Td.[11]

7.3.3. Sarampo-Parotidite-Rubéola

O sarampo, a parotidite e a rubéola são doenças virais agudas que podem causar doença e complicações graves para o feto (Tabela 3), mas que são eficazmente evitadas com a vacinação.[29]

O sarampo é uma doença com possibilidade de eliminação dada a sua transmissão exclusivamente interhumana e a existência de uma vacina eficaz e segura. O continente americano eliminou o sarampo em 2002, mas esta doença ainda é endémica em vários países asiáticos e africanos, nos quais se incluem países com relação estreita com Portugal (por exemplo, Angola e Guiné-Bissau). Assim, na Europa, a OMS, em 1998, definiu o ano de 2007 como meta para eliminação do sarampo, em 2005 essa meta foi alterada para 2010 e foi emitido o Programa Europeu de Eliminação do Sarampo e Rubéola e Prevenção da Rubéola Congénita. Contudo, a situação epidemiológica agravou-se com surtos nos países europeus, sendo que a maioria das pessoas doentes não estava vacinada. Em 2010, uma nova estratégia foi aprovada pelos países membros da Região Europeia da OMS com uma nova meta de eliminação do sarampo e da rubéola até 2015.[30]

Segundo as recomendações do ACIP, a VASPR e os seus componentes isolados não devem ser administrados durante a gravidez. “Dado que o risco para o feto devido à administração destas vacinas de vírus vivo não pode ser excluído por razões teóricas, as mulheres devem ser aconselhadas a evitar engravidar nos 28 dias após a vacinação com vacina contra o sarampo ou parotidite ou com VASPR ou com outras vacinas que contenham rubéola”. [31] Antes de vacinar uma mulher em idade fértil, deve-se questionar se está grávida ou se pretende engravidar nas próximas 4 semanas e após vacinar a mulher deve-se aconselhá-

la a não engravidar nas 4 semanas seguintes. Apesar disso, não é recomendado realizar um teste de gravidez a todas as mulheres antes de serem vacinadas. Se a grávida for inadvertidamente vacinada, importa explicar os riscos teóricos para o feto, mas não deve ser considerada uma razão para terminar a gravidez. Além disso, as mulheres suscetíveis à infecção pelo vírus da rubéola que não estão vacinadas porque estão ou podem estar grávidas devem ser aconselhadas acerca do potencial risco de Síndrome da Rubéola Congénita (SRC) e da importância de se vacinarem o mais rápido possível no período pós-parto.[17]

O estudo de Bar-Oz B et al[32] teve como objetivo avaliar se a exposição à vacina contra a rubéola pode causar SRC e comparar as taxas de malformações congénitas e atrasos de desenvolvimento em filhos de 94 grávidas que receberam a vacina 3 meses antes ou após a concepção com as taxas de mulheres que não receberam a vacina. Este primeiro estudo controlado prospetivo da vacina da rubéola demonstrou que esta não parece causar SRC, uma vez que não se registaram casos de SRC, nem aumentar o risco de malformações congénitas e de atrasos de desenvolvimento. Apesar de haver limitações em relação às malformações, o estudo tem poder suficiente para negar o risco de SRC após vacinação durante a gravidez. Outro estudo mais recente[33], apoia as mesmas conclusões e refere ainda que mesmo que não se possa dizer que a vacina da rubéola pode ser administrada durante a gravidez sem problemas de segurança, se esta for dada inadvertidamente, a grávida ou o profissional de saúde não devem ficar preocupados com o risco de SRC e não há razão para interromper a gravidez.

Em relação à amamentação, o vírus da rubéola pode ser excretado no leite materno, mas não causa habitualmente infecção na criança e se esta ocorrer é bem tolerada, pois o vírus é atenuado.[17]

Tabela 3 – Consequências fetais da infecção materna pelo vírus do sarampo, parotidite e rubéola.[29]

Doença Materna	Consequências fetais
Sarampo	Abortamento espontâneo, parto prematuro, baixo peso à nascença
Parotidite (1º Trimestre)	Abortamento espontâneo, morte fetal
Rubéola	Abortamento espontâneo, nados-mortos, SRC ¹⁰

7.3.4. Varicela

A varicela é uma doença altamente contagiosa causada pelo vírus varicela zoster (VZV). A infecção despoleta uma doença sistémica que resulta, normalmente, em imunidade para toda a vida, pelo que raramente ocorre doença após reexposição. A infecção intrauterina durante a gravidez pode estar associada a Síndrome da Varicela Congénita (SVC)¹¹, a varicela neonatal ou a Herpes Zoster na infância.[34]

O SVC pode ocorrer em RNs de mulheres infetadas com o vírus durante a gravidez. Esse risco é de cerca de 0,4% quando a infecção pelo VZV ocorre no período desde a concepção até às 12 semanas de gestação e de 2% no período entre as 13 e as 20 semanas.[35]

As recomendações do ACIP indicam que as grávidas não devem ser vacinadas, pois os efeitos da vacina do vírus da varicela no feto não são conhecidos. As mulheres que pretendem engravidar devem evitá-lo durante um mês após a administração da vacina, sendo que as mulheres que forem vacinadas inadvertidamente durante a gravidez devem ser informadas e aconselhadas acerca dos potenciais riscos para o feto. Dado que a vacina é constituída por vírus

¹⁰ SRC: caracteriza-se por um conjunto de defeitos congénitos que incluem cataratas, perda de audição, atraso mental e defeitos cardíacos; maior risco nas primeiras 12 semanas de gestação.[29]

¹¹ SVC: caracteriza-se por cicatrizes num dermatomo e/ou hipoplasia de uma extremidade, bem como baixo peso à nascença, microcefalia, atrofia muscular localizada, alterações neurológicas e oftalmológicas.[34]

vivo atenuado, a sua virulência é menor, portanto, se houver risco para o feto, este deve ser ainda menor que a infecção com VZV da grávida.[34]

Tendo em conta que a grávida constitui um grupo de risco para doença severa e suas complicações, a prevenção secundária através da administração da Ig de VZV deve ser fortemente recomendada nas mulheres grávidas sem evidência de imunidade e que foram expostas ao vírus. Este procedimento tem como indicação primária prevenir as complicações da doença na grávida, não parecendo prevenir a virémia, a infecção fetal, o SVC ou a varicela neonatal. Os RNs das puérperas com sinais e sintomas de varicela entre 5 dias antes e 2 dias depois do parto também devem receber a Ig do VZV. Todos os doentes que receberem a Ig para prevenir a doença devem receber posteriormente (após 5 meses) a vacina, se esta não estiver contraindicada.[34]

Com o objetivo de avaliar se a exposição à vacina da varicela pode estar associada ao SVC ou a maior risco de outros defeitos congénitos, em mulheres que foram inadvertidamente vacinadas 3 meses antes da concepção ou durante a gravidez, a Merck, em colaboração com o CDC, criou um Registo de Gravidez para a vacina Varivax[®]. Os registos de 10 anos (de 1995 a 2005) identificaram 131 crianças filhas de grávidas seronegativas para VZV vacinadas no período de maior risco (primeiro e segundo semestre) e não se encontraram casos de SVC ou defeitos congénitos compatíveis com SVC. De notar que a maior parte das exposições ocorreram no mês anterior ou posterior à última menstruação, ainda antes da concepção ou quando a mulher não sabia da gravidez. Além disso, a prevalência dos três principais defeitos congénitos detetados (polidactilia, hipospadia e variante da tetralogia de Fallot) foi semelhante à prevalência na população geral dos Estados Unidos. Apesar disso, este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o reduzido número de mulheres seronegativas para VZV, o facto de serem notificações voluntárias, a deteção incompleta dos defeitos congénitos e o facto de a maioria dos estados serológicos ser desconhecido. Assim, apesar dos dados não serem

suficientes para determinar risco muito baixo de SVC após exposição à vacina, estes não encontram uma relação entre o SVC ou outros defeitos congénitos e a vacinação contra a varicela durante a gravidez. [35]

7.3.5. Zoster

O VZV permanece latente nos gânglios nervosos sensoriais e pode reativar passado décadas (principalmente em idosos e doentes imunodeprimidos) causando herpes zoster, isto é, um *rash* vesicular doloroso que surge na zona de distribuição de um dermatomo.[34,36]

A vacina contra o herpes zoster é constituída pela mesma cadeia do vírus de VZV da vacina da varicela, mas a sua potência mínima é muito maior. Segundo as indicações do ACIP, a administração da vacina do Zoster não é recomendada em grávidas, uma vez que os efeitos desta vacina de vírus vivo atenuado, baseado no VZV, são desconhecidos no feto. Após a administração da vacina, as mulheres devem evitar engravidar durante 4 semanas. Se a grávida for vacinada ou se uma mulher engravidar dentro de 1 mês após a vacinação, deve-se informá-la acerca dos potenciais riscos para o feto. O facto de haver uma grávida no agregado familiar não é contraindicação para vacinação de outro elemento do agregado.[36]

7.3.6. Tuberculose

A tuberculose é uma doença contagiosa provocada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que pode envolver vários órgãos, mas mais frequentemente envolve o pulmão. A vacina contra a tuberculose é o BCG (bacilo de *Calmette-Guerin*), vacina de agente bacteriano vivo atenuado (*Mycobacterium bovis*), que é usada em muitos países com alta prevalência de tuberculose para prevenir a tuberculose miliar e a meningite tuberculosa. O ACIP e o ACET (*Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis*) indicam que a vacina BCG não deve ser administrada durante a gravidez, apesar de não terem sido ainda detetados quaisquer eventos

adversos no feto de grávidas vacinadas. “Mais estudos são necessários para provar a sua segurança na gravidez”.[37]

7.3.7. Hepatite A

As recomendações do ACIP indicam que, tal como a vacina da Hepatite B, se a grávida apresentar uma condição de alto risco ou outra indicação, a vacina da Hepatite A, vacina de vírus inativado, é recomendada.[38]

Moro P et al[39] analisaram os efeitos adversos reportados no *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) em mulheres grávidas após a administração da vacina da Hepatite A ou da vacina combinada da Hepatite A e B, desde 1996 a 2013. Os resultados demonstraram que não existe nenhum padrão de efeitos adversos nas grávidas ou nos seus filhos após a administração desta vacina.

7.3.8. Hepatite B

A vacinação contra a Hepatite B é a forma mais eficaz de prevenção da doença e das suas complicações da infeção crónica, nomeadamente cirrose, carcinoma hepático e insuficiência hepática. Embora a infeção crónica desta doença se desenvolva mais frequentemente em crianças e jovens, a sua prevalência e infeção aguda são mais frequentes em adultos.[40]

A estratégia de eliminação da transmissão do VHB inclui a vacinação universal dos RNs ao nascimento, a prevenção da infeção perinatal através da pesquisa do antígeno de superfície do VHB (AgHBs) a todas as grávidas, vacinação das crianças e adolescentes não vacinadas e vacinação de adultos com risco de infeção previamente não vacinados. Este último parâmetro tem-se mostrado o menos efetivo, com fraca adesão da população adulta à vacinação. Uma estratégia que aumentará certamente essa adesão implica oferecer a vacina a todos os adultos

como parte de uma rotina em locais em que grande parte dos adultos tem elevado risco de infecção por VHB.[40]

A infecção por VHB na grávida pode resultar em doença severa na mãe ou mesmo parto prematuro, não estando associado a aumento do risco de abortamento, nados mortos ou anomalias congênitas. O que preocupa mais nesta infecção é a transmissão vertical da infecção e o elevado risco de cronicidade (70-90%) da infecção na criança[41] com as temíveis consequências enumeradas acima.

Dado que a vacina da Hepatite B é constituída por antigénio recombinante da superfície do VHB (AgHBs), ou seja, é uma vacina inativa, teoricamente não ocorre aumento do risco e embora exista evidência limitada, provavelmente a administração da vacina durante a gravidez não aumento o risco de consequências nefastas no feto.[41]

Assim, tal como recomenda o ACIP, a gravidez não é contraindicação para esta vacinação. Apesar da evidência que demonstra não existir risco de efeitos adversos para o feto após vacinação materna contra a Hepatite B ser limitada, as vacinas disponíveis contêm apenas agentes não infecciosos e não devem causar risco de infecção no feto.[40] Todas as grávidas que apresentem maior risco de infecção por VHB (recente ou atual injeção de drogas, mais de um parceiro sexual nos últimos seis meses, parceiro sexual AgHBs positivo, presença de uma Doença Sexualmente Transmissível) devem ser vacinadas e corretamente informadas acerca de outros métodos de prevenção da infecção.[42]

O RN de uma mãe AgHBs positivo deve receber a primeira dose de vacina e Ig anti-VHB nas primeiras 12 horas após o nascimento, sendo as restantes 2 doses de vacina administradas aos 1-2 meses e aos 6-18 meses.[42]

7.3.9. Meningococo

A infecção pela bactéria *Neisseria meningitidis* (meningococo) pode provocar doença muito grave, particularmente em crianças com menos de um ano, jovens adultos entre os 16 e 21 anos e idosos com 65 anos ou mais. Felizmente, a sua incidência é baixa e tem vindo a diminuir desde os anos 90, quando a vacina MenACWY (vacina conjuga dos serogrupos A, C, W e Y de meningococo) foi largamente administrada em adolescentes. Nas crianças, a maior incidência ocorre nos primeiros meses de vida e o microrganismo mais frequentemente envolvido é o meningococo do serogrupo B.[43]

Até à data, não foram efetuados ensaios clínicos controlados e randomizados com o objetivo de avaliar a administração das vacinas MenACWY e MPSV4 (vacina de polissacarídeos de meningococo) durante a gravidez ou amamentação. Em relação à sua segurança, entre janeiro de 2005 e junho de 2010, foram realizados 80 comunicados ao VAERS relacionados com grávidas que receberam a vacina MenACWY. Cerca de 57% das mulheres foram vacinadas no 1º trimestre e 41,3% não apontaram qualquer reação adversa. Os eventos adversos mais comuns foram o abortamento espontâneo (específico da gravidez) e as náuseas (não específico da gravidez), sendo que apenas se registou um caso de anomalia congénita e não se registaram mortes fetais. No entanto, não se identificaram grandes problemas de segurança com esta vacina. Relativamente à vacina MPSV4, o VAERS não identificou efeitos adversos nas grávidas ou nos filhos das grávidas às quais foi administrada a vacina.[43]

Assim, o ACIP recomenda que a gravidez não seja impedimento para a vacinação com as vacinas contra o meningococo, caso haja indicação para tal. As mulheres em idade fértil que desconheciam que estavam grávidas no momento da vacinação devem contactar o seu médico ou o fabricante da vacina. Qualquer evento adverso que se segue à vacinação deve ser comunicado ao VAERS.[43]

7.3.10. Poliomielite

A poliomielite é uma doença altamente contagiosa provocada pelo poliovírus, vírus da família dos enterovírus. Em termos epidemiológicos, a poliomielite afeta principalmente crianças com menos de 5 anos. Desde 1988, o número de casos da infecção diminuiu em cerca de 99%, graças ao esforço global de erradicar a doença através da vacinação. Em 2014, apenas o Afeganistão, a Nigéria e o Paquistão são países endêmicos da infecção.[44]

O ACIP indica que a vacinação com a VIP deve ser evitada nas mulheres grávidas, apesar de ainda não terem sido documentados efeitos adversos da vacina na grávida ou no feto. Mas se a grávida apresentar elevado risco de infecção e necessitar de proteção imediata, a VIP pode ser administrada de acordo com as recomendações para os adultos.[45]

7.3.11. Febre Amarela

A Febre Amarela é uma infecção provocada por um arbovírus da família dos flavivírus transmitido pela picada de um mosquito que existe nas áreas tropicais da África e América do Sul. Dado que não existe nenhum tratamento antiviral específico para o vírus em causa, a prevenção é fundamental para reduzir o risco de doença e a sua mortalidade. Para avaliar o risco dos viajantes importa ter em conta o seu estado de imunização, o itinerário planeado e a taxa local de transmissão do vírus no momento da viagem. [46]

O método mais eficaz de prevenção da doença é a vacina constituída por vírus vivo atenuado. A OMS recomenda a vacinação para todas as pessoas saudáveis com mais de 6 meses de idade que vivem ou que vão viajar para áreas de risco. Uma dose de vacina protege o indivíduo por pelo menos 10 anos. Na grávida, a necessidade de vacinar com vacina de vírus vivo atenuado deve ser cautelosamente avaliada devido ao risco teórico de infecção fetal e consequentemente de anomalias de desenvolvimento do feto. Não existem estudos experimentais que investiguem os efeitos adversos no feto de grávidas vacinadas e dado que o

este vírus infeta o Sistema Nervoso Central, a vacinação deve ser evitada durante a gravidez.
[47]

Marianno P et al[47] avaliaram, em ratos, o efeito da exposição materna à vacina da Febre Amarela em diferentes idades gestacionais (5, 10 e aos 15 dias de idade gestacional), em termos de desenvolvimento e comportamento dos filhos. Os resultados mostraram não haver sinais de toxicidade materna ou alterações da embriogênese. No entanto, parece existir relação entre a exposição *in utero* à vacina e as alterações comportamentais nos ratinhos, que podem persistir na idade adulta, mesmo na ausência de toxicidade materna ou interrupção do desenvolvimento físico ou alteração da ontogenia reflexa.

A FDA classifica esta vacina como Categoria C na gravidez. O ACIP faz referência a alguns estudos em que as mulheres grávidas foram inadvertidamente vacinadas ou vacinadas em cenário de surto. Esses estudos revelam que a infecção dos fetos pode ocorrer, embora com baixa incidência, e o risco de malformações *major* ou morte fetal não está aumentado.[46]

Deste modo, o ACIP recomenda que a gravidez seja uma precaução para a administração da vacina da Febre Amarela. Se a grávida tiver mesmo necessidade de viajar e se se entende que os riscos de exposição ao vírus são superiores aos riscos da vacinação, a grávida deve ser vacinada. Embora não existam dados que justifiquem, se uma mulher pretende engravidar deve esperar 4 semanas após a vacinação. Após a vacinação, devem ser pedidos testes imunológicos para confirmar se houve resposta imune, uma vez que a gravidez pode afetar a função imunológica. A amamentação é também considerada uma precaução para a vacinação contra esta doença,[46] sendo que deve ser evitada em mulheres a amamentar, mas quando o risco de infecção é elevado e a viagem é inadiável, essas mulheres devem ser vacinadas.[17]

7.3.12. Vírus Papiloma Humano (HPV)

A vacina quadrivalente contra HPV 6/11/16/18 (Gardasil®) é constituída por material não-DNA, partículas vírus-*like* não infecciosas e foi licenciada nos Estados Unidos em junho de 2006 e posteriormente na União Europeia. Implica um regime de 3 doses e é indicada em raparigas e mulheres dos 9-26 anos. Apesar de esta vacina ser classificada, segundo FDA, como Categoria B na gravidez (em estudos de toxicologia reprodutiva animal não foi demonstrada evidência de seja prejudicial para a fertilidade da mulher ou para o feto), não existem estudos adequados em mulheres grávidas e os estudos em animais nem sempre reproduzem a resposta humana e, portanto, a vacina não é recomendada na gravidez.[48]

Garland et al[49] analisaram os efeitos na gravidez de 3620 mulheres não grávidas e que engravidaram durante 5 ensaios em fase III, sendo que 1796 das mulheres receberam a vacina quadrivalente e 1824 receberam um placebo. Os resultados demonstraram que a vacina foi bem tolerada nas mulheres que engravidaram, sendo o efeito adverso mais comum a reação no local de injeção. Além disso, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação à proporção de gravidezes que resultaram em nados-vivos, morte fetal ou aborto espontâneo. Apesar de ligeira, foi registada maior proporção de anomalias congénitas nas crianças do grupo de grávidas vacinadas. No entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas e essas anomalias foram variadas e consistentes com as anomalias mais frequentes na população geral. Apesar destes resultados, os autores consideram que este estudo tem capacidade limitada para detetar diferenças.

O estudo de Dana et al[48] teve como objetivo descrever melhor o perfil de segurança da exposição à vacina quadrivalente durante a gravidez analisando os dados dos primeiros 2 anos do registo dos efeitos na gravidez após o licenciamento da vacina. Foi possível avaliar 517 resultados com efeitos conhecidos na gravidez após exposição à vacina um mês antes da última menstruação ou durante qualquer momento da gravidez. Os resultados mostraram não haver

diferenças nas taxas de abortamento espontâneo e de anomalias congénitas em relação à população geral. Verificou-se ligeira maior taxa de morte fetal, mas o número de mortes fetais no registo foi baixo. Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o viés de informação para casos retrospectivos e a ausência de um grupo placebo.

Ainda numa análise agrupada de 11 ensaios clínicos que incluiu 870 grávidas que receberam inadvertidamente a vacina bivalente - HPV 16/18 (Cervarix[®]), os efeitos na grávida não mostraram diferenças entre o grupo vacinado e o grupo placebo, exceto em relação à taxa de abortamento espontâneo que foi maior no grupo vacinado.[50]

Assim, o ACIP não recomenda a administração das vacinas contra HPV. Apesar disso, não é necessário um teste de gravidez negativo para iniciar a vacinação e se a vacina for administrada inadvertidamente durante a gravidez não é necessária qualquer intervenção. Caso a mulher engravide aquando da série de vacinação, as restantes doses devem ser adiadas até ao final da gravidez. Nos Estados Unidos, as grávidas e os médicos devem denunciar qualquer exposição à vacina quadrivalente durante a gravidez à Merck e qualquer exposição à vacina bivalente à GlaxoSmithKline.[51]

7.3.13. Carbúnculo

O carbúnculo (ou antraz) é uma doença zoonótica causada pelos esporos produzidos pela bactéria *Bacillus anthracis*. Dado que os esporos apresentam elevada capacidade de persistência no meio ambiente, de aerossolização e elevada mortalidade após inalação, esta bactéria é considerada um dos mais potentes agentes de bioterrorismo. O CDC classificou esta doença como Categoria A em termos de agente de guerra biológica, isto é, existe grande potencial para afetar negativamente a saúde pública.[52]

A vacina contra o *B. anthracis* atualmente aprovada para uso em humanos nos Estados Unidos é a vacina adsorvida do antraz (AVA) e esta pode ser administrada em adultos entre os

18 e os 65 anos com risco ocupacional de exposição e também como componente do regime de profilaxia após a exposição. Não está autorizada em crianças nem em grávidas.[52]

Existem poucos dados acerca do uso da AVA durante a gravidez. Tal como referido anteriormente, as vacinas inativadas, como é o caso, são seguras na gravidez. Um estudo que analisou as consequências nos filhos de mulheres militares inadvertidamente vacinadas com a AVA no primeiro trimestre de gravidez sugeriu que essas crianças apresentavam ligeiro aumento da incidência de defeitos congénitos em relação aos filhos de mulheres não vacinadas. No entanto, após revisão dos dados e discussão com os autores do estudo, o ACIP concluiu que a AVA é segura durante a gravidez, mas recomenda que a vacinação de mulheres grávidas seja diferida, a menos que a exposição ao antraz determine risco imediato de doença.[52,53]

Assim, o ACIP indica que, quando o risco de exposição da grávida aos esporos aerossolizados de *B. anthracis* se presume baixo, a vacinação da grávida não é recomendada e deve ser diferida até ao final da gravidez. Quando o risco de exposição, após um evento, é elevado, a gravidez não deve ser considerada precaução nem contraindicação para profilaxia pós-exposição com a AVA (série de 3 doses, por via subcutânea, primeira dose administrada o mais rápido possível, segunda e terceira doses 2 e 4 semanas após a primeira, respetivamente) e 60 dias de terapia antibiótica (ciprofloxacina, 500 mg, via oral, 2id ou doxiciclina, 100 mg, via oral, 2id; amoxiciclina, 500 mg, via oral, 3id, se o teste de sensibilidade aos antibióticos revelar uma concentração mínima bactericida $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$, para completar a terapia).[52]

7.3.14. Variola

A variola é provocada por um vírus que é transmitido através do contacto interpessoal ou através de fómites. No final dos anos 60, a OMS lançou uma campanha universal de vacinação e em 1980 declarou erradicação universal da variola.[54]

Em resposta às preocupações relacionadas com as armas de guerra biológica, os Estados Unidos iniciaram um programa de vacinação contra a varíola em 2003, principalmente destinado aos militares. Como esta vacina é constituída por vírus vivo, existe a possibilidade de provocar varíola fetal no caso de vacinação durante a gravidez, uma grave complicação que frequentemente culmina em morte fetal ou neonatal. Como tal, foi estabelecido um Registo Nacional da Vacina da Varíola na Gravidez que teve como objetivo avaliar as consequências da vacinação inadvertida em mulheres grávidas.[55]

Com base em dados históricos, estima-se que o risco de varíola fetal após vacinação da grávida varie entre 1/10.000 e 1/100.000. Não existe risco estabelecido de perda fetal ou abortamento espontâneo.[55]

Segundo o registo acima mencionado, desde o início de 2003 até setembro de 2006 foram registados dados de 376 mulheres, das quais 11,9% sofreram abortamento espontâneo ou morte fetal, 10,7% tiveram um parto prematuro e 2,8% dos fetos apresentaram anomalias congénitas, valores que não diferem muito dos registados nas populações saudáveis em causa. Além disso, não se registaram casos de varíola fetal. No entanto, é necessário ter em conta as limitações deste estudo, nomeadamente o facto da maioria das mulheres ter sido vacinada antes das 4 semanas de gestação, período que inclui as semanas antes da implantação do embrião, o que pode explicar o facto de não haver casos de varíola fetal. Também o pequeno número de casos limita as conclusões do estudo.[55]

Deste modo, o ACIP recomenda que, devido ao risco limitado mas com consequências graves da infeção fetal, a vacina contra a varíola não deve ser administrada em mulheres grávidas ou que estão a tentar engravidar, no contexto de pré exposição. Antes de vacinar uma mulher em idade fértil contra a varíola deve-se questionar se está grávida ou se pretende engravidar nas próximas 4 semanas e se a resposta for positiva, a vacinação deve ser adiada. No caso de uma mulher grávida ser inadvertidamente vacinada ou caso engravide nas próximas

4 semanas que se seguem à vacinação, a mulher deve ser informada acerca das possíveis complicações que podem ocorrer no feto. Contudo, não é, normalmente, motivo para interromper a gravidez. Se a grávida for vacinada, o médico deve contactar e informar o CDC para que haja o registo e acompanhamento das possíveis consequências.[56]

Em relação às grávidas que estiveram expostas ao vírus e apresentam elevado risco de desenvolver a doença, o ACIP recomenda que estas sejam vacinadas, uma vez que esta doença na grávida poderá ter maior severidade do que na mulher não grávida, logo, os riscos associados à infeção ultrapassam claramente qualquer risco relacionado com a vacinação.[56] A amamentação é contraindicação para a vacinação da varíola devido ao risco teórico de transmissão por contacto mãe-filho.[17]

7.3.15. Raiva

A Raiva é uma doença zoonótica causada por um vírus da família dos rabdovírus que, habitualmente, se encontra na saliva de mamíferos doentes e cuja transmissão se dá através de uma picada. Clinicamente, o vírus provoca uma encefalomielite aguda, progressiva e quase sempre fatal. Os viajantes internacionais para países onde a Raiva é endémica apresentam risco de exposição ao vírus de cães domésticos e selvagens.[57]

Assim, o risco de infeção em humanos deve ser precisamente avaliado, de modo a gerenciar adequadamente potenciais de exposição humana à Raiva. A administração da profilaxia pós exposição contra a Raiva é uma urgência médica e apesar de ocasionalmente ser complicada por reações adversas, estas raramente são graves. Os estudos indicam que a profilaxia pós exposição, incluindo tratamento de feridas, infiltração local de imunoglobulina da Raiva (IGR) e a vacinação, é eficaz quando administrada de forma adequada.[57]

Segundo o ACIP, a gravidez não é considerada uma contraindicação à profilaxia pós exposição ao vírus da Raiva devido às potenciais consequências que podem surgir do

inadequado procedimento após exposição a este vírus. Além disso, estudos sugerem que não há aumento da incidência de aborto, parto prematuro ou defeitos congênitos associados à vacinação contra a Raiva. Também se considera que se o risco de exposição ao vírus é elevado, a profilaxia pré exposição com a vacina de vírus inativado pode estar indicada. “A exposição ao vírus da Raiva ou o diagnóstico de Raiva na grávida não deve considerada razão para interromper a gravidez.”[57]

7.3.16. Febre Tifoide

A Febre Tifoide é uma infecção causada pela bactéria *Salmonella typhi* e a via de transmissão é, geralmente, através de alimentos ou água contaminados. A OMS estima que ocorram 21 milhões de casos em todo o mundo, por ano.[58]

Existem duas vacinas contra esta bactéria disponíveis internacionalmente: a vacina injetável de polissacarídeo baseado no antigénio Vi purificado (Vi-PS), para crianças com menos de 2 anos de idade e a vacina oral viva atenuada (Ty21a), para idades superiores a 5 anos. A OMS recomenda o uso destas vacinas em países endémicos e para controlo de surtos. [58]

Em relação ao uso desta vacina na gravidez, o ACIP refere que não existe qualquer experiência com ambas as vacinas nas mulheres grávidas.[59]

7.3.17. Encefalite Japonesa (EJ)

A EJ é provocada por um flavivírus, cujo vetor é um mosquito, sendo que menos de 1% dos infetados desenvolve doença. Este mosquito é a causa mais frequente de encefalite na Ásia que pode ser prevenida através de vacina. Nos países endémicos, esta doença afeta principalmente as crianças, enquanto a doença associada a viagens pode ocorrer em qualquer idade, embora seja rara. A gravidade desta doença entende-se pelo facto de que 20-30% dos

doentes morrem e 30-50% dos que vivem permanecem com sequelas neurológicas ou psiquiátricas. [60]

Existem duas vacinas licenciadas nos Estados Unidos para prevenção da EJ nos viajantes e trabalhadores em laboratório. A vacina JE-MB (*inactivated mouse brain-derived JE*) pode ser administrada em viajantes com 1 ano ou mais de idade, enquanto que a vacina JE-VC (*Vero cell culture-derived JE*) pode ser administrada em pessoas com 17 anos ou mais. Ambas são vacinas inativadas. Em relação ao seu uso na gravidez, não existem estudos controlados acerca da segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina JE-VC e os estudos em ratos sugerem que não ocorrem efeitos adversos tanto na mãe como no feto. Como tal, a FDA classifica esta vacina como Categoria B na gravidez. A vacina JE-MB é classificada como Categoria C na gravidez, dado que não existe informação específica acerca da segurança na grávida e ainda não existem estudos em animais com esta vacina. Além disso, não existem dados acerca da eficácia e segurança de ambas as vacinas na mulher a amamentar.[60]

7.3.18. Pneumococo

A infeção por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo (OMS, 2007).[61] As principais síndromes associadas a esta infeção são a pneumonia, a bacteriémia e a meningite. A pneumonia é a forma de apresentação mais comum nos adultos.[62]

A revisão de ensaios controlados e randomizados de Chaithongwongwatthana et al[61], com o objetivo de concluir acerca da efetividade das vacinas contra o pneumococo na grávida, em termos de prevenção da infeção na criança, não revelou evidência de prevenção da infeção neonatal através da imunização materna. Contudo, apenas existem dois ensaios clínicos a concluir este aspeto. Verificou-se diminuição estatisticamente significativa na incidência da colonização por pneumococo em crianças com 16 meses de idade. Em termos de efeitos

adversos, não houve diferenças entre o grupo controlo e o grupo de intervenção. Refere-se ainda que se deve considerar a vacinação no período neonatal como bom método de diminuição da doença pneumocócica invasiva no RN e pequeno lactente.

Em relação à vacina conjugada do pneumococo (PCV13), o ACIP ainda não publicou qualquer recomendação. A segurança da vacina de polissacarídeos do pneumococo (PPSV23) ainda não foi estudada, no entanto, ainda não foi detetado qualquer evento adverso nos filhos de grávidas inadvertidamente vacinadas. Assim, recomenda-se que as mulheres com alto risco de infeção por pneumococo sejam vacinadas com a PPSV23 antes da gravidez.[62]

8. Cobertura da Vacinação na Gravidez

A cobertura da vacinação durante a gravidez tem sido baixa. Um grande número de estudos já descreveu a cobertura vacinal contra o vírus *influenza* durante a gravidez. Por exemplo, em Inglaterra, durante a época gripal de 2011/12, apenas 27,4% das grávidas foram vacinadas contra o vírus.[63] Nos Estados Unidos, durante a época gripal de 2011/12, a cobertura vacinal em mulheres grávidas foi de 47% e, na época de 2012/13, essa cobertura chegou aos 50,5%.[23] Em Portugal, não existem dados acerca da cobertura vacinal em grávidas.

Com o objetivo de descrever as taxas de vacinação durante a gravidez, durante os anos de 2002-2009, Naleway et al[5] realizaram um estudo descritivo através dos dados da VSD. Os resultados incluíram 669,695 grávidas dos 12 aos 55 anos, sendo que 74% terminaram em nados-vivos; foram administradas apenas 141,389 vacinas durante a gravidez. Os dados pormenorizados das taxas de vacinação correspondentes a cada vacina estão representados na tabela 4. Como era de esperar, a TIV foi a vacina mais administrada, especialmente no segundo e terceiro trimestres. A seguir à TIV, as vacinas Tdap e Td foram as mais administradas, principalmente no primeiro trimestre, o que pode indicar que a grávida ou médico podem não ter tido conhecimento da gravidez na altura da vacinação. Tal como era de esperar, as vacinas contraindicadas (VASPR, varicela, LAIV, Zoster e BCG) foram as menos administradas, sendo a mais administrada a VASPR e o período de maior vacinação o primeiro trimestre, o que sugere que a maior parte dos casos se deve a desconhecimento da gravidez. No entanto, importa realçar que este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de as mulheres com registo na VSD terem maior acesso a cuidados de saúde e a vacinação.

Em relação à vacinação contra o vírus *influenza*, as razões apontadas para diminuir a cobertura vacinal são as atitudes negativas em relação à segurança e eficácia da vacina e a falta de preocupação acerca da infeção provocada pelo vírus na grávida.[23]

No geral, as razões apontadas na literatura incluem a falta de incentivo ou mesmo a não oferta por parte dos profissionais de saúde às grávidas, que por sua vez se deve à carência de investigação acerca da segurança e eficácia. Existem também questões relacionadas com problemas médico-legais, falta de infraestruturas para armazenar as vacinas, preocupação de segurança por parte da mãe ou mesmo porque sente que a vacina não é necessária. Além disso, a falta de um protocolo de rotina de imunização materna baseado na evidência também desincentiva a prática da imunização materna como uma prioridade por parte dos médicos. Importa também lembrar que as autoridades de Saúde Pública não aceitam facilmente as recomendações universais mesmo que baseadas na evidência e vetadas pelo ACIP, pois impõem-se importantes questões de financiamento. [2,8]

Outra preocupação é que os níveis elevados de IgG nos primeiros meses de vida possam inibir a resposta imunitária ativa das crianças a algumas vacinas. Contudo, isto não deve ser uma razão para recusar a vacinação materna dado que a menor quantidade de anticorpos após a vacinação da criança é compensada pela menor morbimortalidade dos primeiros meses de vida.[2]

Deste modo, entende-se que é necessária maior educação das grávidas, do agregado familiar e dos profissionais de saúde acerca dos benefícios da imunização materna, bem como uma melhor metodologia para vacinar esta população.[10]

Tabela 4 - Taxas de vacinação durante a gravidez na VSD, de 2002-2009. Adaptada de Naleway et al[5].

Vacina	Taxa vacinação /1000 gravidezes
<i>Influenza</i> (inativa)	174.13
Tétano-Difteria	6.07
Hepatite B	3.73
Meningococo (polissacarídeo)	0.18
Raiva	0.02
VASPR/Sarampo/Parotidite	1.19
Varicela	0.97
<i>Influenza</i> (vivo atenuado)	0.34
Rubéola	0.16
Zoster	0.02
BCG	0.01
Tdap	6.34
HPV	5.40
Hepatite A	2.34
Pneumococo	0.56
Tifoide (parental ou oral)	0.67
Meningococo (conjugada)	0.90
Poliomielite (inativada)	0.41
Difteria-Tétano- <i>Pertussis</i>	0.13
Febre Amarela	0.10
Encefalite Japonesa	0.003
Antraz	0
Varíola	0

9. Papel dos Cuidados de Saúde Primários

A gravidez constitui também um período em que há, na maior parte dos casos, um maior acesso aos cuidados de saúde, no qual é imperativo rever o estado geral e, mais especificamente, o estado de imunização da grávida e recomendar estratégias de vacinação. Além disso, a gravidez pode ser a primeira oportunidade para vacinar a mulher, dado que frequentemente os adolescentes não procuram os serviços médicos por rotina para prevenção.[4]

O papel dos médicos que prestam cuidados pré-natais, nomeadamente os Médicos de Família, é obter o historial de imunização da mulher, preferencialmente antes da gravidez. No entanto, na maior parte dos casos, isso não é possível, pelo que o médico e a grávida devem estar informados acerca dos riscos da vacinação durante a gravidez. [4]

De facto, o mais importante é identificar as grávidas com maior risco de infeção e que ainda não estão imunizadas. Esta importante atuação permite não só maior proteção da grávida, do feto, RN e/ou pequeno lactente, mas também maior incentivo à investigação na área, desenvolvimento de módulos de formação e um maior financiamento em programas de apoio a tais esforços.[8]

O ACOG refere que os médicos Obstetras-Ginecologistas são uma importante fonte de informação e aconselhamento acerca da imunização nos adultos, adolescentes e grávidas e, como tal, devem incluir as imunizações como parte integral da prática de cuidados de saúde da mulher.[64] Assim, também os Médicos de Medicina Geral e Familiar devem tomar essa abordagem.

As recomendações do ACOG que têm como objetivo tornar os médicos que prestam cuidados pré-natais “vacinadores por rotina” e assim, aumentar a adesão à vacinação durante a gravidez incluem:

- falar com a doente diretamente e aconselhar as imunizações recomendadas, uma vez que, a recomendação por parte de um prestador de cuidados de saúde é uma forte influência na aceitação e adesão;

- designar um coordenador de vacinas (e um substituto) que deve ordenar as vacinas, receber as entregas de vacinas e certificar-se de que as vacinas estão armazenadas adequadamente;

- todos os profissionais de saúde que administram vacinas devem fornecer aos doentes a *vaccine information statement* (VIS) antes da administração;

- recordar aos profissionais de saúde quais os doentes que necessitam de ser imunizados através dos registos eletrónicos;

- os médicos devem documentar que as vacinas recomendadas foram oferecidas, que os doentes foram informados adequadamente acerca das imunizações indicadas e que o doente aceitou, recusou ou obteve a vacina noutra sítio com maior facilidade;

- às doentes que recusarem a vacinação durante a gravidez, deve ser oferecida e administrada imunização pós-parto.[64]

Especificamente em relação à vacina contra o vírus *influenza*, a recomendação e disponibilização da vacina por parte do médico está associada a maiores níveis de adesão à vacinação, mesmo quando a grávida tem baixo nível socioeconómico, uma atitude negativa em relação à eficácia e segurança da vacina ou falta de preocupação com a doença.

Além disso, é importante que o Médico de Família não se foque apenas na grávida mas também no seu agregado familiar. A família grávida define-se como uma família em que uma mulher se encontra grávida, independentemente da restante estrutura familiar, e em que predominam sintomas de esperança e/ou medo relacionados com a futura presença de um novo elemento familiar. Como tal, é uma família vulnerável e com desvio do centro das atenções, pelo que requer um plano específico de cuidados de saúde à família. O plano inclui não só

cuidados físicos, mas também cuidados psicológicos, uma vez que, tendo em conta a alteração da estrutura familiar que a condição envolve, podem ocorrer agressões psicológicas que devem ser prevenidas, particularmente a depressão pós-parto. Ainda importa avaliar as expectativas, ansiedades e receios de outros descendentes de modo a promover a sua integração no seio familiar.[65]

10. Discussão e Conclusão

Tendo em conta os dados apresentados anteriormente, entende-se que o tema em questão envolve inúmeros aspetos que devem ser claramente discutidos, de modo a que as recomendações possam ser efetuadas de acordo com a evidência.

De facto, a gravidez está associada a um processo de imunomodulação que interfere diretamente com a imunização da grávida, uma vez que a função dos linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos, não se altera e, portanto, teoricamente, as vacinas podem ser usadas eficazmente durante este período. A imunidade passiva transmitida ao feto é conferida através da transferência de IgG por via transplacentária, transferência essa que é maior nas últimas 4 semanas de gestação. Daqui se conclui que, em termos gerais, a vacinação será mais eficaz na proteção neonatal durante esse período.

Todas as grávidas devem seguir o circuito assistencial da vigilância da gravidez preconizado pelo Serviço Nacional de Saúde e que se guia pelo Protocolo de Vigilância Perinatal Integrado. Os cuidados prestados à grávida devem basear-se numa contínua e harmoniosa interação entre os Cuidados de Saúde Primários e os Cuidados Hospitalares, de modo a que sejam prestados os serviços de saúde da maior qualidade possível, o que inclui informar adequadamente a grávida sobre todas as estratégias que podem melhorar a sua saúde e do seu filho, nomeadamente estratégias de imunização da grávida através da vacinação.

Avaliando as recomendações gerais do ACIP (Tabela 5), conclui-se que as vacinas constituídas por bactérias e vírus inativados e por toxoides e as imunoglobulinas são seguras durante a gravidez e são recomendadas ou podem estar indicadas em determinadas situações descritas anteriormente, enquanto as vacinas de bactérias ou vírus vivos atenuados são contraindicadas na gravidez.

Tabela 5 – Recomendações gerais do ACIP (CDC) acerca da vacinação na gravidez.

Vacina	Recomendação do ACIP
<i>Recomendada a todas as grávidas</i>	
TIV	Recomendada a todas as mulheres grávidas ou que irão engravidar durante a época gripal, em qualquer trimestre da gravidez
Tdap	Recomendada a todas as grávidas, idealmente entre as 27 e as 36 semanas
<i>Contraindicada a todas as grávidas</i>	
LAIV	Contraindicada
VASPR	Contraindicada
Varicela	Contraindicada
Zoster	Contraindicada
BCG	Contraindicada
<i>Outras recomendações</i>	
Td	Recomendada às grávidas que nunca foram vacinadas contra o tétano
Hepatite A	Recomendada se a grávida apresentar uma condição de alto risco
Hepatite B	Recomendada se a grávida apresentar uma condição de alto risco
Meningococo	Se houver indicação para tal, a gravidez não é impedimento
Poliomielite	Pode ser usada se a grávida apresentar elevado risco de infeção e necessitar de proteção imediata
Febre Amarela	Deve ser usada se os benefícios ultrapassarem os riscos
HPV	Não recomendada
AVA	Não recomendada se baixo risco de exposição; recomendada se alto risco
Varíola	Se a grávida não foi exposta ao vírus, a vacina é contraindicada; se foi exposta, a vacina é recomendada
Raiva	Pode ser usada na profilaxia pós exposição
<i>Sem recomendação específica</i>	
Febre Tifoide	Sem recomendação específica
EJ	Sem recomendação específica
Pneumococo	Sem recomendação específica

Antes de engravidar, a mulher deve atualizar o seu calendário vacinal e caso seja necessária a administração de vacinas vivas, essa administração deve ocorrer um mês ou mais antes da concepção. Já as vacinas inativas podem ser administradas em qualquer altura, antes ou durante a gravidez. Após a gravidez, mesmo em mulheres a amamentar, é seguro administrar qualquer tipo de vacina do PNV e existem algumas indicações específicas para vacinar no período pós-parto: mulheres que não tenham recebido a vacina Tdap/Td durante a gravidez e mulheres não imunes ao sarampo, parotidite, rubéola e/ou varicela no final da gravidez. A vacina contra a varíola está contraindicada durante a amamentação.

Durante a gravidez, as vacinas de bactérias ou vírus vivos atenuados (LAIV, VASPR, Varicela, Zoster e BCG) estão contraindicadas, devido aos riscos teóricos de efeitos adversos maternos e fetais, dos quais se salientam a infecção fetal, uma vez que o vírus pode atingir o feto através da placenta, o abortamento espontâneo, a morte fetal, a prematuridade e ainda defeitos congénitos associados à administração da vacina. Além disso, há ainda desconhecimento em relação aos efeitos reais que a administração destas vacinas possa provocar. Contudo, a maior parte dos estudos acerca da segurança destas vacinas, que se baseiam essencialmente em dados referentes a grávidas inadvertidamente vacinadas, não revelam potenciais efeitos adversos relacionados com a vacina em específico. Na maior parte dos casos, as reações adversas maternas são comuns às reações documentadas para a generalidade das vacinas, portanto, não específicas da administração da vacina durante a gravidez. Além disso, a taxa dos diferentes riscos para o feto não se revelou significativamente superior à verificada nos filhos de mães não vacinadas. Contudo, é importante realçar que a maior parte dos estudos apresenta algumas limitações, nomeadamente o pequeno número da amostra, que pode ser também explicado pela baixa cobertura vacinal que se tem verificado. Deste modo, mesmo que os estudos acerca das vacinas contraindicadas não revelem preocupações com a segurança, não se pode concluir que sejam totalmente seguras. Mais estudos são necessários.

No caso da vacinação contra o HPV, apesar de as vacinas serem constituídas por partículas não infecciosas (antígeno recombinante), o ACIP não recomenda a sua administração, uma vez que os estudos parecem revelar questões relacionadas com a sua segurança.

Relativamente às restantes vacinas, dado que teoricamente não existem riscos para o feto e os estudos apresentam resultados semelhantes aos referidos para as vacinas contraindicadas, isto é, não apontam precauções em termos de segurança, é correto recomendá-las adequadamente a todas as grávidas, segundo determinada indicação. Existem alguns estudos acerca das vacinas recomendadas pelo ACIP a todas as grávidas (TIV e Tdap) que comprovam a sua eficácia. Por exemplo, mostrou-se que a vacinação com a TIV se associa a diminuição da morte fetal, da morte neonatal e do parto prematuro e que a vacinação com a vacina Tdap proporciona anticorpos anti-*pertussis* em concentrações elevadas nas crianças até aos 2 meses de idade, protegendo a criança contra a Tosse Convulsa nesse período. No entanto, os estudos relacionados com a eficácia das vacinas são escassos, pelo que é importante investigar melhor este aspeto.

Fazendo uma breve comparação entre as recomendações do ACIP e as recomendações apontadas pela DGS em Portugal, podem-se enumerar as principais diferenças. Em Portugal, a vacina trivalente contra a gripe sazonal é recomendada a todas as grávidas, com tempo de gestação superior a 12 semanas de gestação e durante a época gripal (outono/inverno, preferencialmente antes de dezembro). Segundo o ACIP, a vacina trivalente inativada do vírus *influenza* (TIV) também deve ser recomendada, por rotina, a todas as mulheres grávidas ou que irão engravidar durante a época gripal, mas sem restrições quanto à idade gestacional, podendo a vacinação ocorrer em qualquer trimestre da gravidez. Em relação à vacina Tdap, em termos gerais, as recomendações mais recentes do ACIP indicam que todas as mulheres grávidas, em cada gestação, devem receber uma dose de Tdap, de modo a conferir proteção contra a Tosse Convulsa ao pequeno lactente até aos 2 meses de idade, enquanto a DGS indica que a

administração da vacina anti-Td (exclui o componente de *pertussis* acelular) e o número de doses vão depender do número total de doses de toxóide tetânico recebidas durante toda a vida da grávida (forma monovalente ou combinada da vacina) e do tempo decorrido desde a última dose (há mais ou menos de 10 anos). De notar ainda que o ACIP estabelece um período de segurança de 4 semanas após a vacinação com a VASPR para a mulher poder engravidar, enquanto a DGS faz referência a um período de 3 meses.

Como referido anteriormente e apesar de todas as recomendações para a vacinação durante a gravidez, a cobertura vacinal das mulheres grávidas tem-se mostrado aquém do esperado. As razões apontadas pelas grávidas incluem a falta de incentivo ou mesmo a não oferta por parte dos profissionais de saúde, que por sua vez se deve à carência de informação acerca da investigação em segurança e eficácia da administração das vacinas à grávida. Também o facto de não haver um protocolo de rotina de imunização materna desincentiva a prática da imunização materna como uma prioridade por parte dos cuidados de saúde. Assim, conclui-se que, apesar de muitos estudos corroborarem a segurança das vacinas neste período da vida, os riscos teóricos continuam a não ser esquecidos. Além disso, a falta de informação e aconselhamento das grávidas e o facto de não haver um protocolo de rotina, tal como existe para as crianças e adultos, pode estar na base da fraca adesão a este método tão eficaz de prevenção de doenças infecciosas.

No entanto, a haver um protocolo de rotina para vacinação da grávida, era necessário também uma avaliação completa e adequada da grávida em causa, uma vez que existem indicações específicas para vacinar a grávida com determinada vacina. Nesse aspeto, os Cuidados de Saúde Primários, que apostam fortemente na prevenção da doença e promoção da saúde, assumem importante papel enquanto primeiro e maior contacto com a grávida e com o seu agregado familiar. Faz parte da competência do Médico de Família rever o estado de imunização da grávida, informar-se e informar adequadamente a grávida acerca dos benefícios

e riscos da vacinação, dando maior ênfase aos benefícios tendo em conta a evidência, e proporcionar todo o apoio que seja necessário à grávida. O facto de o médico se empenhar em exercer um bom plano de cuidados que envolva toda a família permite que a relação médico-doente se estabeleça da melhor forma e que a aceitação e adesão por parte da grávida aos cuidados de saúde seja maior, nomeadamente no que respeita à vacinação, mediante correta informação e disponibilização por parte do Médico de Família. Além disso, o facto de todo o agregado familiar estar envolvido na evolução saudável da gravidez incentiva a grávida a querer cumprir todas as medidas que favoreçam a sua saúde e a do seu filho.

11. Referências Bibliográficas

1. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2011;63:425–33.
2. Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants. 2013;26:248–53.
3. Brent RL. Risks and benefits of immunizing pregnant women: the risk of doing nothing. *Reprod. Toxicol.* 2006;21:383–9.
4. Gruslin A, Steben M, Halperin S, Money DM, Yudin MH. Immunization in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009;105:187–91.
5. Naleway AL, Kurosky S, Henninger ML, Gold R, Nordin JD, Kharbanda EO, et al. Vaccinations given during pregnancy, 2002-2009: a descriptive study. *Am. J. Prev. Med.* Elsevier; 2014;46:150–7.
6. Aagard-Tillery K, Silver R DJ. Immunology of normal pregnancy. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006;11:279–95.
7. Luppi P. How immune mechanism are affected by pregnancy. *Vaccine.* 2003;21:3352–7.
8. Gall S a, Poland G a. A maternal immunization program (MIP): developing a schedule and platform for routine immunization during pregnancy. *Vaccine.* 2011;29:9411–3.
9. Palmeira P, Quinello C, Ana L, Zago A, Carneiro-sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012;2012.
10. Healy CM, Baker CJ. Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:271–6.
11. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2013;62:131–5.
12. Tavares MV, Ramos VN, Tavares M, Moura P. *Vacinas e Gravidez.* 2011;24:1063–8.
13. Protocolo de Vigilância Perinatal Integrado (ARS Centro) [document on the Internet]. [cited 2014 July]. Available from: <http://www.arscentro.min-saude.pt/Institucional/projectos/crsmca/circuitos/Documents/Protocolo de Vigil%C3%A2ncia Materno-Fetal.pdf>.

14. Direção-Geral da Saúde. Exames laboratoriais da Gravidez de Baixo Risco [document on the Internet]. Norma 37/2011 [updated 2013 December 20; cited 2014 July]. Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0372>.
15. Direção-Geral da Saúde. Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. [document on the Internet]. Norma 011/2013 [cited 2014 July] . Available from: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/normas-e-orientacoes/gravidez/orientacao-n-0112013>.
16. Direção-Geral da Saúde. Prestação de Cuidados Préconcepcionais. [document on the Internet]. Norma 02/DSMIA 16/01/06 [cited 2014 July]. Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-2dsmia-de-160120>.
17. CDC. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2011;60:26–7.
18. Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Vacinação 2012 [document on the Internet]. Norma 040/2011 [updated 2012 January 26; cited 2014 July]. Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0402011-de-21122011>.
19. Direção-Geral da Saúde. Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2013/2014 [document on the Internet]. Norma 012/2013 [cited 2014 July]. Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orient>.
20. Direção-Geral da Saúde. Profilaxia da Isoimunização Rh. [document on the Internet]. Norma 2/DSMIA 15/01/2007 [cited 2014 July]. Available from: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-2dsmia-de-15012007.asp>.
21. Braga R. Profilaxia antenatal da isoimunização rh com imunoglobulina anti-D: efectividade e riscos. Rev Port Clin Geral. 2009;25:312–8.
22. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. MMWR. 2013;62:1,5,28.
23. CDC. Influenza Vaccination Coverage Among Pregnant Women - United States, 2012-2013 Influenza Season. MMWR. 2013;62:787–92.

24. Moro PL, Tepper NK, Grohskopf L a, Vellozzi C, Broder K. Safety of seasonal influenza and influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in pregnancy. *Expert Rev. Vaccines*. 2012;11:911–21.
25. 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;120:532–7.
26. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60:1424–6.
27. Healy CM, Rench M a, Baker CJ. Importance of Timing of Maternal Combined Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization and Protection of Young Infants. *Clin. Infect. Dis*. 2013;56:539–44.
28. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA SG et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc*. 2014;231:1760–9.
29. CDC. Prevention of Measles , Rubella , Congenital Rubella Syndrome , and Mumps , 2013 Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013;62:1,18, 32–3.
30. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Eliminação do Sarampo 2012 [document on the Internet]. [cited 2014 August] Available from: <http://www.dgs.pt/?cr=22833>.
31. CDC. Notice to readers: revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR* 2001; 50 (49): 1117.
32. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am. J. Med. Genet*. 2004;130A:52–4.
33. Mete A, Yeniel AÖ, Nuri Y, Kazand M, Akercan F. Rubella vaccination during the preconception period or in pregnancy and perinatal and fetal outcomes. *Turk. J. Pediatr*. 2012;54:230–3.
34. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (RR-4): 28, 31.

35. Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Seward JF, Rasmussen SA, et al. Varicella Vaccine Exposure during Pregnancy: Data from 10 Years of the Pregnancy Registry. *J. Infect. Dis.* 2008;197:178–84.
36. CDC. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57 (RR-5): 21.
37. CDC. Tuberculosis: Fact sheets [document on the Internet]. [cited July 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/BCG.htm>.
38. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older--United States, 2013. *MMWR*. 2013;62 Suppl 1:11.
39. Moro P, Museru O, Niu M, Lewis P, Broder K. Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. *Am J Obs. Gynecol.* 2014;210(6):561.e1–6.
40. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 2: immunization of adults. *MMWR*. 2006;55(RR-16):13.
41. Bozzo P, Narducci A, Einarson A. Vaccination during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2011;57:555–7.
42. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR*. 2005;54(RR-16):14.
43. CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW*. 2013;62:13,18.
44. World Health Organization. Poliomyelitis. Fact sheet n°114 [document on the Internet]. [updated May 2014; cited July 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/>.
45. CDC. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW* 2000; 49 (5):1-22.

46. CDC. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59:13, 21.
47. Marianno P, Salles MJS, Sonogo a B, Costa G a, Galvão TC, Lima GZ, et al. Gestational exposure to yellow fever vaccine at different developmental stages induces behavioral alterations in the progeny. *Neurotoxicol. Teratol.* Elsevier Inc.; 2013;35:21–7.
48. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet. Gynecol.* 2009;114:1170–8.
49. Garland SM, Ault K a, Gall S a, Paavonen J, Sings HL, Cibrero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet. Gynecol.* 2009;114:1179–88.
50. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T. Safety of human papillomavirus (HPV) -16 / 18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention. *Hum. Vaccin.* 2009;5:332–40.
51. CDC. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59:626–9.
52. CDC. Use of Anthrax Vaccine in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMRW*. 2010;59:1,2,19–21.
53. Ryan MA, Smith TC, Sevick CJ. Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. *Am J Epidemiol* 2008;168:434–42.
54. Doenças evitáveis por vacinação: Varíola. [document on the Internet]. [cited July 2014]. Available from: <http://www.vacinas.com.pt/doencas-evitaveis-por-vacinacao/variola>.
55. Ryan M a K, Seward JF. Pregnancy, Birth, and Infant Health Outcomes from the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry, 2003-2006. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:S221–6.
56. CDC. Recommendations for Using Smallpox Vaccine in a Pre-Event Vaccination Program: Supplemental Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR*. 2003;52:9–11.

57. CDC. Human rabies prevention — United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57 (RR-3):1,20-21.
58. World Health Organization (WHO). Immunization, Vaccines and Biologicals: Typhoid [document on the Internet]. [cited July 2014]. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/typhoid/en/>.
59. CDC. Typhoid Immunization Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMRW*. 1994;43 (RR-14):7.
60. CDC. Japanese Encephalitis Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW*. 2010;59:1,12–5.
61. Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpongsanurak S, Lumbiganon P, Ja D, Jk B, et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection (Review). *Cochrane Libr*. 2012;
62. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: the Pink Book [document on the Internet]. [cited August 2014]. Available from: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html.
63. Department of Health. Influenza immunisationuptake monitoring programme, England, winter 2011/12 [document on the Internet]. [cited July 2014]. Available from: <http://immunisation.dh.gov.uk/flu-imms-uptake-monitoring-prog-eng-winter-201112/>.
64. Committee Opinion: Integrating Immunizations Into Practice. ACOG. 2013.
65. Caniço H, Bairrada P, Rodríguez, Carvalho A. *Novos Tipos de Família*. Imprensa da Universidade de Coimbra. 2010.