

# VACINAS E GRAVIDEZ

Mariana Vide TAVARES, Vera Nobre RAMOS, Margarida TAVARES, Paulo MOURA

## RESUMO

A vacinação rotineira faz parte do universo pediátrico. Na idade adulta e numa fase em que as mulheres acedem de livre vontade aos cuidados médicos, a imunização deve ser revista e actualizada. Existem inúmeras dúvidas que geram ansiedade e preocupação quanto à vacinação de uma mulher grávida por parte de todos os profissionais de saúde. Este artigo de revisão pretende abordar de forma sucinta as alterações imunológicas na mulher grávida, clarificar os objectivos da imunização na gravidez, assim como apontar as indicações, as contra-indicações e os riscos das vacinas do Plano Nacional de Vacinação e outras de importância relativa pela prevalência em outros países. Pelo impacto médico e social da vacinação contra a gripe sazonal e gripe A (H1N1) no Inverno de 2009 aquando da pandemia de gripe A, faz-se referência às indicações e riscos da vacinação contra estes agentes.

## SUMMARY

### VACCINES AND PREGNANCY

Routine vaccination is part of the pediatrics universe. In adulthood and particularly when women voluntarily access to medical care, immunization should be reviewed and updated. There are many doubts that generate in all health professionals anxiety and concern about the vaccination of a pregnant woman. This article aims to describe the immunological changes in pregnant women, to clarify the purpose of immunization during pregnancy, and to enumerate indications, contraindications and risks of vaccines of the Portuguese National Vaccine Plane and other vaccines against diseases with prevalence in other countries. Due to the medical and social impact of vaccination against seasonal influenza and influenza A (H1N1) in the winter of 2009, during an influenza (H1N1) pandemic flu, we make reference to the indications and vaccination against these infections in pregnancy.

M.V.T., V.N.R., M.T., P.M.: Maternidade Dr. Daniel de Matos – Serviço de Obstetria. Hospitais da Universidade de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

## INTRODUÇÃO

A protecção da mulher grávida, prevenindo-a de doenças e complicações da gravidez, e a protecção do feto, recém-nascido e/ou lactente, dotando-o de anticorpos para que possa resistir a infecções durante o período de maior vulnerabilidade<sup>1-3</sup> são os principais objectivos da imunização na gravidez. Os clínicos gerais e obstetras estão habilitados para rever o estado de imunização e recomendar estratégias de vacinação na prossecução dos objectivos enunciados.

No sentido de facultar a estes e outros profissionais de saúde informação (precisa e concisa) acerca das *Vacinas e gravidez*, efectuámos uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *UptoDate*, de artigos publicados entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2009, usando as palavras-chave (termos MeSH): *immunology; vaccination; pregnancy*. Foram seleccionados 29 artigos escritos em Inglês e Francês e revistas as listas de referências bibliográficas dos artigos relevantes.

### Imunologia e Gravidez

O sistema imunológico baseia-se, por definição, em dois tipos de imunidade: inata e adquirida. A imunidade inata é a reacção não específica a antigénios, mediada essencialmente por barreiras físicas (pele, mucosas, células endoteliais), células de defesa (neutrófilos, monócitos, macrófagos e células *Natural Killer*) e por proteínas do complemento e fase aguda. A imunidade adquirida é uma resposta específica a antigénios, sendo as principais células efectoras os linfócitos T e B.

A gravidez requer adaptações fisiológicas em todos os sistemas maternos, incluindo o sistema imunológico<sup>4</sup>.

O conhecimento básico da imunologia da gravidez é fundamental, ultrapassando o interesse meramente académico, dado que um grande número de anomalias no feto ou na grávida deve-se a alterações na resposta imune<sup>4</sup>.

Na gravidez coexistem dois fenómenos imunológicos: por um lado, o crescimento do feto ocorre num ambiente estéril e isolado, capaz de desenvolver, *per si*, uma resposta imune, ainda que imatura; por outro lado, a existência duma combinação de factores imunológicos maternos e fetais, na interface materno-fetal, permite o crescimento e o desenvolvimento do produto conceptual<sup>4</sup>.

*Medawar*, em 1953, apresentou a primeira explicação teórica para as alterações imunológicas na gravidez – a teoria do *semi-allograft*. Segundo a mesma, a gravidez seria um estado de imunossupressão em que a interacção imunológica entre o feto e a mãe é suprimida<sup>5</sup>. Hoje, porém, sabe-se que existe uma resposta imunológica adaptativa (imunomodulação) assente em dois pressupostos: a resposta imune é semelhante em mulheres grávidas e não grávidas; há modificações

a diferentes níveis do sistema imune, com alteração das células imunes circulantes (contagem, fenótipo e função)<sup>6</sup>. Os principais intervenientes desta rede imunomodulatória são a progesterona, os estrogéneos e a interface materno-fetal (placenta e decídua).

Assim, e de forma sucinta, podemos afirmar que na gravidez a resposta imune é preferencialmente mediada pela imunidade inata. A supressão relativa da resposta específica, nomeadamente dos linfócitos T, justifica uma maior susceptibilidade a infecções por agentes virais e patogéneos intracelulares, como a *Listeria*<sup>6,7</sup>. Há ainda um desvio no fenótipo dos linfócitos T para células Th2<sup>7</sup>, sendo que estas células são fundamentais, porque produzem citocinas com grande potencial anti-inflamatório e bloqueadoras da actividade destruidora das células T, evitando o abortamento. Por outro lado, a resposta das células B e a produção de anticorpos à vacinação permanece intacta durante a gravidez<sup>6</sup>.

### Agentes Imunológicos – Conceitos Gerais

Existem vários tipos de agentes imunológicos: vacinas de agente vivo atenuado (bactérias ou vírus), de agente inactivado, de antigénio recombinante, toxóides e imunoglobulinas. Estes agentes vacinais conferem dois tipos de imunidade: activa, quando há administração de antigénios, com conseqüente estimulação da resposta imune e produção de anticorpos específicos; e passiva, quando são inoculados anticorpos, conferindo protecção imediata.

A vacinação na gravidez comporta riscos reais, teóricos e hipotéticos, como a transmissão do vírus vivo-atenuado para a placenta ou feto, o risco de efeitos reprodutivos, reacções idiossincrásicas ou imprevisíveis e ineficácia da vacina<sup>3</sup>. Não consensual é a questão do *timing* adequado para a vacinação, sendo que a resposta à mesma depende do objectivo, da imunogenicidade da vacina e do tempo de duração dos anticorpos no organismo materno<sup>8</sup>.

### Vacinação durante a Gravidez

Em razão do risco teórico de infecção fetal, a administração de vacinas de bactérias ou vírus vivo-atenuados é contra-indicada na gravidez. Ao invés, as vacinas de agente inactivado e toxóide são seguras nesta fase. Os benefícios da vacinação, no entanto, devem sempre sobrepor-se aos potenciais riscos.

#### 1. Vacinas do Plano Nacional de Vacinação (PNV)

##### Rubéola

A infecção pelo vírus da Rubéola durante a gravidez pode causar Síndrome de Rubéola Congénita (SRC), tendo esta patologia um grave prognóstico fetal. A

vacina contra a Rubéola é de vírus vivo-atenuado, sendo administrada no nosso país em combinação com a vacina do sarampo e parotidite (VASPR), aos 15 meses e cinco a seis anos.

Vacinar todas as mulheres em idade fértil é a melhor forma de erradicar o SRC. Introduzida nos anos 60-70, esta vacina conduziu a uma diminuição assinalável da incidência da doença em cerca de 99%<sup>9</sup>. Apesar disso, estima-se que existam 10 a 20% de mulheres não vacinadas, especialmente em comunidades de imigrantes e de etnia cigana.

Esta vacina está contra-indicada durante a gravidez, podendo ser administrada durante a amamentação e concomitantemente com a imunoglobulina anti-D. Se administrada, a gravidez deve adiar-se um a três meses<sup>9</sup>. Assinale-se, todavia, que a administração inadvertida durante a gravidez, não implica a indicação de interrupção da mesma. A notificação do número de anomalias congénitas em mulheres vacinadas inadvertidamente não é superior ao da população em geral (2,4/100 vs 3,2/100 nados-vivos, respectivamente)<sup>10</sup>. Um estudo de 2001, com 3810 grávidas vacinadas inadvertidamente, não apresenta nenhum caso de SRC associado à vacina e o risco de aborto e a percentagem de nados-mortos apresentada foi sobreponível ao da população em geral<sup>10</sup>.

### Hepatite B

A vacina da Hepatite B é uma vacina de antigénio recombinante, administrada no nosso PNV aos zero, dois, seis meses e 10 a 13 anos. Não é recomendada durante a gravidez, não existindo, todavia, contra-indicação à sua administração em populações de alto risco<sup>11</sup>. Não estão reportados efeitos adversos fetais, existindo mesmo o benefício de protecção passiva de anticorpos para o feto<sup>11</sup>.

### Poliomielite

A vacina da Poliomielite é uma vacina de vírus vivo-atenuado, administrada de acordo com o PNV aos dois, quatro, seis meses e cinco a seis anos. Assim como na vacinação contra a Hepatite B, também esta não é recomendada durante a gravidez, exceptuando-se os casos de situações endémicas ou pandémicas e de grupos de risco<sup>12</sup>.

### Meningocócica (e Pneumocócica)

As vacinas Meningocócica e Pneumocócica são vacinas de antigénio bacteriano. A abordagem conjunta aqui apresentada assenta na sua similitude. A primeira faz parte do PNV, ao contrário da segunda. Na gravidez, a administração rotineira da vacina meningocócica não é aconselhada, devendo, no entanto, ser administrada em contexto de epidemias de meningococemia<sup>1</sup> ou no caso de viagens para zonas endémicas.

A vacinação pneumocócica, se indicada (p.e.

imunodeprimidos, esplenectomizados, portadores de insuficiência renal crónica e doenças crónicas pulmonares, cardiovasculares e hepáticas), não deve ser alterada ou adiada pela existência de uma gravidez<sup>13,14</sup>. O uso quase exclusivo destas vacinas na população infantil (principalmente a Meningocócica) não permite a recolha de dados consistentes. Porém, não estão reportadas reacções adversas<sup>13</sup>.

### Papilomavírus Humano (HPV)

A vacina contra o HPV foi introduzida recentemente no PNV. É uma vacina de antigénio recombinante, administrada entre os 10 e os 13 anos, não sendo recomendada durante a gravidez, apesar de, não existir evidência de efeito teratogénico<sup>2</sup>. A amamentação não é uma contra-indicação à vacinação<sup>2</sup>. Se iniciado o esquema vacinal, a sua conclusão deve ser protelada para o período pós-parto.

### Tétano e difteria

A vacina contra o Tétano e Difteria é um toxóide. Assume particular importância em regiões carenciadas do globo. É recomendada se a grávida nunca tiver sido vacinada ou se esta imunização tiver ocorrido há mais de 10 anos<sup>12</sup>. Apesar de recomendada e de não haver evidência de teratogenicidade, esta vacinação deve protelar-se para o segundo trimestre de gravidez<sup>12</sup>. A imunização até seis semanas antes do parto confere ao recém-nascido protecção contra o tétano neonatal.

### BCG

É uma vacina de agente bacteriano vivo-atenuado (*Micobacterium bovis*), administrada aos zero meses. É contra-indicada durante a gravidez<sup>12</sup>.

## 2. Outras vacinas

### Febre amarela

A Febre amarela é uma doença causada pelo vírus da Febre Amarela. A vacina é de vírus vivo-atenuado. É contra-indicada durante a gravidez, com excepção do caso de deslocação inadiável para zonas de risco elevado<sup>1</sup>. Não existe evidência de reacções adversas reportadas. Um estudo, com 304 grávidas expostas à vacina, não mostrou evidência de aumento da incidência de malformações fetais *major*<sup>2</sup>.

### Hepatite A

A vacina contra a Hepatite A é de vírus inactivado. É aconselhada apenas se existir um elevado risco de exposição<sup>12</sup>. Um estudo recente, com 23 grávidas expostas inadvertidamente no primeiro e segundo trimestres, não evidenciou quaisquer reacções adversas ou efeitos teratogénicos<sup>15</sup>.

### Raiva

A vacina contra a Raiva é uma vacina de vírus inativado. Em indivíduos com elevado risco de pré-exposição, nomeadamente em veterinários e pessoal de laboratório, a vacinação deve ser efectuada<sup>12</sup>. É mandatário o tratamento pós-exposição com imunoglobulina e/ou imunização com vacina, conforme recomendações oficiais (como em outras situação de contactos de risco).

### Varicela

A vacina contra a Varicela é de vírus vivo-atenuado, sendo, por conseguinte, contra-indicada na gravidez. À semelhança da vacina da Rubéola, após a sua administração, a gravidez deve ser adiada um a três meses<sup>16</sup>. Porém, se administrada inadvertidamente, não há indicação para a sua interrupção. Um estudo retrospectivo de 10 anos (1995-2005), efectuado num universo de 981 mulheres vacinadas inadvertidamente, não registou qualquer Síndrome de Varicela Congénita após imunização e concluiu que a percentagem de malformações fetais, neste universo, era sobreponível ao da população geral<sup>16</sup>. O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), dos EUA, recomenda, desde 2005, a determinação da imunidade a todas as mulheres na pré-concepção que desconheçam história de doença. Caso a imunidade seja inexistente, há indicação para a vacinação antes da gravidez<sup>9,14</sup>. Da mesma forma, todas as mulheres não imunes são vacinadas aquando da alta hospitalar no pós-parto<sup>14</sup>.

### 3. Especial consideração: Vacina da Gripe Sazonal e Gripe A

#### Vacina contra a Gripe Sazonal

A infecção provocada pelo vírus *Influenza*, vulgarmente chamada gripe sazonal, não tem incidência superior em mulheres grávidas<sup>2</sup>. Existem, no entanto,

durante a gravidez, alterações fisiológicas próprias desse estado (nomeadamente no sistema cardiovascular e respiratório), que quadruplicam o risco de hospitalização aquando de uma infecção por *Influenza*<sup>17</sup>. Sabe-se que a probabilidade de doença grave é superior no terceiro trimestre de gravidez, sendo o risco de hospitalização das grávidas similar ao dos indivíduos com condições de alto risco<sup>17</sup>. Este torna-se ainda mais elevado em grávidas com co-morbilidades, concretamente asma<sup>17</sup>.

A vacina contra a gripe sazonal é uma vacina de vírus inativado (existem vacinas de vírus vivo atenuado, não disponíveis em Portugal). A resposta imune à vacina é eficaz em mulheres grávidas e não grávidas<sup>1</sup>. A segurança desta vacina, assumida em parte com base na experiência demonstrada com outras vacinas de vírus inativado<sup>19</sup>, é elevada e o risco de infecção fetal é baixo, dado que a passagem transplacentar do vírus é rara<sup>18</sup>. Um estudo de Munoz et al (2004), com uma amostra de 7183 grávidas, revelou que houve diminuição de doença das vias respiratórias superiores e inferiores em grávidas vacinadas e a frequência de ameaça de parto pré-termo, parto pré-termo e outras complicações obstétricas foram sobreponíveis às da população em geral<sup>20</sup>.

As recomendações quanto à vacinação da população grávida variam de país para país. Nos EUA, é recomendada a vacinação de todas as grávidas no período de Inverno. Até 2005, a vacinação era recomendada no segundo e terceiro trimestres de gravidez e desde então, em qualquer trimestre. No Canadá e na Austrália, a recomendação estende-se apenas a grávidas no segundo e terceiro trimestres. Por outro lado, no Reino Unido, só é aconselhada a vacinação (também nos dois últimos trimestres) nas grávidas com co-morbilidades<sup>15</sup>. Em outros países, como Alemanha, França e Portugal, não existe uma estratégia de vacinação rotineira de grávidas contra o vírus *Influenza*. Assim (e tendo em conta que os EUA são o país com maior experiência

Quadro 1 – Guias para a vacinação em grávidas (adaptado de ACIP, 2007)<sup>12</sup>

VACINAS	CONTRA INDICAÇÃO	ACONSELHADA (SE INDICAÇÃO)	RECOMENDAÇÃO ESPECIAL*
VASPR	X		
Hepatite B		X	
Poliomielite			X
Meningocócica			X
Pneumocócica			X
HPV	X		
Tétano e difteria		X	
BCG	X		
Febre amarela	X		
Hepatite A			X
Raiva			X
Varicela	X		
Gripe sazonal		X	

\*grávida exposta ou em situação de risco; a protecção contra doença supera o risco teórico da vacina

VASPR- Vacina contra rubéola, sarampo e parotidite;

BCG- vacina contra o bacilo de Calmette e Guérin (Tuberculose)

HPV- Papilomavírus humano

na vacinação contra a *Influenza*), impõe-se recordar aqui as 'guidelines' do American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG 2004)<sup>21</sup>: vacinação de todas as grávidas na estação da gripe; o *timing* ideal – entre Outubro e Novembro; qualquer risco teórico da vacinação é largamente ultrapassado pelos benefícios; há protecção do recém-nascido nos primeiros seis meses de vida.

### Vacina contra a infecção por H1N1 (gripe A)

Pouco se sabe acerca da infecção e da doença provocada pelo vírus H1N1. No entanto, extrapolações feitas com base em pandemias de gripe anteriores justificam toda a atenção e preocupação com este vírus. Historicamente, sabe-se que, tanto nas epidemias de gripe sazonal como nas pandemias de gripe de 1918 e 1957, ocorreu uma grande morbidade e mortalidade, nomeadamente em mulheres grávidas<sup>22</sup>. Presume-se que, em 1957 metade das mulheres que morreram estariam grávidas<sup>23</sup>.

Uma casuística do estado Americano da Califórnia, efectuada entre Abril e Agosto de 2009, mostrou que, em 94 grávidas internadas, cinco morreram e 1/3 tinha co-morbilidades associadas à gravidez como Asma, *Diabetes mellitus* tipo 2 e Hipertensão arterial<sup>24</sup>. Estes e outros dados levaram a Organização Mundial de Saúde (OMS), em Outubro de 2009, a concluir que as grávidas têm 10 vezes mais probabilidade de necessitar de cuidados intensivos que a população em geral, e que sete a 10% das grávidas hospitalizadas estavam no segundo e terceiro trimestres de gestação. Esta constatação impeliu a OMS a recomendar a vacinação de todas as mulheres grávidas nos dois últimos trimestres de gestação.

As vacinas disponíveis na Europa (Portugal incluído) existem em unidose e multidose, são de vírus inactivado e estão todas aprovadas para uso em grávidas<sup>25</sup>. Os poucos estudos existentes, no que diz respeito à segurança, mostram que as reacções adversas são sobreponíveis à vacina da gripe sazonal, sendo a maioria delas banais<sup>26</sup>. Alguns componentes destas vacinas, como o tiomersal (derivado do mercúrio) e os adjuvantes (ASO3 e MF59, comumente chamados escalenos) são controversos.

Um estudo mostrou que o tiomersal (substância conservante que contém mercúrio – o etilmercúrio) tinha implicações no neuro-desenvolvimento, incluído autismo<sup>9</sup>. Estudos posteriores efectuados no Reino Unido, com cerca de 100.000 (estudo retrospectivo) e 14.000 (estudo prospectivo) crianças, não mostraram qualquer correlação entre a administração de vacinas com tiomersal e alterações do neurodesenvolvimento<sup>9</sup>.

Os adjuvantes, problematizados aquando da recomendação da vacinação em massa contra a gripe A, são substâncias naturais ou sintéticas que potenciam a imunidade, sendo usados há vários anos em algumas

vacinas inactivadas (como as vacinas do Tétano e Difteria, Pertussis e Poliomielite) para promover, acelerar e prolongar a resposta imune. No entanto, novos adjuvantes, concretamente o MF59 e ASO3, são usados nas vacinas contra a infecção por H1N1, assim como em algumas vacinas contra a gripe sazonal, Hepatite B e contra o HPV. Estes aditivos não estão autorizados nem aprovados no Canadá e nos EUA, ao invés da Europa. Associado à vacinação está o aumento do risco da Síndrome de Guillain-Barré, sendo que a incidência desta patologia neurológica é rara e significativamente menor do que o risco global da síndrome aquando de uma infecção pelo vírus *Influenza*.

O Alto Comissariado para a Saúde Pública de França emitiu um parecer em que defende que os problemas com o tiomersal, os adjuvantes e a síndrome de Guillain-Barré não estão cientificamente comprovados e, por conseguinte, não constituem um motivo suficiente para a evicção da vacinação<sup>27</sup>.

### CONCLUSÕES

A vacinação na gravidez pode e deve ser considerada como uma estratégia de saúde pública, já que representa uma oportunidade na prevenção de doenças em mulheres grávidas e em recém-nascidos.

A vacinação das mulheres nesta fase deve ter sempre em conta o risco de doença e a protecção contra uma circunstância em particular. A preocupação fundamental deve ser a segurança do embrião e/ou feto e os potenciais riscos para a mãe.

Em termos concretos, as grandes orientações são:

1. As imunoglobulinas, os toxóides, as vacinas bacterianas e de vírus inactivado são seguras na gravidez.
2. As vacinas de bactérias e vírus vivo-atenuados são contra-indicadas na gravidez (salvo situações de risco).
3. Se administradas inadvertidamente, não há indicação para interrupção da gravidez.
4. O risco teórico de qualquer vacina deve protelar a sua administração para o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

### Desafios para o futuro

Estão em curso estudos sobre várias vacinas potencialmente utilizáveis na gravidez, nomeadamente vacinas contra bactérias e vírus responsáveis pelo grande número de infecções neonatais ameaçadores da vida e outras muito frequentes neste período, tais como: Vírus Sincicial Respiratório, *Influenza* e *Parainfluenza*, *Herpesvírus*, *Pertussis* e *Streptococcus* do grupo B. Este último agente é o maior patogéneo do período neonatal e a maior causa de doença invasiva nos primeiros três meses<sup>29</sup>. Existe de forma comensal, na flora vaginal e peri-anal, em 15% a 40% das mulheres grávidas<sup>29</sup>.

Apesar da profilaxia antibiótica intra-parto ter reduzido substancialmente as infecções por este agente, é previsível que a imunização tenha um efeito benéfico potencialmente superior na diminuição de infecções resistentes à antibioterapia e na diminuição da incidência de doença nos recém-nascidos<sup>29</sup>. Nos EUA, estão a ser desenvolvidos estudos com o intuito de criar uma vacina eficaz contra o *Streptococcus* do grupo B.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. MUNOZ FM, ENGLUND JA: Vaccines in pregnancy. *Inf Dis Clin N Am* 2001;15(1):253-271.
2. SOGC: Clinical Practice Guidelines. Immunization in Pregnancy. *Intl J Gynecol Obstetr* 2009;15:187-191.
3. BRENT RL: Risks and benefits of immunizing pregnant women: The risk of doing nothing. *Reproductive Toxicol* 2006;21:383-9.
4. AAGAARD-TILLERY K, SILVER R, DALTON J: Immunology of normal pregnancy. *Seminars Fetal Neonatal Med* 2006;11:279-295.
5. SACKS G, SARGENT I, REDMAN C: An innate view of human pregnancy. *Immunol Today* 1999;20(3):114-8.
6. LUPPI P: How immune mechanism are affected by pregnancy. *Vaccine* 2003;21:3352-7.
7. VEENSTRA NA NIEUWENHOVEN AL, HEINEMAN MJ, FAAS MM: The immunology of successful pregnancy. *Human Reproduction Update* 2003;9(4):347-357
8. BRENT RL: Immunization of pregnant women: reproductive, medical and societal risks. *Vaccine* 2003;21:3413-21.
9. DUNLOP AL et al: The clinical content of preconception care: immunizations as part of preconception care. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):S290-5.
10. CHANG S, BALL R, BRAUN M: Elective termination of pregnancy after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): 1990-2006. *Vaccine* 2008;26:2428-32.
11. BADILLA X et al: Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Ped Inf. Dis J* 2007;26(9):830-5.
12. CDC: Guidelines for vaccinating pregnant women: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR* 2007.
13. CAROL ID, WILLIAMS DC: Pre-travel vaccination and medical prophylaxis in the pregnant traveler. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2008;6:259-275.
14. CDC: Recommended Adult Immunization Schedule. *MMWR* 2009;57(53).
15. WILSON G, STEPHENS S, JONES S, THOMAS S: Preliminary data on the use of hepatitis A and B vaccines during pregnancy. *Abst Reproductive Toxicol* 2009;28:137.
16. WILSON E et al: Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 years of the pregnancy registry. *J Inf Dis* 2008(1);197;Suppl 2:178-184.
17. BLACK S et al: Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza virus. *Lancet* 2009;374:2115-22.
18. MAK J, MANGTANI P, LEESE J, WATSON JM, PFEIFER D: Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Inf Dis* 2008;8:44-52.
19. SKOWRONSKI DM, SERRES GD: Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009;27:4754-770.
20. MUNOZ FM et al: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-1106.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists: Influenza vaccination and treatment during pregnancy: ACOG committee opinion n° 305. *Obstet Gynecol* 2004;104:1125-6.
22. JAMIESON DL et al: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-58.
23. TAMMA PD et al: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(6):547-552.
24. LOUIE JK et al: Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35.
25. World Health Organization: Weekly epidemiological record. 2009;84:505-516.
26. RASMUSSEN SA, JAMIESON DJ, BREESE J: Pandemic influenza and pregnant women. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(1):95-100.
27. PICONE O et al: Pandémie de grippe A H1N1 2009 et grossesse: épidémiologie, diagnostic et prise en charge. *J Gynécob Obstétr Biol Reproduction* 2009;38:615-628.
28. CDC: Safety of Influenza A(H1N1) 2009 Monovalent vaccines. *MMWR* 2009:58.
29. PATTEN S et al: Vaccination for Group B *Streptococcus* during pregnancy: Attitudes and concerns of women and health care providers. *Social Science and Med* 2006;63:347-358.