

VACINAÇÃO NA GRAVIDEZ: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A IMUNIZAÇÃO MATERNO-FETAL

Anna Carolina Lopes de Lira ¹
José Anderson da Silva Gomes ²
Maria Luísa Figueira de Oliveira ³
Gleidson Victor Ramos da Silva ⁴
Fernanda das Chagas Ângelo Mendes Tenório ⁵

RESUMO

A vacinação durante a gestação diminui o risco de doença, tanto materna, quanto fetal, por meio da transferência transplacentária de IgG no útero e pela transferência de IgA para o recém-nascido pelo leite materno. Vacinas testadas e atualmente utilizadas em gestantes são consideradas eficazes, seguras e imunogênicas de maneira satisfatória. Com diferentes mecanismos de defesa, cada tipo delas possui diferentes afinidades com os receptores placentários, variando no transporte dos anticorpos. O momento ótimo de fazer a vacinação também é um ponto discutido, já que não há um consenso de quando seria o melhor momento para fazer a aplicação, sendo este quando haveria uma maior disponibilidade de anticorpos maternos livres para a transferência placentária. Nesta revisão de literatura, os dados foram encontrados no PubMed e Google Scholar; em artigos a partir do ano de 2016; em português, espanhol e inglês; com as palavras-chave vacinação materna, COVID-19, vacinação materna COVID-19, gravidez, imunização vertical, placenta e saúde materna. Compreender a transferência de anticorpos pela placenta é vital para formar a estratégia de vacinação materna. Há pesquisas recentes sobre o momento da vacinação na gravidez, que tem implicações no momento das vacinas atuais e futuras.

Palavras-chave: Vacinação, Gravidez, Imunização vertical, Placenta, Leite materno.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, lopeslira.carolina@gmail.com ;

² Graduando do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, andy_silvacarte@outlook.com;

³ Mestranda Curso de Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, malufigueira_2@outlook.com;

⁴ Graduando do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, gleidson.victor@ufpe.br;

⁵ Professora orientadora: Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, facs14@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

A gestação é um momento ímpar da vida e, para sua evolução, deve haver uma perfeita harmonia entre o corpo da mãe e do feto. Entre as muitas alterações anatômicas e fisiológicas que ocorrem neste período, o surgimento da placenta se faz importante para a saúde de ambos. Ela funciona como um agente único da simbiose materno fetal nas demandas renais, respiratórias, gastrointestinais, endócrinas e imunológicas (Guttmacher, A. E., et al., 2014). O leite materno também participa do transporte de componentes importantes para a proteção contra patógenos no início da vida do bebê e contribui para o seu desenvolvimento imunológico (Chu, Helen Y., 2020). Ele diminui o risco de sepse e enterocolite necrosante em bebês prematuros e está associado à diminuição do risco de infecções virais respiratórias, otite média aguda e gastroenterite (Sankar, Mari Jeeva et al., 2015).

Alterações fisiológicas nos sistemas cardiorrespiratório e imunológico durante a gravidez aumentam a vulnerabilidade materna a infecções e à hipóxia. Os volumes pulmonares maternos se encontram reduzidos e a dispneia fisiológica pode ser um efeito comumente presente (Chervenak FA, McCullough LB, Bornstein E, et al., 2021). Por estes motivos que mulheres grávidas, quando comparadas a não grávidas, possuem uma maior suscetibilidade a doenças graves. Desta forma, quando garantida uma boa saúde materna, consequentemente se refletirá em uma boa saúde para o feto, reduzindo a morbidade de ambos. A vacinação de mulheres grávidas tem sido recomendada para prevenir a gripe sazonal, coqueluche e tétano; elas possuem um perfil de segurança bem definido; sendo então uma abordagem eficaz para proteger o bebê por meio da transferência passiva de anticorpos placentários. (Munoz FM., 2021).

METODOLOGIA

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nos artigos publicados a partir do ano de 2016 nas bases de dados PubMed e Google Scholar; nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos da seleção os artigos que não correspondiam a estes três idiomas. Foram utilizadas as palavras-chave: vacinação materna, COVID-19, vacinação materna COVID-19, gravidez, imunização vertical, placenta e saúde materna. As informações foram acessadas em 2021, já que a implantação da vacinação COVID-19 teve início no referido ano.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Infecções como a gripe, varicela, hepatite E, malária, Zika e Covid-19 causam um quadro clínico mais grave em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas. O motivo do aumento dessa suscetibilidade ainda não é completamente compreendido, porém, estudos mostram que está relacionado aos mecanismos específicos de cada patógeno (Chu, Helen Y., 2020). Automaticamente, o estudo e compreensão destes mecanismos é importante para que medidas sejam desenvolvidas, visando proteger gestantes e seus fetos.

Infecções por Influenza podem ser causadoras de hospitalização, pneumonia bacteriana secundária, aborto espontâneo, nascimento prematuro, baixa migração de células T CD8 para os pulmões e alta inflamação no organismo materno (Ortiz J.R., Englund J. A, Neuzil K.M., 2011). Na pandemia de 1918, cerca de 27% de mortalidade foi observada em mulheres grávidas (Rasmussen, Sonja A et al., 2008). Já na pandemia de influenza A/H1N1 em 2019, gestantes cursando especialmente o terceiro trimestre tiveram maior gravidade da doença (Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al., 2010). Com base em ensaios clínicos randomizados, há um consenso de que a vacina da gripe é segura, imunogênica e eficaz na gravidez.

A infecção por varicela zoster na gestação pode estar associada à doença disseminada, que pode causar efeitos adversos ao feto por meio da varicela congênita que é caracterizada por hipoplasia do membro, atrofia do nervo ótico, microcefalia, convulsões e lesões cutâneas (Paryani, Sharon G., and Ann M. Arvin, 1986). O uso da vacina contra varicela na gravidez é contraindicado.

A hepatite E é uma doença adquirida pela transmissão oro-fecal, sendo causada por um patógeno associado à má qualidade da água consumida e falta de saneamento básico. Em um estudo de campo comparativo de gestantes e não gestantes, os números de hepatite viral em gestantes havia crescido de 2,1% para 17,3%. Neste mesmo estudo, a hepatite fulminante se desenvolveu em cerca de 22% das gestantes em comparação com nenhum caso em não gestantes; esses números aumentaram entre o segundo e o terceiro trimestre da gravidez e a mortalidade neste período foi estimada em 25-30% destas gestantes (Pérez-Gracia, M. T., Suay-García, B., & Mateos-Lindemann, M. L., 2017).

Em regiões endêmicas de malária, há uma estimativa de que gestantes tenham risco três vezes maior de apresentar malária na forma grave do que mulheres não gestantes (Luxemburger, Christine et al., 1997). O *Plasmodium falciparum* apresenta um tropismo pela placenta e isso aumenta a chance de baixo peso e de parto prematuro. Nestes casos, a quimioprevenção é indicada no segundo ou terceiro trimestre de gestação em áreas endêmicas, permitindo que parte da imunidade materna seja transmitida verticalmente.

Mulheres grávidas infectadas pelo Citomegalovírus variam muito na expressão das manifestações clínicas, de assintomáticas a sintomas semelhantes a mononucleose. Já nos fetos, as manifestações clínicas flutuam entre perda auditiva neurosensorial, coriorretinite, deficiência de crescimento intrauterino, parto prematuro, hepatoesplenomegalia, microcefalia e doença fulminante (Adler, Stuart P.; Nigro, Giovanni., 2013).

O Zika vírus também promove uma infecção com efeitos específicos na gravidez, além de provocar uma provável viremia prolongada neste mesmo grupo. O vírus infecta a placenta e a transmissão de células neuronais fetais, causando morte celular e morte; também pode aumentar o risco de defeitos congênitos de nascença como a microcefalia e retardo de crescimento intrauterino (Brasil, Patrícia et al., 2016).

Na gravidez, a infecção pela Covid-19 pode causar complicações como eventos tromboembólicos (infarto do miocárdio, tromboembolismo venoso e pré-eclâmpsia), natimortos e prematuros (com 22% dos recém-nascidos prematuros, em comparação com a média nacional dos EUA de 10%, em uma grande revisão), aumento nas taxas de cesárea (iatrogênica e espontânea), perda perinatal e até morte materna quando comparada a casos com gestantes não infectadas (Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al., 2020). Observou-se que entre 400.000 mulheres de 15 a 44 anos com sintomas de COVID-19, a admissão na UTI, ventilação invasiva, oxigenação extracorpórea e morte foram mais prováveis em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas (Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A., 2020).

Várias vacinas contra Covid-19 foram desenvolvidas nos últimos anos com diferentes plataformas. As vacinas AstraZeneca e J&J usam adenovírus como vetor para entregar proteínas virais de SARS-Cov-2, ou seja, são vetores que podem infectar células humanas após a inoculação, mas não podem se replicar nestas células, oferecendo essas proteínas para a mãe sem transferir o vetor para o feto. Estudos em animais não mostraram efeitos adversos

na gravidez, porém, as grávidas foram excluídas dos estudos em humanos inicialmente (Stedman A, Wright D, Wichgers Schreur PJ, et al., 2019).

As vacinas Pfizer e Moderna se baseiam na tecnologia de mRNA, que não entra no núcleo da célula, não causando assim alterações no DNA da célula; o mRNA é degradado rapidamente na célula, fazendo com que a transmissão do mRNA do patógeno para o feto seja muito improvável (Centers for Disease Control and Prevention, 20220). A vacina Novavax é formada por nanopartículas recombinantes baseadas na proteína Spike do SARS-Cov-2, sua tecnologia é semelhante à da vacina contra influenza e hepatite B, sendo assim comprovadamente segura em relação ao uso na gravidez (Keech C, Albert G, Cho I, et al., 2020). Os ensaios das vacinas Moderna e Pfizer relataram 13 e 23 gestações, respectivamente, com um único aborto espontâneo no grupo placebo em ambos os ensaios, enquanto o ensaio AstraZeneca relatou 21 gestações com 2 abortos espontâneos no grupo da vacina e 3 no grupo do placebo. A J&J relatou 8 gestações em seu ensaio de vacina, com um único aborto espontâneo em cada grupo (Zamparini, J. et al., 2021).

Para prevenir ou amenizar os efeitos da maioria destas infecções, a vacinação da mulher durante a gravidez ou antes é uma importante estratégia que aumenta a proteção da mãe e, conseqüentemente, do feto pelo aumento das concentrações de anticorpos específicos que poderão participar da transferência transplacentária. O momento mais adequado para vacinação ainda não é um consenso, podendo variar entre o segundo e o terceiro trimestre de gestação (Calvert A, Jones CE., 2017). Bebês prematuros podem ser prejudicados por essa falta de consenso do momento certo de vacinação uma vez que passam menos tempo expostos a transmissão vertical de anticorpos que um bebê de tempo normal, outro ponto negativo é que, se a vacina for aplicada nas últimas semanas de gestação, pode não haver tempo suficiente para oferecer uma imunização ótima para o feto. Ambas as situações diminuem as quantidades de anticorpos recebidos pelo feto e aumentam o risco de infecção por doenças evitáveis por vacinas. A imunização vertical de ideal é um equilíbrio entre haver tempo suficiente entre a imunização da gestante, chegar à concentração ideal de imunoglobulinas que tenham afinidade com o receptor placentário e o parto.

Entre as imunoglobulinas maternas circulantes, apenas a IgG atravessa eficientemente a placenta. Suas diferentes subclasses possuem diferentes afinidades com o receptor neonatal (FcRn) e, conseqüentemente, diferentes eficiências no transporte. A maior afinidade é do

IgG1, seguida pelo IgG4, IgG3 e IgG2 (Calvert A, Jones CE., 2017). O leite materno contém secreção de IgA e IgG. Os anticorpos do leite materno ingeridos não entram na circulação neonatal, mas os anticorpos secretores podem prevenir a colonização e invasão microbiana revestindo as superfícies da mucosa (Koch MA, Reiner GL, Lugo KA, Kreuk LSM, Stanbery AG, Ansaldo E, et al., 2016). Com o sistema imunológico da mulher alterado durante a gravidez, ocorrem mudanças na resposta T-helper 2 e imunidade humoral, bem como uma diminuição das células natural killer e de células dendríticas plasmocitoides circulantes, expondo as gestantes a possíveis infecções virais e doenças graves (Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transmissão vertical de anticorpos durante a gestação é uma estratégia eficaz para promover tanto a proteção materna, quanto do recém-nascido durante a janela que ainda não recebeu suas próprias vacinas. Os anticorpos maternos contribuem para a homeostase intestinal do bebê, protegendo as bactérias comensais, impactando o desenvolvimento do sistema imunológico do intestino e na prevenção de respostas alérgicas no início da vida. É importante que sejam feitos mais estudos sobre o tema, para que haja um refinamento do tempo ótimo de vacinação em gestantes e, conseqüentemente, mais eficaz imunização vertical de seus fetos. Novas tecnologias de vacina, mais específicas em dose e afinidade de anticorpos, podem ser estudadas para que seus mecanismos de ação sejam mais eficazes.

REFERÊNCIAS

Guttmacher, A. E., et al. “The Human Placenta Project: Placental Structure, Development, and Function in Real Time”. **Placenta**, vol. 35, no 5, maio de 2014, p. 303–04.

Chu, Helen Y. (2020). Immunobiological aspects of vaccines in pregnancy: Maternal perspective., **Maternal Immunization**, 43–65.

Sankar, Mari Jeeva et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. **Acta paediatrica**, v. 104, p. 3-13, 2015.

Munoz FM. Can we protect pregnant women and young infants from COVID-19 through maternal immunization? **JAMA Pediatr** 2021 (epub 29 January 2021).

Chervenak FA, McCullough LB, Bornstein E, et al. Professionally responsible COVID-19 vaccination counseling of obstetric/gynecologic patients. **Obstet Gynecol** 2021 (epub 1 February 2021).

Calvert A, Jones CE. Placental transfer of antibody and its relationship to vaccination in pregnancy. **Curr Opin Infect Dis.** 2017;30(3):268-273.

Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. **Physiol Rev** 2021;101(1):303-318.

Ortiz J.R., Englund J.A., Neuzil K.M. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions
Vaccine, 29 (27) (2011), pp. 4439-4452

Rasmussen, Sonja A et al. "Pandemic influenza and pregnant women." **Emerging infectious diseases** vol. 14,1 (2008): 95-100.

Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. **JAMA.** 2010;303(15):1517–1525.

Paryani, Sharon G., and Ann M. Arvin. "Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella." **New England Journal of Medicine** 314.24 (1986): 1542-1546.

Brasil, Patrícia et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016.

Pérez-Gracia, María Teresa; Suay-García, Beatriz; Mateos-Lindemann, María Luisa. Hepatitis E and pregnancy: current state. **Reviews in medical virology**, v. 27, n. 3, p. e1929, 2017.

Luxemburger, Christine et al. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. **Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene**, v. 91, n. 3, p. 256-262, 1997.

Adler, Stuart P.; Nigro, Giovanni. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. **Clinical infectious diseases**, v. 57, n. suppl_4, p. S189-S192, 2013.

Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 – COVID-NET, 13 states, March 1 - August 22, 2020. (**MMWR**) **Morb Mortal Wkly Rep** 2020;69(38):1347-1354.

Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection in pregnancy: A systematic review. **Gynecol Obstet Invest** 2020;85(4):295-306.

Kyle MH, Glassman ME, Khan A, et al. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic. **Semin Perinatol** 2020;44(7):1-10.

Koch MA, Reiner GL, Lugo KA, Kreuk LSM, Stanbery AG, Ansaldo E, et al. Maternal IgG and IgA antibodies dampen mucosal T helper cell responses in early life. **Cell** 2016;165(4):827–41.

Stedman A, Wright D, Wichgers Schreur PJ, et al. Safety and efficacy of ChAdOx1 RVF vaccine against Rift Valley fever in pregnant sheep and goats. **NPJ Vaccines** 2019;18(4):4454

Centers for Disease Control and Prevention. Understanding mRNA COVID-19 vaccines. 18 December 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>> (acessado em 4 de fevereiro 2021).

Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. **N Engl J Med** 2020;383(24):2320-2332.

Zamparini, J. et al. Considerations for COVID-19 vaccination in pregnancy. **South African Medical Journal**, v. 111, n. 6, p. 544-549, 2021.