

CAMILA FRANZIN MARQUES

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

JULIA OLIVEIRA ARGENTONI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

FERNANDA TANIGUCHI FALLEIROS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

CAROLINA MARQUES FONTES BITTENCOURT

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

GABRIELA MINARI

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

GIOVANNA CURTI CAMPOS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

MARIANA MORAES DIAS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

CAROLINA OZAWA

*Secretaria Municipal de Saúde de Santos, SMS, Santos,
SP, Brasil.*

MARIA CÉLIA CUNHA CIACCIA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

VERA ESTEVES VAGNOZZI RULLO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.*

Recebido em dezembro de 2019.

Aprovado em agosto de 2020.

REPERCUSSÕES NO PERÍODO NEONATAL APÓS A VACINAÇÃO CONTRA O VÍRUS INFLUENZA DURANTE A GESTAÇÃO

RESUMO

Objetivo: Avaliar se recém-nascidos pré-termos ou pequenos para a idade gestacional se relaciona com a vacinação contra o vírus Influenza durante a gestação. **Método:** Estudo transversal realizado de fevereiro de 2017 a Janeiro de 2019. Os dados foram colhidos através da carteira de saúde da gestante, do recém-nascido e de questionários respondidos pelas 515 mães durante as consultas de puericultura de seus recém-nascidos em dez Unidades Básicas de Saúde. **Resultados:** A vacinação contra o vírus influenza durante a gestação não se associou com a prematuridade ou com o baixo peso ao nascer. Ter resfriado no primeiro trimestre gestacional, aumenta cerca de 17 vezes a chance de prematuridade. **Conclusão:** A vacinação contra o vírus Influenza durante a gestação não se relacionou com o peso ao nascer e com a Idade gestacional.

Palavras-Chave: gravidez; vacinação; recém-nascido; vírus da influenza A; vírus da influenza B.

REPERCUSSIONS IN THE NEONATAL PERIOD AFTER VACCINATION AGAINST INFLUENZA VIRUS DURING PREGNANCY

ABSTRACT

Objective: Assessing whether preterm or small-for gestational-age infants are related to vaccination against the Influenza virus during gestation. **Method:** Cross - sectional study carried out from February 2017 to January 2019. Data were collected from the pregnant woman's, newborn's health card and questionnaires answered by the 515 mothers who attended the child care clinics of her newborn in ten Basic Health Units. To verify factors associated with the occurrence of prematurity or low birth weight according to the gestational age of the newborns, a logistic regression was performed, considering a 95% confidence interval. **Results:** Vaccination against influenza virus during pregnancy was not associated with prematurity or low birth weight. Having a cold in the first trimester of pregnancy increases the chance of prematurity by about 17 times. **Conclusion:** Influenza vaccination during pregnancy was not related to birth weight and gestational age.

Keywords: pregnancy; vaccination; newborn; influenza A virus; influenza B virus.

INTRODUÇÃO

O vírus Influenza causa doença respiratória grave no inverno em todo o mundo. As gestantes apresentam maior morbidade e mortalidade devido à infecção pelo vírus Influenza em comparação com mulheres não grávidas de idade semelhante¹. Durante a gravidez há um forte impacto no aumento das taxas de hospitalização devido a doença respiratória causada por esse vírus^{2,3}. Além disso, pode, também, ter um impacto negativo nos resultados neonatais como ser pequeno para a idade gestacional⁴.

Com o intuito de reduzir a morbidade e mortalidade é recomendada a vacina contra o vírus influenza durante a gravidez nos meses de maior circulação do vírus^{5,6,7}.

Há vários estudos relatando sobre a segurança da vacina realizada durante a gestação^{8,9}, porém, ainda permanecem alguns questionamentos sobre as repercussões que essa vacina poderá causar nos recém nascidos dessas mães¹. Há dados na literatura levantando a hipótese para dois possíveis resultados no período neonatal decorrentes dessa vacina: o aumento no número de prematuros e recém-nascidos pequenos para idade gestacional¹⁰, enquanto que outros, referem diminuição no número desses dois resultados^{11,12}. No estudo de Ahrens et al.¹⁰ foi encontrado um maior risco de ter parto prematuro em mães que fizeram o uso da vacina contra gripe durante a gestação. Entretanto, nos estudos de Steinhoff et al.¹¹ e Zaman et al.¹² a imunização materna durante a gravidez contra o vírus influenza, durante o período de maior circulação do vírus, foi associado com uma proporção mais baixa de pequeno para idade gestacional e um aumento da média do peso de nascimento.

Esses dados sugerem que a prevenção da infecção contra o vírus influenza durante a gestação pode ter influência no crescimento intrauterino. Considerando que os recém-nascidos pequenos para idade gestacional e os prematuros estão associados a maior morbidade e mortalidade a curto e a longo prazo^{13,14}, acredita-se ser de muita importância a realização de novas pesquisas com o intuito de fornecer informações adicionais sobre a segurança da vacina Influenza durante a gestação e as suas repercussões nos resultados neonatais. Novos estudos podem trazer mais esclarecimentos sobre a segurança da vacina contra influenza durante a gravidez. As grávidas podem relutar em ser vacinadas devido à preocupação do que pode acontecer com seus bebês. Há poucas evidências sobre os riscos associados com a vacinação contra a gripe durante a gestação, deixando uma lacuna no conhecimento que pode afetar a aceitação da vacina.

O impacto dessa vacina nos resultados neonatais pode ter implicações importantes a nível de saúde pública e ter o conhecimento se ocorre uma associação entre o recebimento da vacina contra a gripe durante a gravidez com os resultados neonatais levou-nos a realização desse estudo. O objetivo desse estudo é comparar os resultados neonatais entre as mulheres que receberam a vacina contra o vírus influenza durante a gravidez com os neonatos das que não receberam.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal realizado no período de Fevereiro de 2017 a Janeiro de 2019 quando foram colhidas informações através de questionários sobre a gestação e parto respondidos pelas mães que comparecerem nas primeiras consultas de puericultura de seus recém-nascidos na Unidade Básica de Saúde. Foram, também, colhidas as informações através de checagem da carteira de saúde da gestante e do cartão do berçário contendo dados do parto. Foram sorteadas 10 das 30 policlínicas existentes no município de Santos para participação na pesquisa.

Foram excluídas as mães com as seguintes patologias: hipertensão, diabetes, asma, doença renal, cardíaca, pulmonar, com história de tabagismo, alcoolismo e com relatório de idade gestacional implausível (< 25 ou > 42 semanas gestação), recém-nascido com malformação e gemelar. Foram excluídas também as mães que não incluíam os meses de maior circulação do vírus influenza no período gestacional.

Através do questionário foram colhidos os dados: Idade, raça e instrução da mãe, renda familiar, estado civil, primípara, intervalo do último parto, antecedentes de resfriado durante a gravidez diagnosticado por médico, data da última menstruação.

Foi verificado na carteira do berçário o tipo de parto, Peso de Nascimento e Idade Gestacional. Foi considerado prematuro a Idade Gestacional <37 semanas e Pequeno para Idade Gestacional o peso de nascimento < percentil 10 para a idade gestacional e sexo^{15,16}.

Foi verificada também a carteira de saúde da gestante. Foi comparada a data da última menstruação com o ultrassom fetal, sendo realizado o coeficiente de Kappa para avaliar a concordância entre os dados, dando um nível de concordância substancial, com o valor do coeficiente de 0,71. Peso e Estatura da mãe no início da gravidez para o Índice de Massa Corpórea, vacinação contra o vírus influenza trivalente realizada na gestação no 1º trimestre (até 14 semanas), 2º trimestre (15 a 28 semanas) e 3º trimestre (de 29 semanas até o nascimento), e outra vacina dTpa (difteria, tétano e coqueluche).

OPERACIONALIZAÇÃO

Após a autorização pela Secretaria de Saúde e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Lusíada (Número do CAAE: 62871416.6.0000.5436), o projeto foi apresentado aos diretores das policlínicas sorteadas. As mães que compareceram para realização de puericultura de seus recém-nascidos foram convidadas a participar da pesquisa. Esse procedimento foi realizado no dia de atendimento de recém-nascido semanalmente durante o funcionamento das policlínicas sorteadas no período da manhã e tarde. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre a pesquisa foi apresentado às mães e, após a aprovação, foi dado início a aplicação do questionário e solicitação das carteiras de saúde da gestante e do berçário.

Para análise estatística primeiramente foi feita descrição da amostra total e segundo adesão à vacinação contra influenza foi realizada por meio de frequência absoluta e relativa. Teste X² foi aplicado para verificar se havia diferença segundo adesão à vacinação. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Para verificar fatores associados à ocorrência de prematuridade em recém-nascidos de mães acompanhadas pelo estudo foi realizada regressão logística, considerando intervalo de confiança de 95%. De modo similar, fatores associados à ocorrência de nascimento com baixo peso de acordo com a idade gestacional foi também investigado por meio de regressão logística. Todas as análises foram realizadas no software Stata, versão 15,1.

RESULTADOS

Ao todo 515 puérperas foram entrevistadas com avaliação do período gestacional e do parto juntamente com seus respectivos recém nascidos. Cerca de sete em cada 10 mulheres apresentava idade entre 20 e 34 anos, com maior prevalência da cor da pele negra (preta+parda), somando 50,3% da amostra. Com relação a escolaridade, nota-se que apenas 22% apresentava ensino superior completo ou incompleto. E mais da metade da amostra recebia menos de 3 Salários-mínimos. Não houve diferença entre características sociodemográficas e vacinação contra influenza.

Cerca de 22% das gestantes relataram resfriado durante a gestação, sendo que destas 41,4% apresentaram sintomas por mais de uma semana.

Apenas 20,6% da amostra não foram vacinadas contra influenza durante a gestação, e 71,6% foram vacinadas para dTpa. Em mais da metade dos casos a vacinação ocorreu no primeiro trimestre, como mostra a tabela 1.

Considerando os sintomas de resfriado mais recorrente, notamos que coriza (76%) e febre (50%) foram os mais prevalentes na amostra.

Tabela 1- Características sociodemográficas, presença de resfriado nas mães, período da vacinação, estado nutricional em relação à vacinação contra Influenza.

Variável	N	%	Vacina contra Influenza		p valor
			Não	Sim	
Idade (anos)					0,122
< 20	72	14	21 (19,8)	51 (12,5)	
20 a 34	364	70,7	72 (67,9)	292 (71,4)	
> 34	79	15,3	13 (12,3)	66 (16,1)	
Cor da pele					0,838
branca	252	48,9	55 (51,9)	197 (48,2)	
parda	216	41,9	43 (40,6)	173 (42,3)	
preta	43	8,4	8 (7,6)	35 (8,6)	
outras	4	0,8	0 (0)	4 (1)	
Escolaridade					0,117
EFI	43	8,4	13 (12,3)	30 (7,3)	
EFC	46	8,9	6 (5,7)	40 (9,8)	
EMI	80	15,5	15 (14,2)	65(15,9)	
EMC	233	45,2	41 (38,7)	192 (46,9)	
ESI	57	11,1	15 (14,2)	42 (10,3)	
ESC	56	10,9	16 (15,1)	40 (9,8)	
Renda familiar					0,674
> 10 SM	3	0,6	1 (0,9)	2 (0,5)	
5 a 10 SM	29	5,6	8 (7,6)	21 (5,1)	
3 a 4 SM	201	39	38 (35,9)	163 (39,9)	
< 3 SM	282	54,8	59 (55,7)	223 (54,5)	
Primeiro filho					0,88
Não	256	49,7	52 (49,1)	204 (49,9)	
Sim	259	50,3	54 (50,9)	205 (50,1)	
Resfriado na gravidez					0,391
Não	402	78,1	86 (81,1)	316 (77,3)	
Sim	113	21,9	20 (18,9)	93 (22,7)	
Duração > 1 semana					0,721
Não	65	58,6	11 (55,0)	54 (59,3)	
Sim	46	41,4	9 (45,0)	37 (40,7)	
vacina dTpa					< 0,001*
Não	146	28,4	49 (46,2)	97 (23,7)	
Sim	369	71,6	57 (53,8)	321 (76,3)	
vacina contra Influenza					0,085
1º trimestre	208	50,8	0 (0)	208 (51,0)	
2º trimestre	132	32,3	0 (0)	132 (32,4)	
3º trimestre	69	16,9	1 (100)	68 (16,7)	
Doses vacina contra Influenza					0,749
Uma	371	90,7	1 (100)	370 (90,7)	
Duas	38	9,3	0 (0)	38 (9,3)	
Estado nutricional					0,25
Eutrófica	250	48,6	49(46,2)	201(49,3)	
Magreza	23	4,5	7(6,6)	16(3,9)	
Sobrepeso	155	30,2	37(34,9)	118(28,9)	
Obesidade	86	16,7	13(12,3)	73(17,9)	
Total	515	100	106 (20,6)	409 (79,5)	

EFI= Ensino Fundamental Incompleto, EFC= Ensino Fundamental Completo, EMI= Ensino Médio Incompleto, EMC= Ensino Médio Completo, ESI= Ensino Superior Incompleto, ESC= Ensino Superior Completo, SM= Salários-Mínimos.

Verificou-se que 36 dos recém-nascidos eram pequenos para idade gestacional e 4,7% prematuros. A idade gestacional e a adequação do peso em relação à idade

gestacional não foram consideradas significativamente diferentes frente à adesão a vacinação contra influenza como mostra a tabela 2.

Avaliando os fatores associados à prematuridade, foi possível observar que mulheres negras tiveram menor chance de ter filho prematuro e, esta proteção foi de cerca de 70% quando comparado com mulheres brancas. Um fator fortemente associado à prematuridade foi a ocorrência de resfriado no primeiro trimestre gestacional, aumentando em cerca de 17 vezes a chance de prematuridade quando comparado à ocorrência de resfriado no segundo ou terceiro trimestre. Por fim, recém-nascidos prematuros tiveram maior probabilidade de apresentarem-se pequenos para idade gestacional (OR 4,81).

Tabela 2- A Idade Gestacional e Peso de Nascimento do recém-nascidos em relação à vacinação contra Influenza.

Variável	N	%	Vacina contra Influenza		p valor
			Não	Sim	
Sexo					0,85
Feminino	263	51,1	55(51,9)	208(50,9)	
Masculino	252	48,9	51(48,1)	201(49,1)	
Peso de nascimento					0,267
AIG	426	82,7	83(78,3)	343(83,9)	
PIG	36	7	11(10,4)	25(6,1)	
GIG	53	10,3	12(11,3)	41(10,0)	
Idade Gestacional					0,114
Prematuro	24	4,7	8(7,6)	16(3,9)	
A Termo	491	95,3	98(92,4)	393(96,1)	

AIG= Adequado para Idade Gestacional, PIG= Pequeno para Idade Gestacional, GIG=Grande para Idade Gestacional.

Em análise múltipla, nota-se que ter tido resfriado no primeiro trimestre manteve-se associado à prematuridade, mesmo em modelo controlado para renda, adesão à vacinação contra influenza e peso de nascimento do recém-nascido, como mostra a tabela 3.

Tabela 3 - Fatores associados à prematuridade.

	OR	IC95%	OR	IC95%
Idade				
< 20 anos	1,62	0,58;4,58		
20 a 34 anos	Ref			
> 34 anos	0,86	0,24;3,02		
raça				
branca	Ref			
negra	0,3	0,10;0,091		
Escolaridade				
Inferior ao Ensino Médio	0,65	0,22;1,92		
Ensino Médio Completo	0,68	0,25;1,83		
Ensino Superior	Ref			
Renda familiar				
≥ 3 salários mínimos	Ref		Ref	
< 3 salários mínimos	0,48	0,21;1,12	0,1	0,01;1,28
Primigesta				
Não	Ref			
Sim	1,69	0,73;3,93		
Resfriado durante a gestação				
Não	Ref			
Sim	1,19	0,46;3,09		
Período do resfriado				
Primeiro trimestre	17,4	1,93;156,4	16,15	1,55;167,54
Segundo/Terceiro trimestre			Ref	
Duração > que uma semana				
Não	Ref			
Sim	0,52	0,17;1,54		
Vacina contra Influenza				
Não	Ref		Ref	
Sim	0,49	0,21;1,20	2,64	0,10;67,43
Período da vacina Influenza				
Primeiro trimestre	1,25	0,46;3,43		
Segundo/Terceiro trimestre	Ref			
Peso de nascimento				
AIG	Ref		Ref	
PIG	4,81	1,77;13,10	16,54	0,90;306,99
GIG	0,46	0,06;3,54	3,59	0,24;54,58

AIG= Adequado para Idade Gestacional, PIG= Pequeno para Idade Gestacional, GIG=Grande para Idade Gestacional.

Considerando fatores associados ao nascimento com o baixo peso para idade gestacional, apenas observamos que idade gestacional esteve relacionada ao desfecho. Aspectos relacionados à vacinação contra Influenza e o relato de resfriado durante a gestação não estiveram associados ao desfecho de interesse. Os resultados completos da análise não ajustada podem ser observados na tabela 4.

Tabela 4- Fatores associados com o Pequeno para Idade Gestacional.

	OR	IC95%
Idade		
< 20 anos	0,5	0,15;1,70
20 a 34 anos	Ref	
> 34 anos	0,62	0,21;1,81
raça		
branca	Ref	
negra	1,18	0,55;2,53
Escolaridade		
Inferior ao Ensino Médio	0,65	0,27;1,35
Ensino Médio Completo	0,59	0,27;1,54
Ensino Superior	Ref	
Renda familiar		
≥ 3 salários mínimos	Ref	
< 3 salários mínimos	1,71	0,84;3,51
Primigesta		
Não	Ref	
Sim	1,11	0,56;2,19
Resfriado durante a gestação		
Não	Ref	
Sim	1,02	0,45;2,30
Período do resfriado		
Primeiro trimestre	0,87	0,34;2,24
Segundo/Terceiro trimestre	Ref	
Duração maior que uma semana		
Não	Ref	
Sim	0,43	0,15;1,25
Vacina contra Influenza		
Não	Ref	
Sim	0,56	0,27;1,18
Período da vacina contra Influenza		
Primeiro trimestre	1,05	0,47;2,36
Segundo/Terceiro trimestre	Ref	
Idade Gestacional		
Termo	Ref	
Prematuro	5,12	1,89;13,85

DISCUSSÃO

Desde 1999 a vacinação contra a Influenza foi inserida no Programa Nacional de Imunizações com o objetivo de reduzir internações, complicações e óbitos principalmente na população que apresenta maior risco para complicações da infecção pelo vírus, na qual estão incluídas as gestantes¹⁷. Mertz et al.¹⁸ verificam em metanálise uma associação entre mulheres gestantes com influenza e maior risco de hospitalização e de mortalidade entre elas.

Uma das medidas mais efetivas para a prevenção da influenza e de suas complicações é a vacinação¹⁹. As vacinas contra influenza do Programa Nacional de Imunização são vacinas trivalentes contendo os antígenos purificados de duas cepas do tipo A e uma do B, sem adição de adjuvantes e sua composição é determinada pela Organização Mundial de Saúde para o hemisfério Sul^{20,21}. A vacinação em gestantes mostrou-se segura para a mãe e para o bebê, independentemente do trimestre em que foi administrada²². Porém alguns estudos questionam sobre as repercussões causadas em recém nascidos dessas mães que fizeram o uso da vacina contra gripe durante a gestação^{1,10}. Os resultados dos estudos sobre a avaliação das repercussões em recém nascidos cujas mães fizeram uso da vacina contra influenza durante a gestação são muitos divergentes^{1,10,23}.



Nesse estudo mostra que a idade gestacional e a adequação do peso em relação à idade gestacional não foram consideradas significativamente diferentes frente à adesão a vacinação contra influenza durante o período de circulação sazonal do vírus influenza e foi concordante com o estudo de Nordin et al.²⁴. No estudo de Legge et al.²³ encontram uma probabilidade reduzida de parto prematuro e baixo peso ao nascer entre os bebês cujas mães receberam a vacina contra a gripe durante a gravidez. Richards et al.²⁵ e Dodds et al.²⁶ também encontram uma probabilidade reduzida de pré-termos nessas mães. Entretanto no estudo de Ahrens et al.¹⁰ encontram um maior número de pré-termos em mães que fizeram o uso da vacina contra gripe durante a gestação.

Ter resfriado no primeiro trimestre de gravidez foi associado à prematuridade, mas não ao peso baixo para a idade gestacional. Em estudos anteriores^{27,28} é sugerido que a associação entre infecção e prematuridade é mediada, em parte, por vias inflamatórias. Aumento nas citocinas pró-inflamatórias Interleucina-1 e Fator de Necrose Tumoral alfa estimulam a produção de prostaglandina no amnion e decídua que tem papel fundamental na contratilidade uterina, levantando a hipótese do que pode estar ocorrendo é que a vacina possa estar exercendo um fator protetor evitando a infecção materna contra o vírus influenza^{27,28}.

Nesse estudo, as mulheres negras tiveram menor chance de ter filho prematuro, esta proteção foi de cerca de 70% quando comparado com mulheres brancas. Esse resultado não foi concordante com a maioria dos estudos encontrados na literatura. Menon et al.²⁹ e Oliveira et al.³⁰ relatam que as mulheres negras têm o risco maior de ocorrência de parto pré-termo em comparação com mulheres brancas. Novos estudos fazem-se necessário para esclarecer melhor sobre as diferenças raciais nos desfechos gestacionais, pois podem estar sendo implicados outros fatores associados como o socioeconômico.

Este estudo apresenta algumas limitações como em nenhum dos dados obtidos sobre resfriado durante a gestação possuía um teste laboratorial para identificação do vírus. Trata-se de um estudo transversal, sendo necessários novos estudos com desenhos bem delimitados para melhor avaliação desses desfechos gestacionais.

Conclui-se nesse estudo que a vacinação contra influenza durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação não foi associado ao risco aumentado ou diminuído de nascimento prematuro ou pequeno para a idade gestacional.

REFERÊNCIAS

- 1 - Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. *Epidemiol Rev* 2006; 28:47-53.
- 2 - Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Influenza - attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007;29(8):622 - 9.
- 3 - Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176(4):463 - 8.
- 4 - McNeil SA, Dodds LA, Fell DB, Allen VM, Halperin BA, Steinhoff MC, MacDonald NE. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):S54 - 7.
- 5 - Associação Brasileira de Imunizações. Calendário da mulher [citado 2011 Maio 10]. Disponível em: site www.sbim.org.br
- 6 - National Advisory Committee on Immunization. Statement on seasonal trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) for 2009 - 2010. *Can Commun Dis Rep* 2009;35:1 - 41.
- 7 - Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 207(3):S3-S8.

- 8 - Bednarczyk RA, Adjaye - Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):S38 - 46.
- 9 - Poehling KA, Sziliagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, Chu SY, Light LS, Prill MM, Finelli L, Griffen MR, Edwards KM; New Vaccine Surveillance Network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):S141 - 8.
- 10 - Ahrens KA, Louik C, Kerr S, Mitchell AA, Werler MM. Seasonal Influenza Vaccination during Pregnancy and the Risks of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014 November ; 28(6): 498-509
- 11 - Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, Breiman RF, Zaman K. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184(6):645-53.
12. - Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC . Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.
- 13 - Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA*. 2000;284(7):843-849.
- 14 - Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006; 49(2):270-283.
- 15 - Oken E, Kleinman K, Rich - Edwards J, Gillman M. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatrics*. 2003; 3:6.
- 16 - Oken E, Kleinman K, Rich - Edwards J, Gillman M. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatrics*. 2003; 3:6. Supplemental file containing birthweight reference charts.
- 17 - Ministério da Saúde. Informe Técnico. 20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, Abril de 2018.
- 18 - Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta - analysis of observational studies. *Vaccine*, 2017;35(4):521 - 8.
- 19 - Falleiros Arlant LH, Bricks LF. Influenza B Burden in Latin America and potencial benefits of the new quadrivalent vaccines. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;5(1):1 - 2.
- 20 - Bricks LF, Domingues CMI, Carvalhanas TRMP, Pereira SF, Moraes JC. Influenza em crianças o que há de novo? *Journal of Health and Biological Sciences*. 2014;2(3):125 - 134.
- 21 - WHO. Recommended composition of influenza vírus vaccines for use in the 2018 Southern hemisphere influenza season September 2017 [Internet]. 2017 [updated 2017 Sep 29: cited 2017 Oct 03]. Available from: <http://who.in/influenza/vaccines/virus/recomendations/2018south/en>
- 22 - Swamy GK, Garcia - Putnam R. Maternal immunization to benefit the mother, fetus and infant. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*.2014;41(4):521 - 34.
- 23 - Legge A, Dodds D, MacDonald NE, Scott J, Shelly McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes *CMAJ*, 2014, 186(4):157 - 164



- 24 - Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez Benitez G, Lipkind H, Vellozzi C, Destefano F; Vaccine Safety Datalink. Maternal influenza vaccine and risks for preterm or small for gestational age birth. *J Pediatr*. 2014;164(5):1051 - 1057. .
- 25 - Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Adjaye - Gbewonyo D, Ault K, Gallagher M, Orenstein W, Davis RL, Omer SB. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1216 - 22.
- 26 - Dodds L, MacDonald N, Scott J, Spencer A, Allen VM, McNeil S. The association between influenza vaccine in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(8):714 - 20.
- 27 - Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro - inflammatory cytokine gene Expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit* 2005;11(1):7 - 16.
- 28 - Romero R, Durum S, Dinarello CA, Oyarzun E, Hobbins JC, Mitchell MD. Interleukin - 1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins*.1989;37(1):13 - 22.
- 29 - Menon R, Dunlop AL, Kramer MR, Fortunato SJ, Hogue CJ. An overview of racial disparities in preterm birth rates: caused by infection or inflammatory response? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1325 - 31.
- 30 - Oliveira KA , Araújo EM, Oliveira KA, Casotti CA, Silva CAL, Santos DB. Associação entre raça/cor da pele e parto prematuro: revisão sistemática com meta - análise. *Rev Saude Publica*. 2018;52:26.