

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Eficácia e Segurança da Vacinação Contra a COVID-19 na Gravidez

Ana Isabel Costa Silva

M

2022



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Eficácia e Segurança da Vacinação Contra a COVID-19 na Gravidez

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ana Isabel Costa Silva

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua Carreira da Talhada, 194 – 4485-238 Guilhabreu

Endereço eletrónico: up201606831@edu.icbas.up.pt

Orientador: Graça Maria Gouveia de Carvalho Buchner

CMIN – CHUPorto, Serviço de Obstetrícia

Endereço: CHUPorto, Largo da Maternidade, Porto

Endereço eletrónico: u05927@chporto.min-saude.pt

Coorientador: António Tomé Costa Pereira

CMIN-CHUPorto – Departamento da Mulher e Medicina Reprodutiva

Endereço: CHUPorto, Largo da Maternidade, Porto

Endereço eletrónico: antoniotome.dm@chporto.min-saude.pt

Porto, Junho de 2022

Ana Isabel Costa Silva


34279


26801

Agradecimentos

Terminar esta dissertação de mestrado simboliza o final de um longo percurso académico. Manifesto aqui os meus agradecimentos a todos os que contribuíram para que isto fosse possível.

À orientadora e coorientador desta dissertação, Dra. Graça Buchner e Dr. António Tomé Pereira, agradeço profundamente pelo apoio e oportunidade que me deram.

Aos meus pais, Emília Lamas e Joaquim Alves, pelo apoio incondicional, não só financeiro, mas acima de tudo moral, durante todos estes anos.

Ao meu irmão, Tiago Silva, pela motivação e por me lembrar continuamente dos motivos que me trouxeram até aqui em primeiro lugar.

Ao meu namorado, Rui Morais, pela compreensão, confiança e incentivo com que me acompanhou, demonstrando-me um companheirismo, amizade e amor incomparáveis.

À minha amiga e colega de curso, Sofia Teixeira, pela disponibilidade, partilha e suporte que sempre me facultou, representando um pilar emocional enorme em todos os momentos.

A todos os meus amigos e família, que ouviram os meus desabafos e celebraram as pequenas vitórias.

A todos, muito obrigada.

Resumo

Introdução: Embora a maioria das grávidas manifestem sintomas leves a moderados quando infetadas por SARS-CoV-2, existe uma maior probabilidade de hospitalização de grávidas infetadas, devido ao risco superior de complicações obstétricas. Desde o final do ano de 2020 até ao presente, foram aprovadas pela EMA 5 vacinas contra a COVID-19 para administração na Europa; no entanto, os ensaios clínicos iniciais não incluem mulheres grávidas, pelo que, no momento de autorização para o uso da vacina, não existem dados disponíveis acerca dos efeitos da vacina nas grávidas, e estes vão sendo adquiridos mais tarde. Atualmente, as vacinas aprovadas pela EMA para administração nas grávidas na Europa são as vacinas da Pfizer-BioNTech, Moderna e Janssen.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez, através de uma revisão sistemática da literatura publicada disponível.

Metodologia: Esta pesquisa seguiu os princípios de uma revisão sistemática, de acordo com a estratégia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), utilizando as bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect*.

Resultados: A pesquisa bibliográfica eletrónica resultou em 297 artigos identificados, dos quais 23 foram incluídos nesta revisão sistemática. Destes artigos, 10 eram relativos à eficácia da vacina contra a COVID-19 na gravidez e 16 eram relativos à sua segurança (3 dos estudos contemplavam ambos os temas). Os estudos relativos à eficácia da vacinação contra a COVID-19 incluídos nesta revisão incluíam apenas vacinas de mRNA, que forneceram um elevado nível de proteção materna e fetal contra a COVID-19. A resposta imune induzida pela vacina foi significativamente superior à induzida por infeção natural. Não pareceu existir uma associação entre vacinação na gravidez e uma maior incidência de complicações obstétricas, em comparação com grávidas não vacinadas. Do mesmo modo, a exposição à vacinação contra a COVID-19 durante a gestação não pareceu estar associada a um maior risco de morbilidade ou mortalidade para o recém-nascido.

Conclusão: A vacinação contra a COVID-19 revela-se eficaz na proteção contra esta infeção nas grávidas e respetivos recém-nascidos, e segura para administração durante a gravidez, sem evidência de associação com complicações obstétricas ou perinatais, o que sugere que os benefícios de receber a vacina superam os riscos da vacinação durante a gravidez.

Palavras-chave: “gravidez”, “vacina”, “vacinação”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”

Abstract

Introduction: Although most pregnant women experience mild to moderate symptoms when infected with SARS-CoV-2, infected pregnant women are more likely to be hospitalized due to the higher risk of obstetric complications. From the end of 2020 to the present, 5 vaccines against COVID-19 have been approved by the EMA for administration in Europe; however, the initial clinical trials do not include pregnant women, so, at the time of authorization for the use of the vaccine, there is no data available on the effects of the vaccine in pregnant women, and these are acquired later. Currently, the vaccines approved by the EMA for administration to pregnant women in Europe are the vaccines from Pfizer-BioNTech, Moderna and Janssen.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of vaccination against COVID-19 in pregnancy, through a systematic review of the available published literature.

Methodology: This research followed the principles of a systematic review, according to the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) strategy, using the *PubMed* and *ScienceDirect* databases.

Results: The electronic literature search resulted in 297 articles identified, of which 23 were included in this systematic review. Of these articles, 10 were related to the effectiveness of the vaccine against COVID-19 in pregnancy and 16 were related to its safety (3 of the studies covered both themes). The COVID-19 vaccine efficacy studies included in this review included only mRNA vaccines, which provided a high level of maternal and fetal protection against COVID-19. The vaccine-induced immune response was significantly superior to that induced by natural infection. There did not appear to be an association between vaccination in pregnancy and a higher incidence of obstetric complications, when compared to unvaccinated pregnant women. Likewise, exposure to COVID-19 vaccination during pregnancy did not appear to be associated with an increased risk of morbidity or mortality for the newborn.

Conclusion: Vaccination against COVID-19 proves to be effective in protecting pregnant women and their newborns against this infection, and safe for administration during pregnancy, with no evidence of association with obstetric or perinatal complications, which suggests that the benefits of receiving the vaccine outweigh the risks of vaccination during pregnancy.

Keywords: “pregnancy”, “vaccine”, “vaccination”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”

Lista de Abreviaturas

ACE2 – Angiotensin-converting enzyme 2 (enzima conversora da angiotensina 2)

Ad26 – Adenovírus humano do tipo 26

COVID-19 – Coronavírus disease 19

EMA – European Medicines Agency

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

mg – miligramas

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

U/mL – Unidades por mililitro

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting System

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Vacinas contra a COVID-19.....	1
1.2. Mecanismo de ação das vacinas de mRNA	1
1.3. Mecanismo de ação das vacinas de vetor viral	2
2. Objetivos.....	2
3. Metodologia	2
4. Resultados.....	3
4.1. Seleção dos artigos.....	3
4.2. Perfil dos artigos revistos	3
4.3. Visão geral dos artigos incluídos	4
4.4. Avaliação qualitativa dos artigos.....	6
5. Discussão.....	6
5.1. Eficácia da vacinação contra a COVID-19 na gravidez.....	6
5.2. Segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez	8
5.3. Limitações do estudo	8
6. Conclusão.....	9
Figuras.....	10
Figura 1 – Descrição do processo de seleção dos artigos	10
Tabelas	11
Tabela I: Estudos relativos à eficácia das vacinas	11
Tabela II: Estudos relativos à segurança das vacinas	13
Apêndice	16
Avaliação qualitativa dos artigos.....	16
1. Estudos Coorte	16
2. Estudos Caso-controlo.....	17
3. Estudos de secção transversal.....	19
4. Estudos descritivos sem grupo controlo	20
Bibliografia.....	21

1. Introdução

Durante o 1º e 3º trimestres da gravidez existe um estado pró-inflamatório mais acentuado, o que leva a que as grávidas se possam tornar mais vulneráveis a apresentações severas da infeção por SARS-CoV-2 nestas idades gestacionais, especialmente aquelas com comorbilidades como obesidade, hipertensão arterial, doença cardíaca, asma grave e diabetes mellitus.^{1, 2} Embora a maioria das grávidas manifestem sintomas leves a moderados quando infetadas por SARS-CoV-2, existe uma maior probabilidade de hospitalização de grávidas infetadas, devido ao risco superior de complicações obstétricas como rutura prematura de membranas, eventos tromboembólicos, pré-eclâmpsia severa, parto pré-termo e morte fetal.^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} A COVID-19 está ainda associada a diabetes gestacional e baixo peso ao nascimento.¹⁰

1.1. Vacinas contra a COVID-19

Desde o final do ano de 2020 até ao presente, foram aprovadas 5 vacinas pela EMA para administração na Europa: Cominarty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Jcovden (Janssen) e Nuvaxovid (Novavax).¹¹

De um modo geral, os ensaios clínicos iniciais não incluem mulheres grávidas, pelo que, no momento de autorização para o uso da vacina, não existem dados disponíveis acerca dos efeitos da vacina nas grávidas, e estes vão sendo adquiridos mais tarde.¹²

Atualmente, as vacinas aprovadas pela EMA para administração nas grávidas na Europa são as vacinas de mRNA da Pfizer-BioNTech e Moderna e, caso exista alguma contraindicação à administração de vacinas de mRNA, a vacina de vetor viral Janssen.^{12, 13}

1.2. Mecanismo de ação das vacinas de mRNA

As vacinas Pfizer-BioNTech e Moderna possuem mRNA que codifica as proteínas S (Spike) do SARS-CoV-2, que liga o vírus à Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) e assim inicia o processo infeccioso. O mRNA é depois transcrito na célula hospedeira, produzindo a proteína S, que é consequentemente apresentada na superfície celular às células B e T, resultando na resposta imune.¹⁴

A vacina da Pfizer-BioNTech consiste em 2 doses, administradas com 3 semanas de intervalo; cada dose para indivíduos ≥ 12 anos contém 30 mg de mRNA de SARS-CoV-2; crianças com 5-11 anos recebem 10mg/dose. A vacina tem uma eficácia estimada em cerca de 95%. Poderá ser administrada uma dose adicional a indivíduos imunodeprimidos, ≥ 28 dias após a administração

da 2ª dose, ou uma dose de reforço a indivíduos com ≥ 12 anos, pelo menos 6 meses após a 2ª dose.¹⁵

A vacina da Moderna consiste em 2 doses, administradas com um intervalo de 28 dias. Cada dose para indivíduos ≥ 12 anos contém 100mg de mRNA de SARS-CoV-2; crianças com ≥ 6 anos recebem 50mg/dose. Esta vacina demonstrou uma eficácia estimada em cerca de 94,1%. Poderá ser administrada uma dose adicional a indivíduos imunodeprimidos, ≥ 28 dias após a administração da 2ª dose, ou uma dose de reforço de 50mg a indivíduos com ≥ 18 anos, pelo menos 3 meses após a 2ª dose.¹⁶

1.3. Mecanismo de ação das vacinas de vetor viral

A vacina Janssen é composta por um vetor de adenovírus humano do tipo 26 (Ad26), recombinante, que codifica uma forma estável da proteína S do SARS-CoV-2. O produto final contém a proteína S encontrada no SARS-CoV-2 e provoca uma resposta imune por um mecanismo semelhante ao das vacinas de mRNA.¹⁴ Esta vacina necessita apenas de uma dose, com uma eficácia de cerca de 67%. Poderá ser administrada uma dose de reforço a indivíduos com ≥ 18 anos, pelo menos 2 meses após a 1ª dose.¹³

2. Objetivos

Avaliar a eficácia e segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez, através de uma revisão sistemática da literatura publicada disponível.

3. Metodologia

Esta pesquisa seguiu os princípios de uma revisão sistemática, seguindo critérios definidos *a priori*, de forma a assegurar o rigor metodológico, de acordo com a estratégia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados PubMed e ScienceDirect. Para a estratégia de pesquisa, foram utilizadas combinações das seguintes palavras-chave: (*vaccine OU vaccination*), (*pregnancy OU pregnant*), (*COVID-19 OU coronavirus OU SARS-CoV-2*). Foi utilizado o EndNote X8 para gerir os artigos e excluir duplicados. Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos publicados entre 2020 e março de 2022; (2) escritos em

português, inglês e espanhol. Foram excluídos os seguintes estudos: (1) estudos duplicados; (2) irrelevantes para a revisão sistemática do tema (por exemplo, estudos que calculavam a taxa de aceitação da vacina pelas grávidas; distribuição da vacinação das grávidas em determinados países; artigos relativos apenas a doses de reforço), (3) estudos realizados em animais, (4) estudos de revisão, editoriais e casos clínicos, (5) estudos que envolviam administrações de outras vacinas que não as autorizadas para administração em grávidas na Europa (Pfizer-BioNTech, Moderna e Janssen).

4. Resultados

Para os estudos incluídos, encontra-se nas tabelas I e II uma breve descrição dos objetivos e metodologia de cada estudo, seguida dos resultados principais e respetivas conclusões.

4.1. Seleção dos Artigos

A pesquisa bibliográfica eletrónica resultou em 297 artigos identificados. Após remoção automática de duplicados, restaram 190 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 32 artigos para leitura e avaliação integral. Destes, foram selecionados 23 artigos, que foram então incluídos nesta revisão sistemática. Este processo de seleção está descrito na figura 1.

4.2. Perfil dos artigos revistos

Os dados obtidos dos artigos incluídos, relativamente à eficácia e segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez, foram organizados e sistematizados nas tabelas I e II, respetivamente. Destes artigos, 10 eram relativos à eficácia da vacina contra a COVID-19 na gravidez e 16 eram relativos à sua segurança (3 dos estudos contemplavam ambos os temas).

Dos estudos relativos à eficácia das vacinas, 5 eram estudos coorte (dos quais 3 comparam grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas, 1 compara grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas, e 2 comparam grávidas vacinadas durante a gravidez com grávidas naturalmente infetadas durante a gravidez), 3 eram estudos caso-controlo (dos quais 1 compara grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas, 1 compara grávidas infetadas naturalmente durante a gravidez com grávidas não infetadas, avaliando a percentagem de grávidas vacinadas em cada um dos grupos, e 1 compara grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas) e 3

eram estudos sem grupo controlo (que avaliam e descrevem grávidas vacinadas e, posteriormente, os títulos de anticorpos nos seus recém-nascidos).

Dos estudos relativos à segurança das vacinas, 9 eram estudos coorte (dos quais 3 comparam grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas, 5 comparam grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas e 1 compara recém-nascidos expostos à vacinação durante a gravidez com recém-nascidos sem exposição), 1 era estudo de secção transversal (que compara grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas), 3 eram estudos caso-controlo (dos quais 1 compara grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas, 1 compara grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas e 1 compara a taxa de vacinação num grupo que sofreu aborto espontâneo com um grupo de grávidas controlo), e 3 eram estudos sem grupo controlo (que descrevem os efeitos sentidos pelas grávidas após vacinação).

4.3. Visão geral dos artigos incluídos

Os estudos relativos à eficácia da vacinação contra a COVID-19 incluídos nesta revisão sistemática incluíam apenas vacinas de mRNA (Pfizer-BioNTech e Moderna).

Em todos os estudos que compararam grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas, a percentagem de grávidas infetadas após vacinação foi significativamente inferior à percentagem de grávidas infetadas que nunca foram vacinadas. A vacinação mostrou uma eficácia que varia entre 87,6% e 97%.^{17, 18, 19, 20}

Comparando grávidas infetadas com grávidas não infetadas, verificou-se que existia uma prevalência de vacinação significativamente maior no grupo de grávidas não infetadas, que traduz uma eficácia da vacina na prevenção da infeção.²⁰

Um estudo verificou que os níveis séricos de IgG anti-SARS-CoV-2 após vacinação foram significativamente mais baixos nas grávidas, comparativamente a outras mulheres vacinadas²², embora outro estudo não tenha encontrado uma diferença significativa entre os dois grupos.²¹ Entre as grávidas, estes níveis não variavam com a idade gestacional à data da vacinação.²²

Comparando grávidas vacinadas durante a gravidez com grávidas naturalmente infetadas durante a gestação, verificou-se que a resposta imune induzida pela vacina foi superior à induzida por infeção natural.^{21, 23}

Nos estudos que avaliaram grávidas vacinadas e os respetivos recém-nascidos, comprovou-se a transmissão transplacentária de IgG anti-SARS-CoV-2, uma vez que os anticorpos induzidos pela vacinação estavam presentes nas amostras de sangue do cordão umbilical.^{23, 24, 25, 26} No entanto, a evolução dos níveis de anticorpos maternos e fetais ao longo do tempo revelou-se

controversa, uma vez que, enquanto dois destes estudos reportaram que a transmissão materno-fetal aumentava com o tempo de latência entre a vacinação e o parto,^{24, 25} um outro estudo reportou que os níveis de anticorpos maternos e fetais desceram com o aumento do tempo decorrido entre a vacinação e o parto.²⁶ Do mesmo modo, enquanto alguns estudos não encontraram variações significativas nos títulos de anticorpos com base na idade materna, IMC ou intervalo entre doses da vacina,²⁵ outro estudo verificou que os níveis de anticorpos maternos e fetais diminuía com o aumento da idade materna.²⁶

Quanto aos estudos relativos à segurança das vacinas contra a COVID-19 na gravidez, estes incluíram as vacinas da Pfizer-BioNTech, Moderna e Janssen. Foram estimados os seguintes riscos: aborto espontâneo (6,5-12,8%), anomalias congénitas (1,5-2,2%, não tendo sido observado nenhum padrão específico de anomalia), parto pré-termo (5,9-9,4%), tamanho pequeno para a idade gestacional (3,2-12,2%) e necessidade de admissão na neonatologia (3,5-15,3%, por razões como hipoglicemia ou avaliação para sépsis, hipotermia, taquipneia transitória do recém-nascido).^{27, 28, 29}

Efeitos adversos como rash, febre e fadiga após vacinação foram semelhantes entre grávidas e não grávidas, não se tendo verificado diferenças significativas entre as 3 vacinas.^{21, 22, 30, 31, 32} Enquanto alguns estudos afirmaram que os restantes efeitos adversos mais comuns (como dor no local da injeção, mialgias e cefaleias) foram semelhantes entre os dois grupos,^{21, 30, 31} um dos estudos reporta que mialgias, artralgias, cefaleias, dor no local da injeção e linfadenopatia foram menos comuns entre as grávidas, enquanto parestesias foram mais comuns entre as grávidas, após a 2ª dose.²² Foi reportada maior incidência de reações após a 2ª dose das vacinas da Pfizer-BioNTech e Moderna.^{22, 31}

Entre as grávidas, não se verificaram diferenças significativas na incidência de complicações obstétricas (tais como hemorragia vaginal ou rutura prematura de membranas) após vacinação nos diferentes trimestres, exceto o trabalho de parto pré-termo, que foi significativamente mais comum após administração da 2ª dose no 3º trimestre.²² Foi estimada uma incidência geral de sintomas obstétricos de cerca de 4,4% após a 1ª dose e 7,5% após a 2ª dose.³¹

Comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas, não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto a complicações obstétricas ou perinatais (incluindo duração da gravidez, corioamnionite, endometrite, necessidade de transfusão sanguínea, tamanho para a idade gestacional, tipo de parto, anomalias fetais, hemorragia pós-parto, índice de Apgar do recém-nascido, admissão materna na UCI e admissão na neonatologia), mesmo após estratificação por dose da vacina ou por idade gestacional à data da vacinação.^{19, 33, 34, 35, 36, 37} Um dos estudos verificou

uma maior incidência de parto pré-termo nas mulheres vacinadas no 2º trimestre, comparativamente às grávidas não vacinadas (8,1% vs. 6,2%, respetivamente), que persistiu após ajuste para fatores potencialmente confundidores.³⁵ Outro estudo observou ainda uma redução significativa do risco de complicações neonatais (morte fetal intrauterina, Apgar <7 ao 1º ou 5º minuto, admissão na neonatologia, asfixia neonatal, hemorragia intracraniana, síndrome de aspiração meconial, hiperbilirrubinemia, convulsões neonatais, hipoglicemia neonatal, sépsis neonatal e uso de ventilação mecânica) no grupo das grávidas vacinadas.³⁶

Comparando um grupo de 13.160 mulheres que abortaram espontaneamente com um grupo de 92.286 mulheres da mesma comunidade que concluíram a gravidez, não se verificaram diferenças na exposição à vacina nos 28 dias prévios.³⁸

Comparando um grupo de 16.697 recém-nascidos expostos a vacinação durante a gravidez com um grupo de 7.591 recém-nascidos sem exposição, não foram identificadas diferenças significativas nas taxas de parto pré-termo, tamanho pequeno para a idade gestacional, hospitalização neonatal, hospitalização pós-natal, anomalias congénitas ou mortalidade infantil entre os dois grupos.³⁹

4.4. Avaliação qualitativa dos artigos

Relativamente à avaliação qualitativa dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, foram utilizados os critérios descritos no apêndice, com base na *Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale*. As limitações mais frequentemente encontradas nestes estudos estavam relacionadas com a comparabilidade entre os grupos e descrição do seguimento/ausência de resposta (no caso dos estudos coorte, caso-controlo e de secção transversal) e com a ausência de consideração de potenciais questões éticas e rigor na recolha de dados (no caso dos estudos descritivos sem grupo controlo). Estes aspetos deverão ser abordados em futuros ensaios clínicos nesta área, de forma a garantir transparência e reduzir o risco de viés nas avaliações relevantes em cada estudo.

5. Discussão

5.1. Eficácia da vacinação contra a COVID-19 na gravidez

As vacinas de mRNA parecem fornecer um elevado nível de proteção às grávidas contra a COVID-19, estando associadas a um risco significativamente inferior de infeção por SARS-CoV-2, comparativamente à ausência de vacinação. A resposta imune induzida pela vacina parece ser

significativamente superior à induzida por infecção natural. A eficácia da vacinação nas grávidas parece ainda ser semelhante à eficácia estimada para a população em geral.

Uma vez que a infecção por SARS-CoV-2 na gravidez representa um maior risco de complicações obstétricas e neonatais, a resposta imune induzida pela vacina, com transferência eficaz de IgG anti-SARS-CoV-2 para o feto através da placenta,^{23, 24, 25, 26} assim como a incidência inferior de complicações neonatais observada em grávidas vacinadas,³⁶ sugerem que a vacinação providencia proteção materno-fetal significativa.

A eficácia da vacinação nas grávidas apresenta, no entanto, alguma variabilidade entre os estudos. Estas variações poderão ser explicadas pelas limitações dos diferentes estudos, heterogenicidade dos participantes quanto à idade gestacional, e ainda alterações fisiológicas inerentes à gravidez, incluindo o estado de imunossupressão.^{20, 22}

É importante notar que o benefício da vacina nas grávidas poderá traduzir-se num valor falsamente diminuído nestes estudos, uma vez que as grávidas foram, de um modo geral, aconselhadas a tomar precauções adicionais durante a pandemia e a respeitar cuidadosamente as regras do distanciamento social, independentemente de estarem vacinadas ou não.¹⁷

Embora as vacinas de mRNA se tenham mostrado eficazes quando administradas durante a gestação, existem ainda muito poucos dados relativamente às restantes vacinas disponíveis (por exemplo, vacinas de vetor viral). Assim, são necessários estudos relativos a estas vacinas de forma a melhorar o conhecimento acerca do uso de outras vacinas em grávidas. Além disso, têm surgido cada vez mais preocupações com as novas variantes do vírus, nomeadamente a variante Delta, que poderá estar associada a uma redução da eficácia da vacina e piores resultados clínicos quando comparada com as variantes estudadas inicialmente.^{41, 42}

Enquanto alguns estudos reportam que os níveis de anticorpos maternos e fetais aumentam com o tempo decorrido entre a vacinação e o parto,^{24, 25} sugerindo que a vacinação precoce na gravidez garante maior imunidade ao recém-nascido, outro estudo reporta que os níveis de anticorpos maternos e fetais descem com o aumento do tempo decorrido entre a vacinação e o parto.²⁶ Assim, tornam-se necessários estudos adicionais para uma melhor compreensão destes dados, de forma a perceber a idade gestacional ideal para administração da vacina e a otimizar a imunidade humoral, assim como uma melhor avaliação dos benefícios a longo prazo para a criança, após exposição à vacina durante a gestação.^{21, 22}

5.2. Segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez

Os efeitos adversos a curto prazo (dor local, fadiga, cefaleias, mialgias, febre) reportados pelas grávidas revelam-se semelhantes aos verificados em mulheres não grávidas.³⁰

De um modo geral, a exposição à vacinação contra a COVID-19 durante a gestação não mostrou relação com complicações obstétricas ou perinatais (tais como aborto, hemorragia vaginal, rutura prematura de membranas, tamanho pequeno para a idade gestacional, necessidade de admissão materna na UCI, necessidade de admissão na neonatologia, hemorragia pós-parto, necessidade de cesariana, ou outros),^{19, 33, 34, 35, 36, 37} nem com um aumento do risco de morbimortalidade para o recém-nascido,³⁹ em comparação com grávidas não vacinadas, o que favorece a ideia de que a vacinação será segura durante a gravidez. No entanto, em mulheres vacinadas durante o 2º trimestre, poderá haver um aumento da incidência de parto pré-termo.³⁵ A administração da 2ª dose no 3º trimestre poderá ainda estar associada a um aumento da incidência de trabalho de parto pré-termo.²² Torna-se, assim, importante investigar e caracterizar melhor a relação entre a idade gestacional à administração da vacina e a incidência de complicações obstétricas em futuros estudos, uma vez que, na maioria dos estudos incluídos nesta revisão, a vacina foi administrada durante o 3º trimestre, com poucas mulheres a receber a vacina no 1º ou 2º trimestres.

A inclusão de grávidas não vacinadas nestes estudos é importante, uma vez que os resultados obstétricos poderão ter sofrido alterações comparativamente aos registados antes da pandemia, devido a efeitos indiretos como as alterações ocorridas nos serviços de saúde e no comportamento das mulheres grávidas durante o confinamento.

A quantidade crescente de estudos que comprovam a eficácia e segurança da vacinação contra a COVID-19 nas grávidas poderá também ser benéfica para a taxa de aceitação e adesão à vacinação neste grupo populacional, uma vez que a falta de dados relativos à eficácia e segurança da vacina durante a gravidez é um dos fatores mais importantes a contribuir para a hesitação na vacinação por parte das mulheres grávidas.^{40, 43}

5.3. Limitações do estudo

O tempo decorrido desde o aparecimento das primeiras vacinas contra a COVID-19, no final de 2020, até à data desta revisão sistemática não foi longo o suficiente para permitir conclusões acerca dos efeitos destas a longo prazo. Além disso, muitos dos estudos analisados nesta revisão comparam os resultados obtidos nas grávidas vacinadas com aqueles previamente publicados na literatura, e não com um grupo controlo analisado contemporaneamente (e seguindo os mesmos

moldes do próprio estudo), pelo que existem poucos estudos que comparem os resultados de grávidas vacinadas contra a COVID-19 com outras grávidas que não foram vacinadas mas tiveram a mesma exposição à pandemia. Isto é importante, uma vez que já foi demonstrado que os resultados da gravidez podem ser alterados pelos efeitos indiretos da pandemia.³⁴ Assim, será importante continuar a desenvolver estudos dos efeitos a longo prazo da vacinação, bem como caracterizar melhor a associação entre a vacinação contra a COVID-19 durante a gravidez e determinadas patologias ou complicações, nomeadamente a incidência de parto pré-termo. Será ainda importante estabelecer claramente as consequências da vacinação nas diferentes idades gestacionais, de forma a assegurar uma maior segurança para as grávidas e a estabelecer o limite temporal ideal para obtenção de uma melhor proteção.

Outra limitação é a diferente distribuição da adesão à vacinação por parte das grávidas nos diferentes grupos populacionais, que se revela menor em grupos socioeconómicos e educacionais mais baixos e mulheres pertencentes a grupos étnicos/raciais minoritários,⁷ o que poderá ser responsável pela heterogenicidade entre estudos ou mesmo limitar a transposição de determinados estudos para a população em geral. A falta de adesão à vacina nestes grupos poderá ser associada a fatores socioculturais e psicológicos que influenciam a sua aceitação, como por exemplo a crença de que a vacina poderá representar uma ameaça pessoal, associada a descrença na eficácia das medidas para reduzir esta ameaça, ou a falta de compreensão dos benefícios, experiências pessoais com outras vacinas, e a confiança na eficácia da própria vacina.

6. Conclusão

A vacinação contra a COVID-19 com vacinas de mRNA da Pfizer-BioNTech ou Moderna revela-se eficaz na proteção contra a infeção por COVID-19 nas grávidas e respetivos recém-nascidos. Estas vacinas, assim como a vacina de vetor viral da Janssen, revelam-se seguras para administração durante a gravidez, sem evidência de associação com complicações obstétricas ou perinatais. Estes dados sugerem que os benefícios de receber a vacina superam todos os riscos (potenciais ou conhecidos) da vacinação durante a gravidez.

Figuras

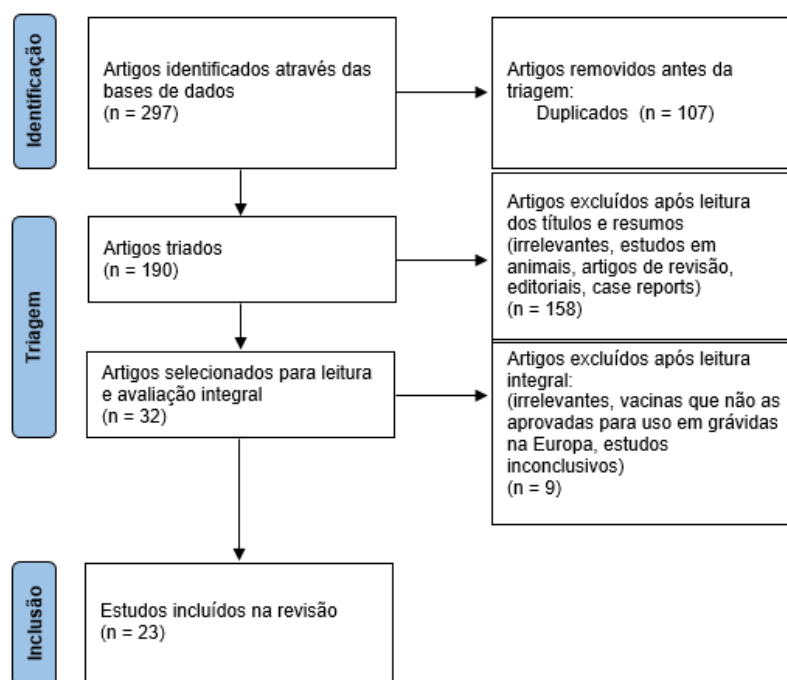


Figura 1 – Descrição do processo de seleção dos artigos, de acordo com a estratégia PRISMA.

Tabelas

Tabela I – Estudos relativos à eficácia das vacinas

Estudo (autor e data de publicação)	Metodologia e objetivos	Resultados	Conclusões
(Goldshstein et al., 2021)	Determinar a associação entre a vacina da Pfizer-BioNTech contra a COVID-19 e o risco desta infecção nas grávidas, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas.	- 46% das grávidas recebeu a 1ª dose da vacina no 2º trimestre, e 33% no 3º trimestre. - 28 dias após a vacinação, 0,21% das grávidas vacinadas foi infetada, em comparação com 0,96% das grávidas não vacinadas, o que traduz uma diferença estatisticamente significativa.	A vacinação com a vacina da Pfizer-BioNTech está associada a um risco significativamente inferior de infecção por SARS-CoV-2, quando comparada à ausência de vacinação.
(Dagan et al., 2021)	Avaliar a eficácia da vacina da Pfizer-BioNTech nas grávidas sem infecção prévia, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas.	- Durante um <i>follow up</i> médio de 77 dias, foram documentadas 131 infecções no grupo vacinado e 235 infecções no grupo controlo. - A eficácia da vacina entre os 7 e 56 dias após a 2ª dose foi de 96% para infecção documentada e 97% para infecção sintomática.	A vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech mostrou uma alta eficácia nas grávidas, semelhante à eficácia estimada para a população em geral.
(Bleicher et al., 2021)	Estabelecer os efeitos a curto prazo da vacina da Pfizer-BioNTech em grávidas e a sua eficácia na prevenção da infecção quando administrada durante a gravidez, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas.	- Entre as grávidas vacinadas, 17,8% receberam a 1ª dose da vacina no 1º trimestre, 54,5% no 2º trimestre e 27,7% no 3º trimestre. - 38,6% das grávidas recebeu apenas a 1ª dose, e 61,4% recebeu ambas as doses. - No grupo vacinado, a taxa de infecção por COVID-19 foi quase 5 vezes inferior: 3/202 (1,5%) vs. 8/124 (6,5%).	A vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech, administrada durante a gravidez, não parece aumentar o risco de complicações obstétricas e é eficaz na prevenção de infecção por COVID-19.
(Butt et al., 2021)	Determinar a eficácia das vacinas de mRNA na prevenção da infecção por COVID-19 nas grávidas, através de um estudo coorte comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas, e de um estudo caso-controlo comparando a prevalência de vacinação em grávidas infetadas e grávidas não infetadas.	- Estudo coorte: 79,4% das grávidas recebeu a 1ª dose da vacina no 1º trimestre, e 20,6% no 2º trimestre. A incidência cumulativa de infecção por SARS-CoV-2, pelo menos 14 dias após a 2ª dose, foi de 0,96% nas grávidas vacinadas e 6,57% nas grávidas não vacinadas. Após ajuste para a faixa etária, nacionalidade e idade gestacional, a eficácia da vacina foi de 87,6%. - Estudo caso-controlo: a eficácia da vacina foi de 40,8%, pelo menos 14 dias após a 1ª dose, e 86,8%, pelo menos 14 dias após a 2ª dose.	As vacinas de mRNA fornecem um elevado nível de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2.
(Gray et al., 2021)	Estabelecer o perfil de imunogenicidade e reatogenicidade da vacinação contra a COVID-19 nas grávidas e mulheres a amamentar, comparando 3 grupos de mulheres vacinadas: grávidas, mulheres a amamentar e mulheres não grávidas; avaliando ainda 13 amostras de sangue umbilical de grávidas vacinadas que completaram a gravidez durante o estudo e comparando-as com 37 amostras séricas de mulheres infetadas naturalmente com SARS-CoV-2 durante a gravidez.	- Foram quantificados os títulos de IgG, IgA e IgM séricos das participantes (n=131), no cordão umbilical (n=10) e no leite materno (n=31) em 4 momentos (1ª dose da vacina, 2ª dose da vacina, 2-6 semanas após a 2ª dose, parto). Estes valores foram comparados aos de grávidas após infecção natural (n=37). - A resposta imune induzida pela vacina foi equivalente nas grávidas, mulheres a amamentar e não grávidas. Todos estes títulos foram superiores aos induzidos por infecção natural durante a gravidez. - Os anticorpos induzidos pela vacinação estão presentes nas amostras de sangue do cordão umbilical e leite materno. - A IgG específica (mas não a IgA) aumenta no sangue materno e leite materno após a 2ª dose.	- As vacinas de mRNA contra a COVID-19 induziram uma resposta imunitária humoral robusta nas mulheres grávidas e a amamentar, com imunogenicidade e reatogenicidade semelhante à observada em mulheres não grávidas. - As respostas imunes induzidas pela vacina foram significativamente maiores que as induzidas por infecção natural. - Ocorreu transmissão imunitária para o recém-nascido através da placenta e leite materno.

(Bookstein Peretz et al., 2021)	Estabelecer o perfil de imunogenicidade e reatogenicidade da vacina da Pfizer-BioNTech nas grávidas, comparando grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas.	- 2 meses após a administração da 2ª dose, 96 mulheres não grávidas e 96 grávidas foram testadas para os níveis séricos de IgG anti-SARS-CoV-2; estes níveis foram significativamente mais baixos nas grávidas. - Entre as grávidas, estes níveis não variavam com o trimestre na vacinação, nem mostraram associação com a idade gestacional à vacinação.	A vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech contra a COVID-19 parece ser segura em grávidas em todas as idades gestacionais, e parece ser altamente imunogênica nestas mulheres. Os níveis inferiores de anticorpos séricos nas grávidas poderá ser explicado pelo estado de imunossupressão característico da gravidez.
(Nir et al., 2022)	Comparar a transmissão materno-fetal de anticorpos entre mulheres vacinadas com a vacina da Pfizer-BioNTech durante a gravidez e mulheres infetadas naturalmente durante a gravidez.	- Todas as grávidas vacinadas receberam a vacina durante o 3º trimestre. - Verificou-se uma correlação positiva entre os níveis séricos maternos de IgG e os do cordão umbilical, com um rácio de transferência placentária médio de 0,77. - Foram verificados níveis mais altos de IgG sérica e no cordão umbilical no grupo de grávidas vacinadas, em comparação às grávidas infetadas.	Este estudo comprovou a transferência eficaz de IgG anti-SARS-CoV-2 através da placenta, em mulheres vacinadas com a vacina da Pfizer-BioNTech. Além da proteção materna contra a COVID-19, a vacina também providencia imunidade humoral neonatal.
(Mithal et al., 2021)	Investigar a transferência de IgG anti-SARS-CoV-2 ao recém-nascido após vacinação durante a gravidez, e fatores que a influenciam, através da observação de grávidas vacinadas com vacinas de mRNA e, posteriormente, dos recém-nascidos.	- Idade gestacional média na 1ª dose: 33±3 semanas. - Apenas 3 recém-nascidos não testaram positivo para IgG (estas 2 mães receberam a 1ª dose da vacina menos de 3 semanas antes do parto). O rácio médio de transferência materno-fetal foi de 1,0±0,6. - Receber a 2ª dose antes do parto, bem como o tempo de latência desde a vacinação até ao parto, estão associados a um aumento dos níveis de IgG do recém-nascido.	- Os níveis de anticorpos no feto após vacinação são maiores que após infeção. - A vacinação precoce na gravidez garante maior imunidade.
(Zdanowski et al., 2021)	Determinar os títulos de anticorpos maternos e fetais contra a proteína S do SARS-CoV-2 após vacinação com a vacina da Pfizer-BioNTech durante a gravidez, e estimar o rácio de transmissão materno-fetal destes anticorpos, através da observação de grávidas vacinadas e, posteriormente, dos recém-nascidos.	- A 1ª dose da vacina foi administrada entre as 29-36 semanas de gestação. - Foram encontrados anticorpos contra a proteína S do SARS-CoV-2 em 100% dos casos (média dos títulos maternos: 984,37 U/mL; média dos títulos fetais: 1026,51 U/mL). A média do rácio de transmissão materno-fetal foi de 1,28. - Foi encontrada uma correlação positiva significativa entre o período de latência vacinação-parto e os títulos de anticorpos fetais e entre o período de latência vacinação-parto e o rácio de transmissão materno-fetal. - Não foram reportadas variações significativas nos títulos de anticorpos com base na idade materna, IMC ou intervalo entre doses da vacina.	- A vacinação materna durante a gravidez fornece títulos elevados de anticorpos anti-S no cordão umbilical após o nascimento, através da transmissão transplacentária, providenciando proteção aos recém-nascidos. - O rácio de transmissão materno-fetal varia positivamente com o tempo de latência entre a vacinação e o parto.
(Kugelman et al., 2022)	Avaliar os níveis de IgG anti-SARS-CoV-2 maternos e neonatais, após administração de 2 doses da vacina da Pfizer-BioNTech durante o 2º trimestre da gravidez, através da observação de grávidas vacinadas e, posteriormente, dos recém-nascidos.	- Os anticorpos IgG foram detetados em 100% das grávidas e recém-nascidos. - Todas as grávidas foram vacinadas no 2º trimestre (idade gestacional média na administração da 2ª dose: 24,9 semanas). - Os títulos de IgG neonatais foram 2,6 vezes superiores aos títulos maternos (mediana 3315,7 U/mL vs 1185,2 U/mL). - Foi confirmada uma correlação positiva entre os anticorpos maternos e fetais. - Por cada semana após a 2ª dose da vacina, os níveis de anticorpos maternos e fetais desceram -10,9% e -11,7%, respetivamente. - Por cada aumento de 1 ano na idade materna, os níveis de anticorpos maternos e fetais variavam em -3,1% e -2,7%, respetivamente.	- A vacinação durante o 2º trimestre está associada a respostas humorais maternas e neonatais que se refletem nos níveis de IgG anti-SARS-CoV-2 medidos após o parto. - Estes achados apoiam a vacinação das grávidas contra a COVID-19 durante o 2º trimestre para obtenção de proteção materna e segurança para o recém-nascido.

Tabela II: Estudos relativos à segurança das vacinas

Estudo (autor e data de publicação)	Metodologia e objetivos	Resultados	Conclusões
(Zauche et al., 2021)	Estimar se o risco cumulativo de aborto espontâneo após vacinação contra a COVID-19 com vacinas de mRNA na preconcepção ou <20 semanas de gestação é superior ao da população em geral, através da observação de grávidas vacinadas.	- O risco cumulativo de aborto espontâneo entre as 14-19 semanas gestacionais foi de 14,1%. - O risco cumulativo de aborto espontâneo entre as 14-19 semanas gestacionais estandardizado para a idade foi de 12,8%.	O risco cumulativo de aborto espontâneo entre as 14-19 semanas gestacionais após vacinação com vacinas de mRNA contra a COVID-19 parece estar dentro dos intervalos esperados para a população em geral, com base em estudos prévios.
(Shimabukuro et al., 2021)	Estabelecer o perfil de segurança das vacinas de mRNA contra a COVID-19 nas grávidas, após administração na preconcepção ou gravidez, através da observação de grávidas vacinadas com base em 3 questionários.	Questionário 1 (v-safe surveillance): as reações mais frequentes após ambas as doses de ambas as vacinas foram dor no local da injeção, fadiga, cefaleias e mialgias, sendo mais frequentes após a 2ª dose. Temperatura acima dos 38°C foi reportada por <1% após a 1ª dose e por 8,0% após a 2ª dose, para ambas as vacinas. Questionário 2 (v-safe pregnancy registry): entre 827 participantes que completaram a gravidez, esta resultou em nados vivos em 86,1%, aborto espontâneo em 12,6%, nados mortos em 0,1% e outros resultados (aborto induzido e gravidez ectópica) em 1,2%. Entre os 724 recém-nascidos, os efeitos adversos observados foram parto pré-termo (9,4%), tamanho pequeno para a idade gestacional (3,2%), e anomalias congénitas major (2,2%). Entre as anomalias congénitas, nenhuma tinha recebido a vacina no 1º trimestre ou período preconcepcional, e não foi observado nenhum padrão específico de anomalia. Questionário 3 (VAERS): 70,1% reportou eventos adversos não específicos da gravidez, 29,9% reportou eventos adversos relacionados com a gravidez e periparto, sendo os mais frequentes aborto espontâneo, rutura prematura de membranas e hemorragia vaginal. Não foram reportadas anomalias congénitas.	- Os efeitos adversos reportados foram semelhantes entre grávidas e mulheres não grávidas. - Embora não sejam diretamente comparáveis, as incidências dos resultados obstétricos e neonatais observados parecem ser semelhantes às incidências publicadas em estudos realizados antes da pandemia.
(Trostle et al., 2021)	Descrever os resultados maternos, neonatais e obstétricos de mulheres que receberam vacinas de mRNA contra a COVID-19 durante a gravidez.	- 9 mulheres sofreram aborto espontâneo (8 no 1º trimestre, 1 no 2º trimestre), 3 realizaram aborto induzido, e 85 completaram a gravidez com nados vivos. - A taxa de aborto espontâneo entre as mulheres vacinadas no 1º trimestre foi de 6,5%. - Após a vacinação, 2 fetos (0,6%) desenvolveram restrição do crescimento intrauterino, e 5 (1,5%) foram diagnosticados com anomalias. - Das 85 mulheres que completaram a gravidez, 18,8% foram diagnosticadas com hipertensão arterial. A taxa de parto pré-termo foi de 5,9% (1 induzido por indicação médica, 3 espontâneos). - 15,3% dos recém-nascidos necessitaram de admissão na neonatologia (61,5% por hipoglicemia ou avaliação para sépsis; outras razões incluíram prematuridade, hipotermia e taquipneia transitória do recém-nascido). 12,2% dos recém-nascidos foram pequenos para a idade gestacional.	- A taxa de aborto espontâneo de 6,5% está dentro da expectável segundo a literatura (10%) e a taxa de parto prematuro de 5,9% está abaixo da média de 9,5% registada para o hospital em questão. - A taxa de doença hipertensiva na gravidez é maior do que a expectável segundo a literatura (9,5%), mas poderá dever-se a características da população em estudo ou ao tamanho pequeno da amostra. - A taxa de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional de 12,2% está próxima da expectável segundo a literatura (10%). - A taxa de admissão na neonatologia está próxima da expectável para o hospital em questão (12%).
(Kadali et al., 2021)	Comparar os efeitos laterais a curto prazo das vacinas de mRNA contra a COVID-19 entre grávidas e mulheres não grávidas.	- Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.	A vacinação é igualmente segura em ambos os grupos; os efeitos adversos associados a gravidez são muito raros.
(Bookstein Peretz et al., 2021)	Estabelecer o perfil de imunogenicidade e reatogenicidade da vacina da Pfizer-BioNTech nas grávidas, comparando grávidas	- Efeitos adversos como rash, febre e fadiga após vacinação foram semelhantes entre grávidas e não grávidas. Mialgias, artralhas, cefaleias, dor local e linfadenopatia foram menos comuns entre as grávidas. Parestesias foram mais comuns entre as grávidas, após a 2ª dose.	A vacina de mRNA da Pfizer-BioNTech contra a COVID-19 parece ser segura em grávidas em todas as idades gestacionais, e parece ser altamente imunogénica nestas mulheres.

	vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas. - Entre as grávidas, não houveram diferenças significativas na incidência de efeitos adversos após vacinação nos diferentes trimestres, exceto o trabalho de parto pré-termo, que foi significativamente mais comum após administração da 2ª dose no 3º trimestre. - A incidência de complicações obstétricas como trabalho de parto pré-termo (1,3% após a 1ª dose e 6,4% após a 2ª dose), hemorragia vaginal (0,3% após a 1ª dose e 1,5% após a 2ª dose) e rutura prematura de membranas (0% após a 1ª dose e 0,8% após a 2ª dose) após a vacinação foi muito baixa. - Entre as 57 grávidas que completaram a gravidez durante o estudo, não foram registados casos de parto prematuro, morte fetal ou neonatal, e foram registados 2 casos (3,5%) de admissão na neonatologia para suporte ventilatório.	Os níveis inferiores de anticorpos séricos nas grávidas poderá ser explicado pelo estado de imunossupressão característico da gravidez.
(Kachikis et al., 2021)	Investigar os efeitos a curto prazo da vacinação contra a COVID-19 durante a gravidez ou amamentação, comparando grávidas vacinadas, mulheres a amamentar vacinadas e mulheres não grávidas vacinadas. - 15.055 (85m9%) mulheres tomaram as duas doses. - 97% reportou reações após a 1ª dose (mais comuns: dor local e fadiga). - A frequência de reações foi maior após a 2ª dose do que na 1ª, mas com distribuição semelhante entre os 3 grupos. - A frequência de sintomas adversos severos foi inferior no grupo das grávidas. - 0,6 % das participantes necessitou de apoio médico após a 1ª dose e 5% após a 2ª dose. - Entre as grávidas, 4,4% reportou sintomas obstétricos após a 1ª dose e 7,5% após a 2ª dose. 0,7% abortou.	- As vacinas foram bem toleradas nos 3 grupos de mulheres. - As reações no 1º dia após a vacinação foram semelhantes entre todos os grupos e semelhantes ao reportado noutros estudos. - Todos os grupos reportaram maior incidência de reações após a 2ª dose.
(Gray et al., 2021)	Estabelecer o perfil de imunogenicidade e reatogenicidade da vacinação contra a COVID-19 nas grávidas e mulheres a amamentar, comparando 3 grupos de mulheres vacinadas: grávidas, mulheres a amamenta e mulheres não grávidas; avaliando ainda 13 amostras de sangue umbilical de grávidas vacinadas que completaram a gravidez durante o estudo e comparando-as com 37 amostras séricas de mulheres infetadas naturalmente com SARS-CoV-2 durante a gravidez. - Foram avaliados os sintomas após vacinação, que foram semelhantes (dor local, fadiga e cefaleias foram os mais frequentes; febre foi mais frequente após a 2ª dose) em todos os grupos, não tendo sido encontradas diferenças na reatogenicidade.	- As vacinas de mRNA contra a COVID-19 induziram uma resposta imunitária humoral robusta nas mulheres grávidas e a amamentar, com imunogenicidade e reatogenicidade semelhante à observada em mulheres não grávidas. - As respostas imunes induzidas pela vacina foram significativamente maiores que as induzidas por infeção natural. - Ocorreu transmissão imunitária para o recém-nascido através da placenta e leite materno.
(Grunebaum et al., 2022)	Investigar a segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez, comparando grávidas vacinadas com mulheres não grávidas vacinadas. - O aborto espontâneo foi o evento adverso mais frequente. - Não se verificou um aumento de complicações obstétricas, nem diferenças significativas de efeitos adversos entre as 3 vacinas.	O número de abortos espontâneos estava dentro do esperado, e não foram notadas diferenças significativas de efeitos adversos entre as 3 vacinas.
(Wainstock et al., 2021)	Avaliar os efeitos da vacina da Pfizer-BioNTech durante a gravidez, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas. - Todas as grávidas foram vacinadas no 2º ou 3º trimestres. - Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto a complicações obstétricas ou perinatais (duração da gravidez, tamanho para a idade gestacional e complicações respiratórias no recém-nascido).	A vacinação pré-natal contra a COVID-19 não revelou efeitos adversos no curso ou resultados da gravidez.
(Bleicher et al., 2021)	Estabelecer os efeitos a curto prazo da administração da vacina da Pfizer-BioNTech durante a gravidez e a sua eficácia na prevenção da infeção, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas. - Das 202 grávidas vacinadas, 17,8% foi vacinada no 1º trimestre, 54,5% no 2º e 27,7% no 3º. 38,6% recebeu apenas 1 dose, e 61,4% recebeu 2 doses. - 30% das grávidas negou quaisquer efeitos adversos. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram dor no local da injeção (66%), fadiga (16,8%), cefaleias (10,9%) e náuseas (5,4%). - As complicações obstétricas registadas foram semelhantes em ambos os grupos: 16% vs 20%, respetivamente.	A vacinação Pfizer-BioNTech durante a gravidez não parece aumentar o risco de complicações obstétricas e é eficaz na prevenção de infeção por COVID-19.

(Blakeway et al., 2022)	Investigar a segurança da vacinação contra a COVID-19 nas grávidas, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas.	- 85,7% das grávidas vacinadas recebeu a 1ª dose no 3º trimestre e 14,3% recebeu a 1ª dose no 2º trimestre; 90,7% recebeu vacinas de mRNA e 9,3% recebeu a vacina da Janssen. - Comparando as taxas de incidência de complicações obstétricas entre os 2 grupos, os resultados foram semelhantes: anomalias fetais (2,2% vs 2,5%), hemorragia pós-parto (9,8% vs 9,0%), parto por cesariana (30,8% vs 34,1%), tamanho pequeno para a idade gestacional (12,0% vs 12,8%), admissão materna na UCI (6,0% vs 4,0%), admissão na neonatologia (5,3% vs 5,0%).	A vacinação contra a COVID-19 durante a gravidez não altera os resultados perinatais.
(Dick et al., 2022)	Avaliar a associação entre a vacinação contra a COVID-19 com vacinas de mRNA durante a gravidez e a incidência de complicações obstétricas e perinatais, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas. Avaliar se a idade gestacional aquando da vacinação está relacionada com a ocorrência de complicações.	- Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto à incidência de parto pré-termo (5,5% nas grávidas vacinadas e de 6,2% nas grávidas não vacinadas), tamanho pequeno para a idade gestacional (6,2% vs. 7,0%, respetivamente), tipo de parto, hemorragia pós-parto, índice de Apgar e pH arterial do cordão umbilical. - Quanto à relação entre a idade gestacional de vacinação e a ocorrência de complicações, as grávidas vacinadas no 2º (n = 964) e no 3º trimestre (n = 1.329) foram comparadas separadamente às grávidas não vacinadas. As mulheres vacinadas no 2º trimestre tiveram uma maior incidência de parto pré-termo (8,1% vs. 6,2%). Esta associação persistiu após ajuste para fatores potencialmente confundidores.	A vacinação contra o SARS-CoV-2 parece ser segura durante a gravidez, sem aumento da incidência de parto pré-termo, tamanho pequeno para a idade gestacional, ou outras complicações, em comparação com grávidas não vacinadas. No entanto, em mulheres vacinadas durante o 2º trimestre, poderá haver um aumento da incidência de parto pré-termo.
(Rottenstreich et al., 2022)	Avaliar o impacto da administração da vacina contra a COVID-19 da Pfizer-BioNTech durante o 3º trimestre da gravidez na incidência de complicações obstétricas e perinatais, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas.	- A incidência de complicações obstétricas/perinatais foi semelhante entre ambos os grupos (corioamnionite, hemorragia pós-parto, endometrite, necessidade de transfusão sanguínea, admissão na UCI, tempo de internamento hospitalar); no entanto, as grávidas vacinadas tiveram maior incidência de cesarianas eletivas e menor incidência de parto por ventosa; após ajuste para fatores potencialmente confundidores, verificou-se que não havia associação entre estas complicações e a vacinação. - Foi ainda observada uma redução significativa do risco de complicações neonatais (morte fetal intrauterina, Apgar <7 ao 1º ou 5º minuto, admissão na neonatologia, asfixia neonatal, hemorragia intracraniana, síndrome de aspiração meconial, hiperbilirrubinemia, convulsões neonatais, hipoglicemia neonatal, sépsis neonatal e uso de ventilação mecânica) no grupo das grávidas vacinadas.	Verificou-se que a vacinação contra a COVID-19 não está associada a complicações obstétricas, e diminui o risco de complicações neonatais.
(Lipkind et al., 2022)	Avaliar a segurança da vacinação contra a COVID-19 na gravidez, comparando grávidas vacinadas com grávidas não vacinadas.	- A vacinação durante a gravidez não mostrou associação com parto pré-termo ou tamanho pequeno para a idade gestacional ao nascimento. - Os resultados mostram consistentemente que não existe um aumento do risco quando estratificados por dose da vacina, ou por idade gestacional à data da vacinação, comparativamente ao risco entre grávidas não vacinadas.	A vacinação contra a COVID-19 durante a gravidez não mostrou associação com parto pré-termo ou tamanho pequeno para a idade gestacional, após estratificação por trimestre na vacinação, ou com o número de doses recebidas durante a gravidez.
(Kharbanda et al., 2021)	Identificar a relação entre aborto espontâneo e vacinação mRNA contra a COVID-19 nos 28 dias prévios, comparando casos de aborto espontâneo com grávidas que completaram a gravidez.	Entre as mulheres que completaram a gravidez, 8,0% tinha sido vacinada nos 28 dias anteriores vs 8,6% no grupo de mulheres que abortou espontaneamente – o grupo de mulheres que abortou espontaneamente não teve maior exposição à vacina que as mulheres que não abortaram. Estes resultados foram consistentes para todas as vacinas, e para os diferentes grupos de idades gestacionais.	O grupo de mulheres que abortou espontaneamente não teve maior exposição à vacina que as mulheres que não abortaram, nos 28 dias prévios.
(Goldshtein et al., 2022)	Investigar se a exposição à vacina contra a COVID-19 da Pfizer-BioNTech durante a gravidez está associada a eventos neonatais adversos, comparando recém-nascidos expostos à vacinação durante a gestação com recém-nascidos não expostos.	- Entre os recém-nascidos de mães vacinadas, 2.134 receberam a 1ª dose da vacina no 1º trimestre, 9.364 no 2º trimestre e 5.199 no 3º trimestre. - O período de <i>follow up</i> dos recém-nascidos após o nascimento foi de 76-209 dias. - Não foram identificadas diferenças significativas nas taxas de parto pré-termo ou tamanho pequeno para a idade gestacional entre os grupos. - Não foram identificadas diferenças significativas na incidência de hospitalização neonatal, hospitalização pós-natal, anomalias congénitas, ou mortalidade infantil.	Este estudo não encontrou diferenças evidentes entre os recém-nascidos com exposição à vacinação durante a gravidez e os recém-nascidos sem exposição, o que contribui para a evidência de que a exposição fetal à vacinação é segura.

Apêndice

Avaliação qualitativa dos artigos

1. Estudos Coorte

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - COHORT STUDIES

Nota: Um estudo pode receber um máximo de 1 estrela para cada item numerado nas categorias Seleção e Resultado. Pode ser atribuído um máximo de 2 estrelas para a Comparabilidade.

Seleção

1) Representatividade do coorte exposto

- a) verdadeiramente representativa da mulher grávida na comunidade *
- b) um pouco representativa da mulher grávida na comunidade *
- c) grupo selecionado (por exemplo enfermeiras, voluntários)
- d) sem descrição da derivação do coorte

2) Seleção do coorte não exposto

- a) extraído da mesma comunidade que o coorte exposto *
- b) extraído de uma fonte diferente
- c) sem descrição da derivação do coorte não exposto

3) Apuração da exposição

- a) registo seguro/fiável (por exemplo, registos clínicos) *
- b) entrevista estruturada *
- c) auto relato escrito
- d) sem descrição

4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo

- a) sim *
- b) não

Comparabilidade

1) Comparabilidade de coortes com base no método ou análise

- a) controlos de estudo para a idade *
- b) controlos de estudo para fatores adicionais (idade gestacional, comorbilidades) *

Resultado

1) Avaliação do resultado

- a) avaliação cega independente *
- b) registos clínicos *
- c) auto relato

d) sem descrição

2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem?

a) sim (>28 dias) *

b) não

3) Adequação do acompanhamento dos coortes

a) acompanhamento completo - todos os sujeitos contabilizados *

b) sujeitos perdidos no acompanhamento provavelmente não introduzirão viés *

c) taxa de seguimento < 70% e sem descrição dos sujeitos perdidos

d) sem informação

Tabela III – Avaliação qualitativa dos estudos coorte incluídos nesta revisão.

	Seleção				Comparabilidade		Resultado			
	1	2	3	4	a)	b)	1	2	3	Total
(Goldshtein et al., 2021)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(Dagan et al., 2021)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(Butt et al., 2021)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(Gray et al., 2021)	*	*	*				*	*	*	6
(Nir et al., 2022)		*	*		*	*	*		*	6
(Kachikis et al., 2021)	*	*	*					*	*	5
(Grunebaum, Bornstein, Gulersen, & Chervenak, 2022)	*	*	*					*	*	5
(Wainstock, Yoles, Sergienko, & Sheiner, 2021)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
(Blakeway et al., 2022)		*	*	*	*		*	*		6
(Dick et al., 2022)	*	*	*	*	*		*	*		7
(Rottenstreich et al., 2022)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(Lipkind et al., 2022)	*	*	*	*	*		*	*	*	8
(Goldshtein et al., 2022)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9

2. Estudos Caso-controllo

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – CASE CONTROL STUDIES

Nota: Um estudo pode receber um máximo de 1 estrela para cada item numerado nas categorias Seleção e Exposição. Pode ser atribuído um máximo de 2 estrelas para a Comparabilidade.

Seleção

1) A definição dos casos é adequada?

a) sim, com validação independente *

b) sim, através de registos clínicos ou auto relatos

c) sem descrição

2) Representatividade dos casos

a) séries consecutivas ou obviamente representativas de casos *

b) potencial para viés de seleção ou sem descrição

3) Seleção dos controlos

- a) retirados da comunidade *
- b) retirados do meio hospitalar
- c) sem descrição

4) Definição dos controlos

- a) sem história de doença *
- b) sem descrição

Comparabilidade

1) Comparabilidade de coortes com base no método ou análise

- a) controlos de estudo para a idade *
- b) controlos de estudo para fatores adicionais (idade gestacional, comorbilidades) *

Exposição

1) Avaliação da exposição

- a) registos seguros (por exemplo registos clínicos) *
- b) entrevista estruturada, cego para o estado dos casos/controlos *
- c) entrevista não cega para o estado dos casos/controlos
- d) auto relato apenas
- e) sem descrição

2) O método de avaliação foi o mesmo para os casos e controlos?

- a) sim *
- b) não

3) Taxa de não resposta

- a) igual para ambos os grupos *
- b) não respondentes descritos
- c) diferente e sem designação

Tabela IV – Avaliação qualitativa dos estudos caso-controlo incluídos nesta revisão.

	Seleção				Comparabilidade		Exposição			Total
	1	2	3	4	a)	b)	1	2	3	
(Bleicher, Kadour-Peero, Sagi-Dain, & Sagi, 2021)	*	*	*	*				*		5
(Butt et al., 2021)	*	*	*	*	*	*		*		7
(Bookstein Peretz et al., 2021)		*	*	*	*			*		5
(Kharbanda et al., 2021)	*	*	*	*	*	*	*	*		7

3. Estudos de secção transversal

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – CROSS SECTIONAL STUDIES

Nota: Um estudo pode receber um máximo de 1 estrela para cada item numerado nas categorias Seleção e Resultado. Pode ser atribuído um máximo de 2 estrelas para a Comparabilidade.

Seleção

1) Representatividade do grupo exposto

- a) verdadeiramente representativa da mulher grávida na comunidade *
- b) um pouco representativa da mulher grávida na comunidade *
- c) grupo selecionado (por exemplo enfermeiras, voluntários)
- d) sem descrição da derivação do grupo

2) Seleção do grupo não exposto

- a) extraído da mesma comunidade que o grupo exposto *
- b) extraído de uma fonte diferente
- c) sem descrição da derivação do grupo não exposto

3) Apuração da exposição

- a) registo seguro/fiável (por exemplo, registos clínicos) *
- b) entrevista estruturada *
- c) auto relato escrito
- d) sem descrição

Comparabilidade

1) Comparabilidade de coortes com base no método ou análise

- a) controlos de estudo para a idade *
- b) controlos de estudo para fatores adicionais (idade gestacional, comorbilidades) *

Resultado

1) Avaliação do resultado

- a) avaliação cega independente *
- b) registos clínicos *
- c) auto relato
- d) sem descrição

Tabela V – Avaliação qualitativa dos estudos de secção transversal incluídos nesta revisão.

	Seleção			Comparabilidade	Resultado	Total
	1	2	3	a)	b)	1
(Kadali et al., 2021)		*	*	*		
						3

4. Estudos descritivos sem grupo controle

1. O(s) objetivo(s) da pesquisa foi/foram claramente declarados
2. Os métodos qualitativos são uma abordagem apropriada para esta questão
3. A metodologia do estudo foi adequada para responder à pergunta de pesquisa
4. A estratégia de recrutamento foi adequada aos objetivos da pesquisa
5. A recolha de dados foi adequada para responder à pergunta da pesquisa
6. A relação entre investigador e participantes foi considerada adequadamente
7. Outras questões éticas potenciais foram adequadamente consideradas
8. A análise de dados foi de rigor suficiente
9. Os resultados foram claramente descritos
10. A investigação acrescenta valor à ciência, prática e/ou política

Tabela VI – Avaliação qualitativa dos estudos descritivos sem grupo controle incluídos nesta revisão.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
(Mithal, Otero, Shanes, Goldstein, & Miller, 2021)	*	*	*	*	*	*		*	*	*	9
(Zdanowski & Wasniewski, 2021)	*	*	*	*	*	*		*	*	*	9
(Kugelman et al., 2022)	*	*	*	*	*	*		*	*	*	9
(Zauche et al., 2021)	*	*	*	*		*		*	*	*	8
(Shimabukuro et al., 2021)	*	*	*	*		*		*	*	*	8
(Trostle et al., 2021)	*	*	*	*		*		*	*	*	8

Bibliografia

1. Leik, N. K. O., Ahmedy, F., Guad, R. M., & Baharuddin, D. M. P. Covid-19 vaccine and its consequences in pregnancy: Brief review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 72, 103103.
2. Duarte, G., Coutinho, C. M., Rolnik, D. L., Quintana, S. M., Rabelo, E. S. A. C., Poon, L. C., & Costa, F. D. S. Perspectives on administration of COVID-19 vaccine to pregnant and lactating women: a challenge for low- and middle-income countries. *AJOG Glob Rep*. 2021; 1(4), 100020.
3. Gurol-Urganci, I., Jardine, J. E., Carroll, F., et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(5), 522.e521-522.e511.
4. Cruz Melguizo, S., de la Cruz Conty, M. L., Carmona Payán, P., et al. Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses*. 2021; 13(5).
5. Heath, P. T., Le Doare, K., & Khalil, A. Inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine development. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(9), 1007-1008.
6. Luxi, N., Giovanazzi, A., Capuano, A., et al. COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. *Drug Saf*. 2021; 44(12), 1247-1269.
7. Cabar, F. R., & Francisco, R. P. V. Reflections on the need for a vaccine strategy against COVID-19 for pregnant and postpartum women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76, e3471.
8. Jering, K. S., Claggett, B. L., Cunningham, J. W., et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2021; 181(5), 714-717.
9. Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020; 370, m3320.
10. Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal*. 2021; 193(16), E540-E548.
11. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>. Consultado pela última vez 2022/05/31.
12. European Medicines Agency. COVID-19: latest safety data provide reassurance about use of mRNA vaccines during pregnancy. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy>. Consultado pela última vez 2022/05/31.
13. European Medicines Agency. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen). Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>. Consultado pela última vez 2022/05/31.
14. Garg, I., Shekhar, R., Sheikh, A. B., & Pal, S. COVID-19 Vaccine in Pregnant and Lactating Women: A Review of Existing Evidence and Practice Guidelines. *Infect Dis Rep*. 2021; 13(3), 685-699.
15. European Medicines Agency. Cominarty. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>. Consultado pela última vez 2022/05/31.
16. European Medicines Agency. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>. Consultado pela última vez 2022/05/31.

17. Goldshtein, I., Nevo, D., Steinberg, D. M., Rotem, R. S., Gorfine, M., Chodick, G., & Segal, Y. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 2021; 326(8), 728-735.
18. Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T., et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*. 2021; 27(10), 1693-1695.
19. Bleicher, I., Kadour-Peero, E., Sagi-Dain, L., & Sagi, S. Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine*. 2021; 39(44), 6535-6538.
20. Butt, A. A., Chemaitelly, H., Al Khal, A., et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in preventing confirmed infection in pregnant women. *J Clin Invest*. 2021; 131(23).
21. Gray, K. J., Bordt, E. A., Atyeo, C., Deriso, E., et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *medRxiv*. 2021.
22. Bookstein Peretz, S., Regev, N., Novick, L., Nachshol, M., et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 58(3), 450-456.
23. Nir, O., Schwartz, A., Toussia-Cohen, S., et al. Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 4(1), 100492.
24. Mithal, L. B., Otero, S., Shanes, E. D., Goldstein, J. A., & Miller, E. S. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(2), 192-194.
25. Zdanowski, W., & Wasniewski, T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(6).
26. Kugelman, N., Nahshon, C., Shaked-Mishan, P., et al. Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Antibody Levels at Delivery After Receipt of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine During the Second Trimester of Pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2022; 176(3), 290-295.
27. Zauche, L. H., Wallace, B., Smoots, A. N., et al. Receipt of mRNA COVID-19 vaccines preconception and during pregnancy and risk of self-reported spontaneous abortions, CDC v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry 2020-21. *Research Square*, 2021.
28. Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021; 384(24), 2273-2282.
29. Trostle, M. E., Limaye, M. A., Avtushka, V., Lighter, J. L., Penfield, C. A., & Roman, A. S. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021; 3(6), 100464.
30. Kadali, R. A. K., Janagama, R., Peruru, S. R., et al. Adverse effects of COVID-19 messenger RNA vaccines among pregnant women: a cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 225(4), 458-460.
31. Kachikis, A., Englund, J. A., Singleton, M., Covelli, I., Drake, A. L., & Eckert, L. O. Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(8), e2121310.
32. Grunebaum, A., Bornstein, E., Gulersen, M., & Chervenak, F. A. Pregnancy safety of COVID-19 vaccines is validated by the Vaccine Adverse Event Reporting System. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022; 226(1, Supplement), S694-S695.
33. Wainstock, T., Yoles, I., Sergienko, R., & Sheiner, E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2021; 39(41), 6037-6040.
34. Blakeway, H., Prasad, S., Kalafat, E., et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2), 236 e231-236 e214.

35. Dick, A., Rosenbloom, J. I., Gutman-Ido, E., Lessans, N., Cahen-Peretz, A., & Chill, H. H. Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy- obstetric outcomes from a large cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1), 166.
36. Rottenstreich, M., Sela, H. Y., Rotem, R., Kadish, E., Wiener-Well, Y., & Grisaru-Granovsky, S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *Bjog*. 2022; 129(2), 248-255.
37. Lipkind, H. S., Vazquez-Benitez, G., DeSilva, M., et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71(1), 26-30.
38. Kharbanda, E. O., Haapala, J., DeSilva, M., et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021; 326(16), 1629-1631.
39. Goldshtein, I., Steinberg, D. M., Kuint, J., et al. Association of BNT162b2 COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Neonatal and Early Infant Outcomes. *JAMA Pediatr*. 2022.
40. Skjefte, M., Ngirbabul, M., Akeju, O., et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *Eur J Epidemiol*. 2021; 36(2), 197-211.
41. Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., & Robertson, C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021; 397(10293), 2461-2462.
42. Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021; 385(7), 585-594.
43. Skirrow, H., Barnett, S., Bell, S., et al. Women's views on accepting COVID-19 vaccination during and after pregnancy, and for their babies: a multi-methods study in the UK. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1), 33.