



Imunização ativa e passiva no prematuro extremo

Active and passive immunization in the extremely preterm infant

Eduardo C. Tavares¹, José Geraldo Ribeiro², Lorenza A. Oliveira³

Resumo

Objetivo: Revisão sobre a indicação, contra-indicação, época ideal, eficácia imunogênica e reatogenicidade (eventos adversos) das imunizações passiva e ativa nos RN pré-termo extremos.

Fonte dos dados: Pesquisa em livros-textos clássicos de infectologia pediátrica e nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Lilacs, PubMed e Akwanmed, utilizando os seguintes descritores de ciências da saúde: prematuro, recém-nascido de muito baixo peso, imunização, imunização ativa, imunização passiva, vacinas, imunoglobulina.

Síntese dos dados: A imunização do recém-nascido pré-termo extremo ou de muito baixo peso ao nascer é um grande desafio para o pediatra, por não haver conhecimento suficiente da eficácia da resposta imunitária e das reações indesejáveis. Talvez, por isto, seja comum encontrar estas crianças com o seu esquema de imunizações incompleto ou atrasado. No entanto, apesar da escassez de publicações sobre o tema, em princípio, a idade gestacional e o baixo peso ao nascer não devem ser considerados fatores limitantes para que um recém-nascido prematuro clinicamente estável seja imunizado na mesma idade cronológica indicada para as crianças nascidas a termo.

Conclusão: Não é possível, baseado em evidências, apresentar uma conduta inquestionável para a aplicação de vacinas e imunoglobulinas em recém-nascidos prematuros extremos ou de muito baixo peso. A tendência é – com raras exceções, como, por exemplo, a vacina BCG – manter o mesmo esquema de imunização ativa do recém-nascido a termo, independentemente do peso ao nascer ou da idade gestacional. A imunização passiva merece especial atenção, tendo indicações mais liberais neste grupo de recém-nascidos.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S89-S94: Prematuro, recém-nascido de muito baixo peso, imunização, imunização ativa, imunização passiva, vacinas, imunoglobulina.

Introdução

A aquisição de novas tecnologias para a assistência a neonatos prematuros tem permitido um aumento nas taxas de sobrevivência de recém-nascidos (RN) de idade gestacional e peso extremamente baixos ao nascer. O comportamento imunológico frente a uma provocação antigênica

Abstract

Objective: A review of the indications, contraindications, ideal timing, immunogenic efficacy and reactogenicity (adverse events) of active and passive immunization for extremely preterm infants.

Sources of data: Research in classic textbooks on pediatric infectology and in the electronic databases MEDLINE, Lilacs, PubMed and Akwanmed, using the following health sciences descriptors: premature, very low weight newborn, immunization, active immunization, passive immunization, vaccines, immunoglobulin.

Summary of the findings: The immunization of extremely premature very low birth weight infants is a huge challenge for pediatricians because there is insufficient knowledge about the efficacy of immune responses and undesirable reactions. Possibly for this reason, it is common that such children are found to be behind schedule with their immunizations or to have been incompletely immunized. Notwithstanding the scarcity of publications on the theme, in principal young gestational age and low birth weight should not be considered limiting factors to clinically stable premature newborns being immunized at the same chronological age indicated for full term children.

Conclusion: Based on the available evidence it not possible to propose vaccine and immunoglobulin administration practice for extremely premature or very low weight newborn babies that is definitive. With rare exceptions however, such as the BCG vaccine, the tendency is to maintain the same active immunization program as for babies born full term, irrespective of weight or gestational age at birth. Passive immunization merits special attention, having more liberal indications in this group of newborn babies.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S89-S94: Premature, very low birth weight infants, immunization, active immunization, passive immunization, vaccines, immunoglobulin.

nessas crianças ainda não é conhecido, sendo necessários estudos mais elaborados para o esclarecimento de vários aspectos da capacidade de sua resposta imunitária¹⁻⁴. Este desconhecimento pode estar relacionado com o resultado de um estudo que constatou um atraso significativo no

1. Doutor em Medicina. Professor adjunto, Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Mestre em Medicina Tropical. Professor assistente, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Médico, Coordenadoria de Imunizações, Secretaria de Estado da Saúde/MG, Belo Horizonte, MG.
3. Médica neonatologista, Unidade Neonatal, Hospital das Clínicas, UFMG. Professora assistente aposentada, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Como citar este artigo: Tavares EC, Ribeiro JG, Oliveira LA. Imunização ativa e passiva no prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S89-S94.

esquema de imunizações em prematuros, quando comparados a RN a termo da mesma região, mesmo aos 12 meses de idade (*odds ratio* - OR = 0,556; $p = 0,001$), 24 meses (OR = 0,439; $p < 0,001$) e 36 meses (OR = 0,446; $p < 0,001$)¹. Em outro estudo, realizado na Suíça⁵, os autores concluíram que as razões principais para o atraso no esquema incluíam informação insuficiente aos pais, bem como tempo prolongado de internação. Recomendaram especial atenção à imunização dos RN pré-termo, com ênfase na administração de vacinas na idade cronológica adequada e orientação detalhada aos pais por ocasião da alta hospitalar.

Parece ser consenso que, salvo situações especiais, os RN com peso de nascimento superior a 2 kg ou idade gestacional superior a 35 semanas de gestação devem ser vacinados nas mesmas idades que os nascidos a termo, já que não têm sido encontradas diferenças entre esses grupos⁶⁻⁹. O desafio está na tarefa de encontrar o esquema ideal de imunização para os prematuros extremos, levando-se em consideração as limitações naturais do seu sistema imunológico, tanto no que se refere à resposta celular quanto à humoral. Vários aspectos da capacidade de resposta imunitária desses pacientes ainda precisam ser esclarecidos. Os principais dizem respeito à eficácia e à reatogenicidade das diversas vacinas. São escassos os estudos nos diversos grupos que compõem os prematuros, em especial nos prematuros extremos, e estes poucos, em geral, foram realizados com pequeno número de participantes. É esperado que a resposta às vacinas não seja semelhante nesses grupos. Além da idade gestacional e do peso, as particularidades desse grupo incluem as intervenções médicas a que foi submetido no período neonatal, o uso freqüente de medicamentos, em especial corticosteróides, a administração de derivados do sangue e imunoglobulinas e o longo tempo de internação, freqüentemente ultrapassando as datas apropriadas para o início do esquema vacinal preconizado.

Em princípio, a idade gestacional e o baixo peso ao nascer não são fatores limitantes para que um recém-nascido (RN) prematuro clinicamente estável seja imunizado⁶. Um estudo francês¹⁰ sobre a eficácia e tolerância na vacinação de crianças prematuras corrobora essa idéia, afirmando que a maturação imunológica depende mais da idade cronológica do que da idade gestacional. Afirmam ainda que, com exceção da vacina BCG, nem a duração da imunidade nem a segurança das vacinas são modificadas pela prematuridade. No entanto, outros estudos^{11,12} mostraram diminuição da resposta imune a algumas vacinas administradas a prematuros extremos (< 1.000 g e < 29 semanas de idade gestacional), embora os níveis de anticorpos produzidos ainda sejam apropriados para induzir imunidade e prevenir doença¹³⁻¹⁵. Trabalhos recentes têm demonstrado que a estabilidade clínica da criança, geralmente avaliada pela observação de um padrão regular de ganho de peso, tem melhor valor de predição da resposta imunológica do que o peso ao nascer isoladamente^{16,17}. As doses utilizadas na imunização dos RN prematuros e de baixo peso devem ser as mesmas para o RN a termo e não devem ser fracionadas. No entanto, alguns cuidados devem

ser tomados com o objetivo de minimizar o dano muscular. A agulha utilizada para as injeções intramusculares deve se adequar à escassa massa muscular do RN pré-termo, sendo, portanto, menor do que a recomendada para os RN a termo⁶.

No que se refere à incidência de efeitos adversos relacionados com a vacinação dos RN prematuros e de baixo peso, a relativa imaturidade de seu sistema imunológico pode diminuir a reatogenicidade das várias vacinas, ocasionando uma menor incidência de reações indesejáveis. No entanto, existem relatos de apnéia até 72 horas após a administração da vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e pertussis (DTP) (células inteiras) em RN < 31 semanas de idade gestacional, o que não foi observado após o uso da vacina acelular¹⁸⁻²⁰. Crise convulsiva febril benigna também foi relatada mais freqüentemente em prematuros do que em nascidos a termo que receberam a vacina pneumocócica heptavalente concomitantemente à DPT (células inteiras) e a vacina contra hemófilos do tipo b⁶.

Embora o estudo das imunogenicidades e das reações adversas às vacinas nesse grupo de pacientes ainda esteja longe de ser concluído, o presente artigo tem como objetivo uma revisão do que já se conhece sobre as imunizações ativa e passiva no RN pré-termo extremo e de muito baixo peso ao nascer, reafirmando a relativa escassez de trabalhos na literatura, principalmente devido à situação nova de sobrevivência desses pacientes e do tempo curto de seguimento dos que já foram imunizados.

Imunização passiva

Imunização passiva pode ser definida como a administração de anticorpos a um receptor, com o objetivo de fornecer proteção imediata contra um agente microbiano, uma substância tóxica ou célula. É geralmente indicada quando um indivíduo, não imune, é exposto a uma doença infecciosa, e a imunização ativa não é disponível (por exemplo, vírus respiratório sincicial - VRS), ou está contraindicada (por exemplo, varicela em imunodeprimidos), ou não tenha sido administrada antes da exposição (por exemplo, raiva ou tétano).

As indicações gerais da imunização passiva podem ser resumidas em: (1) imunodeficiências congênitas ou adquiridas; (2) indivíduos susceptíveis expostos a determinadas doenças, principalmente se forem considerados de alto risco para complicações (imunodeprimidos) ou quando o tempo não permite proteção adequada através da imunização ativa isoladamente (sarampo, raiva ou hepatite B); (3) determinadas doenças, se o anticorpo administrado pode suprimir a ação de uma toxina (botulismo, difteria, tétano) ou a resposta inflamatória (doença de Kawasaki).

Vários tipos de produtos são utilizados atualmente na imunização passiva:

- imunoglobulina *standard*, disponível na forma intramuscular e intravenosa (IVIG);
- imunoglobulina hiperimune (específicas);
- soros animais e antitoxinas;
- anticorpos monoclonais.

A imunização passiva nem sempre é efetiva, e a duração é variável (1 a 6 semanas). Os efeitos colaterais existem em todas as formas de administração, e precauções devem ser tomadas principalmente ao se utilizar produtos de origem animal.

Os RN prematuros, especialmente aqueles considerados prematuros extremos, apresentam níveis de IgG maternos invariavelmente baixos, atingindo níveis de apenas 100 mg/dl nos primeiros meses de vida²¹. Esses níveis podem ser ainda mais baixos dependendo das intercorrências clínicas freqüentemente apresentadas por eles, tais como doença pulmonar (com transudação de líquido para os pulmões), estresse (com aumento do catabolismo da IgG) e múltiplas retiradas de sangue. A permanência prolongada no ambiente hospitalar e os procedimentos invasivos a que são submetidos, aliados à imaturidade dos sistemas de fagocitose, complemento e células T, à deficiência de IgM e IgA e a uma resposta imune não muito ágil, caracterizam os prematuros extremos como uma classe de pacientes extraordinariamente susceptíveis à infecção.

Várias foram as tentativas, no decorrer dos anos, para melhorar o estado imune desses prematuros e diminuir o número de infecções. Nos anos 60, estudos com a administração de imunoglobulinas não resultaram em diferenças significativas na sua sobrevivência^{22,23}. Na última década, com o advento da imunoglobulina intravenosa e o aumento de sobrevivência dos prematuros extremos, houve um interesse renovado na imunização passiva dessas crianças, com resultados controversos. Dessa forma, em 1990, um consenso do *National Institutes of Health (NIH)*²⁴ recomendou que a imunoglobulina intravenosa não fosse utilizada rotineiramente na profilaxia de infecções em crianças prematuras e de baixo peso, embora ela possa ser de valor em grupos selecionados de prematuros. Recentemente, em 2001, em uma revisão da *Cochrane Library*, uma metaanálise de 15 estudos mostrou uma diminuição de 3-4% no índice de infecções dos prematuros tratados, sem diferença na sua mortalidade²⁵.

Os anticorpos monoclonais específicos já são conhecidos há várias décadas, mas recentemente têm sido utilizados para fins terapêuticos. Um desses anticorpos, o palivizumab, contra o VRS, é uma das mais recentes armas na imunização passiva dos prematuros extremos, especificamente aqueles considerados de risco para adquirir a infecção nos primeiros anos de vida.

As indicações de imunização passiva nos prematuros e RN de baixo peso serão abordadas a seguir, incluindo o uso profilático e terapêutico, abrangendo as opções disponíveis para os vários agentes relacionados.

Imunização passiva nas infecções bacterianas

A imunoglobulina intravenosa não é recomendada como procedimento de rotina para prevenção de infecção no prematuro extremo. No entanto, pode ser utilizada, em casos escolhidos, como terapia adjunta, particularmente naqueles prematuros com neutropenia^{26,27}.

Imunização passiva nas infecções viróticas

Hepatite A

Se a mãe apresenta doença aguda, diagnosticada entre 2 semanas antes e 1 semana após o parto, a imunoglobulina padrão deve ser administrada ao RN na dose única de 0,5 ml, intramuscular (IM)²⁸.

Hepatite B

A imunização passiva, ou seja, a administração da imunoglobulina hiperimune contra hepatite B (IGHB), na dose de 0,5 ml IM, está indicada em todo RN prematuro ou de baixo peso, filho de mãe HbsAg positiva, até 12 horas após o parto. Se o estado imunológico da mãe é desconhecido e o prematuro teve peso de nascimento ≥ 2.000 g, a sorologia da mãe deve ser efetuada logo após o parto, e, caso positiva, a imunoglobulina é administrada ao RN até o sétimo dia de vida. Prematuros com peso de nascimento menor do que 2.000 g, filhos de mãe com sorologia desconhecida, devem receber a imunoglobulina até 12 horas de vida, a não ser que a sorologia materna já esteja disponível e negativa nessa ocasião. É importante ressaltar que o Ministério da Saúde do Brasil ainda não assumiu essa recomendação, e os Centros de Referência de Imunobiológico Especial (CRIES) não são autorizados a liberar a IGHB para os filhos de mães com sorologia desconhecida. A imunoglobulina hiperimune não está indicada para prematuros de mães soronegativas para o HBsAg^{29,30}.

Varicela

A imunização passiva com a imunoglobulina humana antivariçela-zóster (IGHAVZ), na dose de 125 U (1,25 ml) IM, deve ser administrada a grupos selecionados de RN e a prematuros expostos, considerados de risco para infecção grave: (1) RN de mães que tiveram varicela 5 dias antes ou 2 dias após o parto; (2) prematuros hospitalizados, com história de exposição e idade gestacional ≥ 28 semanas, filhos de mães suscetíveis à varicela; (3) prematuros hospitalizados, com história de exposição e idade gestacional ≤ 28 semanas ou peso de nascimento ≤ 1.000 g, independentemente do estado imunológico da mãe³¹.

VRS

A infecção aguda do trato respiratório pelo VRS (bronquiolite ou pneumonia) é a causa mais comum de hospitalização de RN e lactentes jovens, e embora a maioria deles tenha um quadro de evolução benigna, alguns podem apresentar doença grave ou mesmo fatal. Prematuridade, cardiopatia congênita cianótica, doença pulmonar crônica e imunodeficiência são fatores de risco que pioram muito o prognóstico dessas crianças, e o uso da imunização passiva nesses casos está indicado para prevenir ou modificar o curso da infecção^{30,32}. Dois produtos estão disponíveis para a prevenção das infecções pelo VRS: a imunoglobulina intravenosa contra o VRS (VRS-IGIV), licenciada em 1996, e o palivizumab, um anticorpo monoclonal humanizado, dirigido contra a glicoproteína F do VRS, para uso intramuscular, licenciado desde 1998.

A administração da imunoglobulina venosa a prematuros e crianças de risco diminui o número de infecções pelo VRS e, portanto, o tempo de hospitalização na unidade neonatal³³, além de trazer o benefício adicional de diminuir o número de infecções respiratórias por outros patógenos (*influenza*) e de otite média no grupo tratado³⁴. A VRS-IGIV é administrada intravenosamente, na dose de 15 ml/kg, em infusão de 4 horas, mensalmente, durante 5 meses no ano. A imunoglobulina, ao contrário do palivizumab, não deve ser utilizada em crianças com cardiopatia congênita cianótica, devido à alta incidência de efeitos colaterais³⁵. Crianças que recebem a VRS-IGIV só devem ser imunizadas contra sarampo e varicela 9 meses após a última dose^{32,35}.

O palivizumab neutraliza os tipos A e B do VRS e é 50-100 vezes mais potente do que a VRS-IGIV³⁶. A sua utilização em prematuros e em crianças menores de 2 anos com doença pulmonar crônica resultou na diminuição das internações pelo VRS e nos dias de oxigenoterapia. Entretanto, o seu uso não afeta as taxas de hospitalização por outros patógenos ou a incidência de otite média entre os vacinados³⁵. É utilizado na dose de 15 mg/kg, IM, mensalmente, durante os 5 meses do ano, com alta incidência de infecções pelo VRS³⁷. São candidatas à profilaxia^{30,32,35}:

- Crianças menores de 2 anos de idade, portadoras de doença pulmonar crônica, que necessitaram de tratamento nos 6 meses anteriores à estação de incidência do VRS. A VRS-IGIV e o palivizumab podem ser utilizados; porém, o palivizumab é o mais indicado pela facilidade de administração, segurança e eficácia. Crianças com doença pulmonar grave podem necessitar de dois cursos de tratamento, por 2 anos consecutivos.
- Prematuros com idade gestacional \leq 32 semanas, com ou sem doença pulmonar crônica. Prematuros \leq 28 semanas devem receber profilaxia por 12 meses, e aqueles entre 29 e 32 semanas, durante os primeiros 6 meses de vida.
- Prematuros com idade gestacional entre 32 e 35 semanas, menores de 6 meses, que têm dois ou mais fatores de risco dos listados a seguir: doenças neuromusculares graves, exposição passiva ao fumo e outros poluentes, irmãos em idade escolar, freqüência à creche ou anomalias congênitas das vias aéreas.
- Lactentes com idade igual ou menor a 2 anos, com doença cardíaca hemodinamicamente significativa, cianótica ou acianótica, devem receber palivizumab mensalmente, durante os meses de alta incidência de infecção pelo VRS. Crianças consideradas de alto risco e seus contatos devem receber a vacina contra *influenza* a partir dos 6 meses de idade.

Tanto a VRS-IGIV quanto o palivizumab não devem ser utilizados para o tratamento de infecções pelo VRS. Não se recomenda o uso da profilaxia para as infecções adquiridas no hospital. Em neonatos de alto risco hospitalizados, o melhor meio de prevenir a infecção pelo VRS é a estrita observância das normas de controle de infecção³⁵.

Imunização ativa

Existem muitas dúvidas sobre o melhor esquema de imunização ativa para os pequenos prematuros. Como já dito anteriormente, o longo tempo de internação e o uso de medicamentos ou derivados de sangue podem interferir na indicação das vacinas.

O uso de corticosteróides, seja por via parenteral ou oral, em dias consecutivos ou alternados, por mais de 14 dias, em dose equivalente ou superior a 2 mg/kg/dia de prednisona, contra-indica a vacinação com vírus vivos, mas não as outras vacinas. No entanto, mesmo as vacinas de vírus vivo podem ser aplicadas após 1 mês da suspensão do medicamento^{6,9,38}.

Os derivados de sangue podem interferir na eficácia das vacinas de vírus vivos, devendo as mesmas serem aplicadas algum tempo após o seu uso, ou pelo menos repetidas, se a situação epidemiológica não permitir o adiamento. No caso das imunoglobulinas, o tempo a ser considerado é geralmente de 3 meses, sendo de 5 meses para a imunoglobulina contra a varicela-zóster. Após a transfusão de papa de hemácias ou de sangue total, deve-se considerar o intervalo de 5 ou 6 meses, respectivamente.

Considera-se que os anticorpos monoclonais não interferem com as vacinações^{6,9,38}. Não é raro, entre os prematuros, uma permanência hospitalar superior a 2 ou 3 meses, e aquelas crianças que estiverem em condições clínicas estáveis devem receber as vacinas adequadas para a sua idade cronológica. No entanto, RN com peso de nascimento inferior a 2.000 g podem necessitar de modificações no esquema vacinal quanto à época de administração da hepatite B, dependendo do estado imunológico da mãe por ocasião do parto^{6,7}.

Antes da alta, os futuros contatos domiciliares do RN devem ser vacinados contra a *influenza*. Também os RN devem ser vacinados a partir de 6 meses de idade^{2,6,9}. Todos os profissionais do sistema de saúde que lidam com essas crianças devem estar imunizados contra sarampo, rubéola, caxumba, coqueluche, varicela, hepatite A e *influenza*. Esta última deve ser repetida anualmente^{2,6,39}.

As principais vacinas indicadas ao RN pré-termo serão discutidas a seguir:

- BCG: a vacina BCG ID não deve ser aplicada em crianças com peso inferior a 2 kg. Essa recomendação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde do Brasil, segue normas internacionais e precisa ser cumprida⁹. No entanto, não foram encontrados, na literatura pesquisada, estudos que justifiquem essa conduta.
- Hepatite B: alguns estudos mostraram menor proporção de crianças com níveis de anticorpos considerados protetores, quando receberam a primeira dose de vacina contra a hepatite B (HepB) ao nascimento e com peso inferior a 2 kg^{7,11,40-42}. Crianças com peso ao nascer acima de 2 kg respondem de forma semelhante às de termo e de peso adequado^{7,43}. A vacinação a partir de 1 mês de idade já apresenta resposta adequada, independentemente do peso de nascimento, o que autoriza o início

da vacinação aos 2 meses de idade, com qualquer peso, e a partir de 1 mês de idade em prematuros clinicamente estáveis na alta hospitalar^{6,7,43}. Os RN que receberem a primeira dose no primeiro mês de vida, pesando menos de 2 kg, devem receber uma quarta dose cerca de 6 meses após a terceira, o que torna o esquema tão imunogênico quanto o de três doses em crianças de peso superior a 2 kg^{6,7,43}. Os RN cujas mães sejam HBsAg positivas ou com sorologia ignorada devem receber a primeira dose da vacina nas primeiras 12 horas de vida, independente do peso, e vacinadas com o esquema de quatro doses. Os primeiros devem receber também a imunoglobulina hiperimune³⁸. Não tem sido relatado aumento da ocorrência de eventos adversos nos RN de baixo peso^{7,43}.

- Vacina DTP: é controversa a maior frequência de eventos adversos com a vacina DTP, principalmente com a tríplice bacteriana de células inteiras. Alguns estudos relatam a maior ocorrência de apnéias, bradicardia e convulsões febris em RN de muito baixo peso ao nascer ou com idade inferior a 31 semanas^{6,44}. É mais prudente, sempre que possível, o uso de vacinas acelulares (DTPa). Não se deve, de qualquer forma, adiar a vacinação, iniciando-a aos 2 meses de idade, em decorrência da maior gravidade da coqueluche nessas crianças^{6,7}. A eficácia das vacinas tríplices, acelulares ou não, vem se mostrando adequada nas crianças de baixo peso.
- *H. influenzae* (HiB): a imunização com a vacina conjugada contra o *H. influenzae* do grupo B (HiB), a partir dos 2 meses de idade, leva os RN de baixo peso à produção de níveis protetores de anticorpos após o término do esquema, embora esses níveis sejam mais baixos naqueles de muito baixo peso^{45,46}.
- Poliomielite oral atenuada (OPV) e injetável inativada (IPV): não há contra-indicação ao uso das vacinas contra a poliomielite (atenuadas ou inativadas) a partir dos 2 meses de vida nos RN de baixo peso. No entanto, embora protetores, os níveis de anticorpos podem ser inferiores, particularmente em relação ao poliovírus do tipo 3, nos de muito baixo peso^{7,15}.
- Pneumococos: o ideal seria que todos os RN fossem vacinados com a vacina conjugada contra os pneumococos, mas, na impossibilidade dessa conduta, deve-se vacinar pelo menos aqueles com doença pulmonar em sua evolução. A vacina pode ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, independente do peso. A proteção obtida, assim como a ocorrência de eventos adversos, parece semelhante nos grupos a termo e prematuros. Quando aplicada concomitantemente à DTP de células inteiras, há um discreto aumento do risco de convulsões nas crianças prematuras. Achados semelhantes foram observados com a vacina conjugada contra o meningococo C^{2,47}.
- Outras: a vacina tríplice viral, a vacina contra a febre amarela e contra a varicela devem ser aplicadas nas mesmas idades das crianças a termo^{4,9}.
- Vacinas combinadas: com o surgimento de novas vacinas nos últimos anos, tem sido importante o uso de vacinas combinadas. Uma vacina combinada, a DTPaHiB,

foi utilizada no Reino Unido aos 2, 3 e 4 meses em RN com menos de 32 semanas de gestação, resultando em menor eficácia para HiB¹⁹. No entanto, outros estudos mostraram resposta adequada à combinação DTPaHepB e até a uma vacina hexavalente DTPaIPVHepB\HiB. O uso dessas vacinas combinadas possibilita a aplicação concomitante das vacinas mais novas⁴⁸⁻⁵⁰.

Recente estudo para avaliar a segurança da vacina conjugada DTPaIPVHiB em 78 RN de muito baixo peso, com peso médio de 1.045±357 g e idade gestacional de 28±2 semanas, mostrou uma incidência de 47% de efeitos cardiorrespiratórios (apnéia em 15%; bradicardia em 21%; e baixa de saturação em 42%). Esses eventos, em sua maioria, foram benignos e se resolveram espontaneamente, ou após leve estimulação. Os autores concluem que esses eventos não apresentaram impacto nocivo no curso clínico e que a imunização está justificada, mesmo na maioria dos RN pré-termo vulneráveis⁵¹.

Referências

1. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children: a nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:167-72.
2. Siegrist C-A. Protection against infectious diseases early in life. *Vaccinology: abstract book.* Costa do Saúpe; 2003. p. 4-5.
3. McKechnie L, Finlay F. Update and timing of immunizations in preterm and term infants. *Prof Care Mother Child.* 1999;9:19-21.
4. Moyes C. Immunization of preterm babies. *N Z Med J.* 1999;112:263-4.
5. Tillmann BU, Tillmann HC, Nars PW, Weber P. Vaccination rate and age of premature infants weighing < 1500 g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr.* 2002;91:724-5.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Active and Passive Immunization. In: Pickering LK, editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 1-98.
7. Saari TN, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2003;112:193-8.
8. Succi RC. Vacinações em situações especiais. In: Sociedade Brasileira de Pediatria - Linha vacinas. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2003.
9. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de Normas de Vacinação.* 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 25-6.
10. Saliou P, Ajjan N, Guerin N. Efficacy and tolerance of vaccinations in premature infants. *Arch Pediatr.* 2002;9:629-37.
11. Lau YL, Tam A, Ng K, Tsoi N, Lam B, Lam P, et al. Clinical and laboratory observations - response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr.* 1992;12:962-5.
12. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Update on timing of hepatitis B vaccination for premature infants and for children with lapsed immunization. *Pediatrics.* 1994;94:403-4.
13. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Pediatr.* 1998;87:336-8.
14. Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2002;108:824-5.
15. Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 1998;101:597-603.
16. Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1997;131:641-3.

17. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumper K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999;103:e14.
18. Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunization in term and preterm infants. *Arch Dis Child*. 1995;72:230-2.
19. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burrage M, Southern J, Andrews N, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-haemophilus influenza type B conjugate vaccines. *J Infect Dis*. 2001;184:1617-20.
20. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics*. 1999;103:e60.
21. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res*. 1986;20:899-904.
22. Diamond EF, Purugganan HB, Choi HJ. Effect of prophylactic administration on infection morbidity in premature infants. *IMJ III Med J*. 1966;130:668-70.
23. Steen JA. Gamma globulin in preventing infections in prematures. *Arch Pediatr*. 1960;77:291-4.
24. NIH Consensus Development Conference: Diseases, doses, recommendations for intravenous immunoglobulin. *HLB Newsletter*. 1990;6:73-8.
25. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001239.
26. Baker CJ, Melish ME, Hall RT. Intravenous immunoglobulin for the prevention of nosocomial infection in low birth weight neonates. *New Engl J Med*. 1992;327:213-9.
27. Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol*. 1998;22:50-63.
28. Crumpacker CS. Hepatitis. In: Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 913-41.
29. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 419-29.
30. Stiehm ER, Keller MA. Passive immunization. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 3182-220.
31. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Varicella-zoster Infections. In: Pickering LK, editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 672-86.
32. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering LK, editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 523-8.
33. Groothuis JR, Simões EA, Hemming VG. Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics*. 1995;95:463-7.
34. The Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among prematures infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immunoglobulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93-9.
35. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Policy Statement. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2003;112:1442-6.
36. Sanchez PB. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:791-801.
37. The Impact - RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.
38. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
39. Rosenblum LS. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Inf Dis*. 1991;164:476-82.
40. Linder N, Handsher R, German B, Sirota L, Bachman M, Zinger S, et al. Controlled trial of immune response of preterm infants to recombinant hepatitis B and inactivated poliovirus vaccines administered simultaneously shortly after birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F24-7.
41. Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF, Sandoval de Souza CB. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002;20:1557-62.
42. Charareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadhana K. Immune response to hepatitis B vaccine in premature infants. *Am J Trop Med Public Health*. 1991;22:39-40.
43. Sadeck LS, Ramos JL. Resposta imune à vacinação contra a hepatite B em recém-nascidos pré-termo no primeiro dia de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:113-8.
44. Slack MH, Schapira D. Severe apneas following immunization in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F67-8.
45. D'Angio CT, Maniscalco WN, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, HiB and polio immunizations. *Pediatrics*. 1995;96:18-22.
46. Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to HiB conjugate vaccine. *Pediatrics*. 1995;96:216-9.
47. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:182-6.
48. Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, Perrone A, Sabatini MR, Vancini A, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1998;16:1646-9.
49. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Garcia-Corbeira P, Romero A, Lopez G, et al. Immunogenicity of a combined DTPa-HBV-IPV+Hib vaccine in preterm infants (<37 weeks) as a primary vaccination course. *World Congress of Pediatric Infectious Diseases: book of abstracts*. Santiago: 2002. p. 46.
50. Saenger K, Dobbelaere L, Schuerman. Immunogenicity and safety of a combined DTPa-HBV-IPV+Hib vaccine when co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *World Congress of Pediatric Infectious Diseases: book of abstracts*. Santiago: 2002; p. 46.
51. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr*. 2004;145:58-66.

Correspondência:

Eduardo Carlos Tavares

Rua Fernandes Tourinho, 840/1402

CEP 30112-000 – Belo Horizonte, MG

Tels.: (31) 3281.3075 / 3282.5645

E-mail: etavares@medicina.ufmg.br ou ectavares@terra.com.br