

Prematuros



Rita C. Silveira

Pediatra e neonatologista no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



Renato de Ávila Kfourri

Vice-presidente da SBlm.

INTRODUÇÃO

É frequente o registro de atraso vacinal entre os bebês que nascem antes do tempo, especialmente daqueles de mais baixo peso e prematuros extremos que, por consequência da condição clínica, permanecem longo período internados na neonatologia. As taxas de atraso vacinal para os diferentes imunobiológicos variam de 30% a 70%, com média de seis a 40 semanas. Esse dado é preocupante, em virtude do elevado risco de essa população contrair doenças imunopreveníveis.^(1,2)

Outro ponto importante para essa população de recém-nascidos prematuros é a necessidade de se revisar o conhecimento disponível referente à resposta imune induzida por vacinas amplamente utilizadas, sobre a proteção derivada da imunização de rotina e ainda aspectos que envolvem a segurança e a tolerância às vacinas.

Dados disponíveis, avaliando a resposta imune de lactentes prematuros, apoiam a imunização precoce de acordo com a idade cronológica da criança, embora a indução de títulos de anticorpos seja diretamente proporcional à idade gestacional. Para uma série de antígenos, a resposta a doses iniciais de vacinas pode ser menor em prematuros do que nos RNs a termo, mesmo assim, as concentrações protetoras são muitas vezes alcançadas e a memória é induzida com sucesso.⁽³⁾

O medo de eventos adversos é uma das maiores causas de atraso vacinal, especialmente nos primeiros meses de vida. Porém, as vacinas são imunogênicas, seguras e bem toleradas em recém-nascidos prematuros. Devemos iniciar as imunizações quando o bebê ainda estiver internado na unidade neonatal e monitorar os possíveis eventos cardiovasculares e as apneias em até 48 horas após.

Um estudo francês demonstrou que menos da metade dos prematuros havia recebido todas as três doses de DTPa-Hib e VIP nas séries primárias até o final do sexto mês de vida.⁽²⁾ Para evitar essa situação, eles devem ser vacinados segundo o mesmo cronograma recomendado para qualquer criança, reforçando esta cultura da imunização intra-hospitalar. Ademais, as crianças prematuras que necessitam ser reinternadas por qualquer razão devem continuar recebendo as vacinas conforme o calendário preconizado, exceto em casos muito selecionados.⁽⁴⁾

PECULIARIDADES DO CALENDÁRIO

A seguir, faremos uma revisão de cada vacina do calendário vacinal com suas particularidades para o prematuro.

Vacina DTPa, Hib, VIP

As vacinas com toxoide diftérico e tetânico geram anticorpos neutralizantes. Pelo menos 98% dos bebês que nasceram antes do tempo atingem níveis de anticorpos considerados protetores após as doses do esquema básico aos 2, 4 e 6 meses.⁽⁵⁾

D'Angio e colaboradores avaliaram uma coorte de prematuros extremos (idade gestacional inferior a 29 semanas e peso de nascimento abaixo de 1.000 g), imunizados com DTP-Hib-VIP. Após a terceira dose de DTP, esses bebês e aqueles nascidos a termo foram considerados igualmente protegidos.⁽⁶⁾

Casos graves de coqueluche (*pertussis*) com necessidade de hospitalização acometem de maneira mais frequente as crianças com mais baixo peso ao nascimento. Estudo realizado na Austrália evidenciou risco cinco vezes maior entre eles, sendo que o histórico de prematuridade é fator de risco independente para *pertussis* grave.⁽⁷⁾

Diversos estudos têm avaliado a imunogenicidade da vacina *pertussis* acelular e de células inteiras em prematuros. Tenta-se, assim, encontrar o melhor esquema para essa população. O que se demonstrou foi que, após três doses, crianças com idade gestacional abaixo de 31 semanas apresentaram concentrações de anticorpos significativamente mais baixas que prematuros maiores, sendo que esses últimos tiveram concentrações similares às dos recém-nascidos a termo. Mesmo em doses de reforço, os bebês com menos de 31 semanas não conseguem níveis satisfatórios de anticorpos, ou seja, a imunogenicidade para a vacina *pertussis* é reduzida entre eles, em especial quando se utilizam as formulações acelulares.^(8,9)

Vazquez e colaboradores encontraram baixa resposta imunogênica ao componente *pertussis* acelular quando avaliaram 170 crianças após o uso de vacina combinada hexa (DTPa-VHB-VIP-Hib) aos 2, 4 e 6 meses, especialmente naquelas de mais baixo peso.⁽⁵⁾ Além disso, tal resultado no longo prazo sugere a possibilidade de doses de reforço adicionais para prematuros extremos.⁽⁸⁾

A vulnerabilidade dos prematuros a casos graves de coqueluche estimulou a vacinação materna como estratégia preventiva. Recentemente foi postulado que estes recém-nascidos se beneficiam dessa imunização com dTpa no segundo trimestre da gestação ao invés do terceiro. Uma hipótese levantada por este estudo é a de que a transferência tem caráter

acumulativo durante a gravidez e que, com este tempo mais longo, o feto alcança níveis de anticorpos mais elevados, e beneficia inclusive as crianças prematuras.⁽¹⁰⁾

Já a resposta imune à vacina Hib apresenta resultados conflitantes. Alguns estudos não identificaram diferença significativa na concentração de anticorpos entre prematuros e aqueles nascidos a termo após esquema primário de doses aos 2, 4 e 6 meses. No entanto, importante estudo realizado no Reino Unido evidenciou que a prematuridade foi o principal fator de risco para falha da vacina Hib conjugada na ausência de dose de reforço.⁽¹¹⁾

A despeito do intenso investimento em pesquisas nessa área, ainda não dispomos de evidência de consenso sobre a baixa resposta imunogênica dos prematuros após doses de reforço no longo prazo para a grande maioria das vacinas empregadas.⁽¹²⁾

Vacina hepatite B

Desde que ficou claramente definida a baixa resposta imunogênica dos prematuros à vacina hepatite B, uma quarta dose adicional passou a ser recomendada para aquelas crianças que fizeram aplicação durante os primeiros dias de vida e registravam peso inferior a 2.000 g.

Ao se utilizar a vacina combinada hexa DTPa-VHB-VIP-Hib aos 2, 4 e 6 meses, Omeñaca e colaboradores obtiveram níveis de anticorpos protetores para hepatite B em 93,4% dos prematuros com média de idade gestacional de 31 semanas ao nascimento e resultado um pouco superior (95,2%) naqueles nascidos a termo.⁽¹³⁾

Concentrações protetoras são atingidas em quase todos os prematuros após 9 a 12 meses de idade com o esquema empregado há mais de uma década.⁽¹⁴⁾ No caso de mães soropositivas para HbsAg, a criança deve receber, além da vacina, imunoglobulina específica anti-hepatite B (HBIG) logo ao nascer, ou até, no máximo, o sétimo dia de vida.^(3,15)

Vacina meningocócica conjugada C

Esta vacina é segura e imunogênica, mas, da mesma forma que ocorre com outros imunobiológicos, as taxas de resposta na vacinação primária são mais baixas nos prematuros. O esquema de duas doses aos 3 e 5 meses de idade, na imunização primária, seguido de reforço próximo aos 12 meses, demonstra ser protetor em prematuros após o primeiro ano. Os níveis de anticorpos são similares, após esse período, independente da idade gestacional.⁽¹⁶⁾

A recomendação preferencial é de que, sempre que possível, se utilize a vacina conjugada quadrivalente ACWY, a qual amplia o espectro de proteção.

Vacina pneumocócica conjugada

Há boa imunogenicidade das vacinas conjugadas contra o pneumococo mesmo quando utilizadas em diferentes esquemas, como: 2, 4, 6 e 12 meses; 3, 5 e 12 meses; e ainda 2, 3 e 4 meses de idade.

Estudo abrangente, realizado nos Estados Unidos, atestou que a eficácia da vacina conjugada pneumocócica 7-valente (VPC7) foi equivalente para o nascido prematuro e a termo.⁽¹⁷⁾ Pelo menos 80% daqueles que nasceram antes do tempo desenvolvem títulos protetores de anticorpos maiores ou iguais a 0,35 mg/mL para seis dos sete sorotipos disponíveis um mês após a vacinação.

Com o surgimento de mais cepas vacinais contra o pneumococo, a imunogenicidade das vacinas conjugadas 10 e 13-valente (VPC10 e VPC13) no prematuro ficaram sem investigação imediata.⁽¹⁸⁾ Recentemente, Martinon-Torres e colaboradores, usando um regime de quatro doses de VPC13 (2, 3, 4 e 12 meses), demonstraram uma resposta imune mais baixa neste grupo. Contudo, a maioria dessas crianças atingiu limiar de proteção com nível de anticorpos IgG específico satisfatórios, ainda que inferiores aos dos nascidos a termo.⁽¹⁹⁾ Portanto, tem sido recomendado um regime de quatro doses, consistindo de três doses primárias com uma dose de reforço de vacinas pneumocócicas conjugadas (esquema 3+1), para a imunização rotineira em prematuros.^(3,12)

Vacina rotavírus

A imunogenicidade e segurança das duas vacinas disponíveis para o rotavírus foram estudadas em prematuros com bons resultados na redução da permanência nos hospitais por gastroenterite em menores de 3 anos de idade. O número de hospitalizações secundárias à diarreia pelo vírus diminuiu 2,6 vezes nas duas sazonalidades seguintes à introdução do imunobiológico e em 11 vezes na terceira temporada.⁽²⁰⁾

Vacina influenza

Em que pese existirem muitas informações sobre segurança e imunogenicidade da vacina influenza em prematuros, são poucos os dados de eficácia nesta população. Estes bebês demonstraram desenvolver anticorpos e respostas imunes mediadas por células mais baixos em comparação com lactentes a termo a partir dos 6 meses até os 4 anos de idade.⁽²¹⁾ Como a imunização direta não é permitida antes dos 6 meses, a proteção deve ser alcançada com a imunização da gestante e demais membros da família.⁽¹²⁾

Vacina SCR (sarampo, caxumba e rubéola)

A transferência materna de anticorpos confere proteção primária contra sarampo no primeiro ano de vida. Como isto depende da idade gesta-

cional, a proteção passiva contra a doença é menor em prematuros, tanto que um estudo identificou que os anticorpos contra o sarampo estavam ausentes no nascimento em 62% dos prematuros, em comparação com 29% daqueles nascidos a termo. Assim, há uma janela de maior risco para a doença no primeiro ano de vida.⁽²²⁾ Outras pesquisas sugerem imunização com SCR mais precoce para os prematuros, o que é questionável porque a imaturidade imunológica pode interferir na produção de anticorpos.⁽¹²⁾ Para evitar o uso de dose suplementar, especialmente pela baixa resposta à caxumba antes de 1 ano, recomenda-se o uso da vacina SCR aos 12 meses com uma segunda dose no segundo ano de vida, com intervalo mínimo de 30 dias entre elas.⁽³⁾

Anticorpo monoclonal palivizumabe

A imunização passiva com o palivizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, está disponível para uso em prematuros como profilaxia da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR). Esta medida de proteção imunológica consiste no uso de até cinco doses mensais durante a sazonalidade do vírus.

A distribuição é feita pelo governo brasileiro nos polos especializados e centros de referência. São beneficiadas todas as crianças menores de 1 ano que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e seis dias; e toda criança menor de 2 anos com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) em uso de medicação, ou aquelas com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. A SBIm recomenda também seu uso em prematuros de 29 a 31 semanas de idade gestacional até o sexto mês de vida.

A infecção pelo VSR é a causa mais importante de infecção do trato respiratório em lactentes e crianças pequenas em todo o mundo, além de ser a principal responsável por hospitalizações no primeiro ano de vida entre os prematuros.⁽²³⁾

Vacinação na unidade neonatal

Enquanto o recém-nascido prematuro encontra-se internado, já é possível iniciar seu calendário vacinal respeitando sua idade cronológica, porém alguns fatores devem ser considerados:

1. a unidade neonatal deve dispor de material adequado (incluindo refrigerador apropriado) e pessoal de enfermagem habilitado e com experiência em imunização;
2. as condições clínicas do recém-nascido devem ser verificadas: recomenda-se adiar a vacinação se a criança apresentar condições hemodinâmicas instáveis, doença infecciosa aguda, patologias graves ou distúrbios metabólicos.⁽²⁴⁾


3. as vacinas que contêm vírus vivos (pólio oral e rotavírus) são, a princípio, contraindicadas em ambiente hospitalar. Assim, evita-se o risco de transmissão do vírus vacinal no ambiente e a outros prematuros, embora Monk e colaboradores tenham demonstrado a segurança da utilização da vacina rotavírus pentavalente dentro das UTIs neonatais.⁽²⁵⁾

Proteção indireta

Além da vacinação, outras medidas devem ser tomadas no intuito de prevenir agravos em prematuros: incentivo ao aleitamento materno, não exposição ao tabaco e retardo na frequência a escolas e creches são fatores que diminuem o risco de aquisição de doenças respiratórias e infecciosas em geral.

Os pais, irmãos e cuidadores, inclusive profissionais da Saúde que lidam com o prematuro, devem estar imunizados contra a coqueluche, influenza e varicela. Dessa forma, se reduz o risco de transmissão desses agentes a estas crianças. A vacinação da gestante contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e influenza deve ser rotineira na gestação, e as demais vacinas da mulher, com exceção das vacinas febre amarela e dengue, podem ser atualizadas no puerpério imediato.^(12, 26) As sociedades brasileiras de Imunizações (SBIIm) e de Pediatria (SBP) também recomendam seu uso em prematuros de 29 a 31 semanas de idade gestacional até o sexto mês de vida.

Conclusão

A imunização é fundamental em prematuros por se tratar de um grupo vulnerável, com elevado risco para doenças infecciosas pediátricas mais graves que seus pares a termo. As orientações fornecidas aos pais durante a internação neonatal auxiliam no manejo global para evitar atrasos vacinais, tão frequentes após a longa permanência no hospital. Nosso desafio é uma abordagem educacional de aconselhamento que transforme os pais e outros responsáveis em parceiros de tempo integral para uma imunização adequada ao calendário vacinal preconizado, respeitando-se a idade cronológica. 

O calendário Vacinal SBIIm prematuros está disponível em:
sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-prematuro-2016-17.pdf.

REFERÊNCIAS

1. Pinquier D, Adde-Michel C, Ploin D, Leveque C, Marret S. Vaccination rate of preterm infants at 6 and 24 months of age: a pilot study. *Arch Pediatr* 2009;16:1533-9.
2. Magoon MW, Belardo IJ, Caldito G. Delays in immunizations of high-risk infants during the first two years of life: special care for the high risk infant should not mean special immunization schedules. *J Perinatol* 1995;15:222-8.

3. Gaudelus J, Pinquier D, Romain O, Thiebault G, Vie le Sage F, Dommergues MA, et al. Is the new vaccination schedule recommended in France adapted to premature babies? *Arch Pediatr* 2014; 21:1062-70.
4. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunization in low-birth weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:167-72.
5. Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:1243-9.
6. D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae*, and polio immunizations. *Pediatrics* 1995; 96:18-22.
7. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of Disease Severity in Children Hospitalized for Pertussis during an Epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:339-45.
8. Esposito S, Faldella G, Giammanco A, Bosis S, Friscia O, Clerici M, et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants. *Vaccine* 2002; 20:2928-32.
9. 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.
10. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Combescure C, Othenin-Girard V, Chilin A et al. Pertussis Antibody Transfer to Preterm Neonates After Second- Versus Third- Trimester Maternal Immunization. *Clin Infect Dis*. 2017, 64:1129-32.
11. Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi HJ, Slack MP, et al. Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis* 2000; 31:973-80.
12. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11: 2556-63.
13. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116:1292-8.
14. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87:336-8.

15. Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112:193-8.
16. Esposito S, Corbellini B, Bosis S, Pugni L, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of meningococcal CCRM197 conjugate vaccine administered 3, 5 and 11 months postnatally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2007; 25:4889-94.
17. 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.
18. Ruggenberg JU, Collins C, Clarke P, Johnson N, Sinha R, Everest N, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007;25:264-71.
19. Martinon-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanislawski E, Omenaca F, et al. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants. *Pediatrics* 2015; 135:e876-86.
20. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(RR-12):1-13.
21. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, Holmes LC, O'Shea TM, Wang H et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:570-4.
22. Linder N, Tallen-Gozani E, German B, Duvdevani P, Ferber A, Sirota L. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004; 22:1509-14.
23. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Bòria EV, Aienza BB. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study *PLoS One* 2015; 10 (5): e0125422.
24. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases, Immunization in special clinical circumstances. Preterm infants In: Pickering LK, Ed. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 26th ed., Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics: 2006:67.
25. Monk HM, Mottsney AJ, Wade KC. Safety of Rotavirus Vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555.
26. Calendário de vacinação SBI gestante 2017/2018. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-gestante-2017-18-170512-spread.pdf>. Acesso em 15/06/2017.