

## Adverse cardiorespiratory events following primary vaccination of very low birth weight infants

*Eventos cardiorrespiratórios adversos após vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso*

C. Meinus<sup>1</sup>, G. Schmalisch<sup>2</sup>, S. Hartenstein<sup>1</sup>, H. Proquitté<sup>1</sup>, C. C. Roehr<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Examinar a relação entre vacinação primária de recém-nascidos pré-termo e razões de prevalência de fatores associados a eventos cardiorrespiratórios indesejados, seguindo recomendações do Comitê Consultivo de Práticas de Imunização do Centers for Disease Control and Prevention para imunização de recém-nascidos pré-termo aos 2 meses de idade cronológica.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de 2 anos de recém-nascidos de muito baixo peso que receberam vacinação primária. Foram registrados eventos cardiorrespiratórios maiores, como apneia, bradicardia, dessaturação de SpO<sub>2</sub>, e eventos menores, como instabilidade de temperatura, comportamento inapropriado e reações locais. Foi calculada a razão de prevalência com intervalo de confiança de 95% para fatores associados entre recém-nascidos com e sem eventos cardiorrespiratórios.

**Resultados:** Foram estudados 80 recém-nascidos (mediana de peso ao nascer [intervalo] de 970 g [428-1.490]), idade gestacional de 27,4 semanas (23,3-33). Ocorreram reações adversas em 35 (44%) pacientes: eventos menores em 19 (24%), eventos maiores em 28 (35%). Recém-nascidos com eventos maiores tiveram idade gestacional significativamente menor ( $p = 0,008$ ) e incidência mais alta de displasia broncopulmonar (71% versus 48%;  $p < 0,05$ ). Em recém-nascidos de muito baixo peso com eventos maiores, o número de casos de dessaturação de O<sub>2</sub> antes da vacinação foi 3,40 (1,41-8,23) vezes maior, e o tratamento com metilxantina para síndrome de apneia e bradicardia foi 8,05 (2,50-25,89) vezes maior em comparação com recém-nascidos sem eventos maiores.

**Conclusão:** Eventos cardiorrespiratórios maiores ocorreram em mais de 1/3 de todos os recém-nascidos de muito baixo peso após a vacinação. Os fatores associados foram baixa idade gestacional, displasia broncopulmonar, tratamento com metilxantina e dessaturação de O<sub>2</sub> persistente antes da vacinação. A vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso deve ser realizada sob monitoramento contínuo de parâmetros vitais.

*J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):137-42: Pré-termo, recém-nascido, muito baixo peso ao nascer, vacinação, evento adverso, saturação de oxigênio, monitoramento.*

### Abstract

**Objective:** To examine the relationship between primary vaccination of preterm infants and prevalence ratios of associated factors for unwanted cardiorespiratory events, following the recommendation of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices for immunization of preterm infants at 2 months of chronological age.

**Methods:** Two-year retrospective study of very low birth weight infants receiving their primary vaccination. Major cardiorespiratory events, such as apnea, bradycardia, SpO<sub>2</sub> desaturation, and minor adverse events, such as temperature instability, poor handling and local reactions, were recorded. Prevalence ratio with 95% confidence interval for associated factors between infants with and without cardiorespiratory events was calculated.

**Results:** Eighty neonates were studied (median [range] birth weight 970 g [428-1,490]), gestational age of 27.4 weeks (23.3-33). Adverse reactions occurred in 35 (44%) patients: minor events in 19 (24%), major events in 28 (35%). Infants with major events had significantly lower gestational age ( $p = 0.008$ ) and a higher incidence of bronchopulmonary dysplasia (71% vs. 48%;  $p < 0.05$ ). In very low birth weight infants with major events, O<sub>2</sub> desaturations before vaccination were 3.40 (1.41-8.23) times higher and treatment with methylxanthines for apnea and bradycardia syndrome was 8.05 (2.50-25.89) times higher compared to infants without major events.

**Conclusion:** Major cardiorespiratory events occurred in over 1/3 of all very low birth weight infants after vaccination. Associated factors were low gestational age, bronchopulmonary dysplasia, methylxanthine treatment, and persisting O<sub>2</sub> desaturations before vaccination. Primary vaccination of very low birth weight infants should be performed under continuous monitoring of vital parameters.

*J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):137-42: Preterm, neonate, very low birth weight, vaccination, adverse event, oxygen saturation, monitoring.*

1. MD. Department of Neonatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Alemanha.  
2. PhD. Department of Neonatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Alemanha.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Meinus C, Schmalisch G, Hartenstein S, Proquitté H, Roehr CC. Adverse cardiorespiratory events following primary vaccination of very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(2):137-42.

Artigo submetido em 08.10.11, aceito em 18.01.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2182>

## Introdução

O Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP) dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda a imunização de pré-termos aos 2 meses de idade cronológica com vacina contra difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus*, poliomielite, hepatite B e a vacina pneumocócica<sup>1</sup>. Estudos prévios da vacina de células inteiras contra coqueluche relataram sobre eventos cardiorrespiratórios (ou seja, recorrência de apneia, bradicardia ou dessaturações de SpO<sub>2</sub>) em recém-nascidos pré-termo<sup>2-6</sup>. Em estudos publicados recentemente, foi usada uma vacina acelular contra coqueluche, mas também foram relatadas reações adversas semelhantes<sup>7-12</sup>. A taxa de reações adversas teve grande variação entre os estudos (6% a 50%)<sup>2,11-17</sup>. Estudos sugerem que recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP, peso ao nascer < 1.500 g) são um grupo de pacientes particularmente vulnerável ao desenvolvimento de reações adversas graves<sup>8,15,16</sup>. Hacking et al. revisaram uma coorte de recém-nascidos extremamente prematuros em relação a reações à imunização primária<sup>17</sup>. Os autores verificaram que os eventos cardiorrespiratórios são comuns, sendo que a incidência mais alta está entre os que tiveram septicemia prévia ou necessidade de suporte respiratório prolongado<sup>17</sup>. Em contraste, um estudo prospectivo, randomizado e controlado da vacinação de rotina de RNMBP não relatou reações adversas graves<sup>18</sup>. Clifford et al. investigaram a recorrência de apneia após reimunização usando um sistema de vigilância e demonstraram uma recorrência de 18% para apneias em recém-nascidos pré-termo após a segunda imunização<sup>19</sup>. Succi et al. revisaram recentemente a literatura sobre vacinação de recém-nascidos com condições especiais e comentaram sobre a grande limitação de evidências disponíveis sobre recém-nascidos pré-termo<sup>20</sup>, justificando uma análise de um grupo de pacientes grande e homogêneo de pacientes de muito baixo peso ao nascer (MBP). Portanto, o propósito deste estudo foi examinar a incidência, frequência, gravidade e tipos de reações adversas à vacinação em uma coorte grande e única de RNMBP. Nosso objetivo foi identificar fatores associados a reações cardiorrespiratórias após a vacinação primária.

## Métodos

Trata-se de uma análise retrospectiva de todos os RNMBP que receberam a primeira imunização de rotina em um centro, o Departamento de Neonatologia Charité em Berlim, Alemanha, por um período de 24 meses (janeiro de 2006 a dezembro de 2007). Durante o período do estudo, 151 RNMBP nasceram vivos. Todos os RNMBP hospitalizados foram vacinados no 60º dia de vida, de acordo com as recomendações atuais do CDC<sup>1</sup>. Foi obtida autorização do Comitê de Ética do Departamento antes do estudo.

A vacinação rotineira foi realizada após o término do segundo mês de vida, considerando a condição clínica dos recém-nascidos. A decisão de aplicar a vacinação foi feita pelo neonatologista atendente, com base na apresentação clínica do paciente. Nenhum recém-nascido com estabilidade cardiorrespiratória que, à época da vacinação, demonstrou

sinal de infecção recebeu injeção intramuscular (IM) da vacina. Todos os recém-nascidos receberam a injeção combinada Infanrix (DTPa-IPV) ou Infanrix Hexa (DTPa-IPV+Hib+HepB) da GlaxoSmithKline, Munique, Alemanha, separada ou com uma injeção adicional de Prevenar (vacina pneumocócica) da Wyeth Pharma GmbH, Muenster, Alemanha.

Os dados registrados foram peso ao nascer, idade gestacional (IG) e idade cronológica, IG corrigida, peso no dia da vacinação, tratamento de apneia ou bradicardia à época da vacinação, tratamento de doença crônica (incluindo doença pulmonar/cardíaca ou neurológica), displasia broncopulmonar (DBP), definida como demanda de O<sub>2</sub> no 28º dia de vida, e a necessidade de suporte respiratório. Todos os recém-nascidos estavam sob monitoramento cardiorrespiratório contínuo (eletrocardiografia e oximetria de pulso periférica e contínua), incluindo monitoramento de apneia, bradicardia, saturação de oxigênio, demanda de oxigênio e temperatura corporal. A equipe de enfermagem neonatal foi instruída sobre a natureza e apresentação de eventos adversos à imunização. Foram instruídos a registrar qualquer reação adversa suspeita ou eventos clinicamente relevantes durante o monitoramento de sinais vitais no prontuário dos pacientes. Todas as notas foram posteriormente revisadas com relação a eventos relevantes referentes à vacinação, como episódios de apneia e bradicardia, dessaturações, instabilidade de temperatura, alimentação ou tratamento deficiente e reações locais. Para comparar reações antes e após as vacinações, foram analisados os prontuários dos pacientes no período das 48 horas anteriores e seguintes às vacinações.

Sintomas cardiorrespiratórios, como apneia, bradicardia ou dessaturações, foram considerados reações adversas maiores: apneia foi definida como  $\geq 20$  s sem respiração, e bradicardia como frequência cardíaca  $\leq 100$ /min por, no mínimo, 20 s. A situação da saturação foi monitorada por oximetria de pulso contínua. A dessaturação foi definida como uma queda na saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) para 85% ou menos na saturação de oxigênio, não atribuída a um problema técnico ou a nenhuma outra causa temporária. Os recém-nascidos foram considerados como tendo reações cardiorrespiratórias recorrentes ou aumentadas no caso de recorrência ou aumento  $\geq 50\%$  na frequência de episódios cardiorrespiratórios ocorridos no período de 48 horas após a imunização, em comparação com as 48 horas anteriores à imunização. Reações adversas menores foram definidas como reações locais, febre ou tratamento deficiente. Febre foi definida como temperatura retal de mais de 38,0 °C durante o período pós-vacinação na ausência de outras causas. Comportamento inapropriado foi baseado na observação da enfermeira neonatal prestando atendimento ao bebê e incluiu características como irritabilidade, intolerância à alimentação, maior frequência de sondas nasogástricas e taquipneia.

Para distinguir entre recém-nascidos com reações secundárias à vacinação e aqueles sem reações, esses dois grupos foram comparados com relação às características basais e à condição pré-imunização. Dados categóricos foram descritos como n (%) e comparados usando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Parâmetros fisiológicos são apresentados como mediana e intervalo e

comparados usando o teste de Mann-Whitney. Foi calculada a razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança (IC) de 95% para fatores de risco específicos entre recém-nascidos com e sem eventos cardiorrespiratórios. A análise estatística foi realizada usando o *software* Statgraphics Centurion (versão 15.0, Statpoint Inc., Herndon, Virginia, EUA). Foi aceito um nível de significância estatística de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Durante o período do estudo, um total de 151 RNMBP nasceram vivos. Destes, 80 receberam sua primeira vacinação enquanto ainda estavam hospitalizados ou foram hospitalizados novamente para receber vacinação primária. Os outros 68 RNMBP receberam alta antes da vacinação e não foram readmitidos para vacinação. Três recém-nascidos tiveram que ser excluídos porque não estavam no sistema de monitoramento cardiorrespiratório durante todo o período de observação ou porque a documentação dos prontuários estava inadequada. As características dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

À época da vacinação, 16 (20%) recém-nascidos receberam tratamento com metilxantina para síndrome de apneia e bradicardia (teofilina oral ou citrato de cafeína) e 19 (24%) estavam recebendo outros medicamentos, como diuréticos ou anticonvulsivos. A vacinação foi geralmente administrada após o segundo mês de vida (isto é,  $\geq 60^{\circ}$  dia de vida). Oito pacientes (10%) foram vacinados com  $< 60$  dias de vida (idade mínima de 51 dias de vida) por motivos de logística. Quarenta (50%) pacientes foram vacinados com  $> 70$  dias de idade por motivos clínicos, como

operações, infecções nosocomiais, apneia e/ou bradicardia muito frequente; 31 (39%) pacientes foram vacinados entre 70-99 dias, seis (0,08%) foram vacinados entre 100-119 dias e três (0,04%) foram vacinados após 120 dias.

Reações adversas indesejadas à vacinação foram observadas em 35 (44%) pacientes. Vinte e oito (35%) tiveram reações cardiorrespiratórias maiores, e 19 (24%) tiveram reações menores. A influência da vacinação foi temporária; todos os recém-nascidos retornaram à linha de base em 48-72 horas após a vacinação. Os que permaneceram estáveis por 48 horas após a imunização não exigiram intervenção médica posteriormente.

Os recém-nascidos que apresentaram reações cardiorrespiratórias (ECR-RNMBP) foram comparados com relação a características pré-imunização com os que não mostraram reações à vacinação (não ECR-RNMBP) (Tabela 2). Os ECR-RNMBP tiveram idade gestacional ( $p = 0,008$ ) e pós-concepcional à imunização ( $p = 0,05$ ) significativamente menor e maior incidência de DBP (71% *versus* 48%;  $p < 0,05$ ), comparados com os não ECR-RNMBP.

A prevalência de diagnósticos e tratamentos de recém-nascidos com e sem eventos cardiorrespiratórios adversos é mostrada na Tabela 3. Em ECR-RNMBP, as dessaturações foram 3,40 (1,41-8,23) vezes maior e o tratamento com metilxantina para apneia e bradicardia foi 8,05 (2,50-25,89) maior em comparação com os não ECR-RNMBP. Embora a prevalência de suporte respiratório em ECR-RNMBP tenha sido 5,57 (0,61-51,1) vezes maior em comparação aos não ECR-RNMBP, a RP não foi estatisticamente significativa devido ao baixo número total de recém-nascidos em suporte respiratório em nossa coorte (4/80).

**Tabela 1** - Características da população do estudo: dados mostrados como mediana (intervalo) ou n (%)

Variável	n (%)	Mediana	Intervalo
Idade gestacional (semanas)		27,36	23,3-33,0
Peso ao nascer (g)		970	428-1.490
Masculino	40 (50%)		
Nascimento múltiplo	26 (32,5%)		
Apgar no 5º minuto		7	3-10
DBP	45 (56%)		
HIV	19 (24%)		
LPV	5 (6%)		
Época da imunização			
Idade pós-concepcional (semanas)		37,29	32,6-47,2
Idade cronológica (semanas)		69,5	51-136
Peso (g)		2.072,5	1.205-3.800
Suporte respiratório	4 (5%)		
Tratamento de doença crônica	19 (24%)		
Tratamento de apneia e bradicardia	16 (20%)		

DBP = displasia broncopulmonar; HIV = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalácia periventricular.

**Tabela 2** - Características de recém-nascidos com e sem eventos cardiopulmonares adversos após a vacinação: dados mostrados como mediana (intervalo) ou n (%)

	<b>ECR n = 28</b>	<b>Não ECR n = 52</b>	<b>p</b>
Idade gestacional (semanas)	26 (23-31)	28 (23-33)	0,008*
Peso ao nascer (g)	815 (550-1.370)	980 (428-1.490)	0,138
Masculino	14/28 (50%)	26/52 (50%)	1,000
Idade pós-concepcional à época da vacinação (semanas)	37 (33-42)	38 (34-47)	0,160
Idade cronológica à época da vacinação (semanas)	74 (58-104)	64 (51-136)	0,897
Peso corporal à época da vacinação (g)	2.032 (1.205-2.900)	2.155 (1.400-3.800)	0,168

ECR = recém-nascidos com evento cardiopulmonar; não ECR = recém-nascidos sem evento cardiopulmonar.

\* Significante.

**Tabela 3** - Prevalência de diagnósticos e tratamentos antes da vacinação de recém-nascidos com e sem eventos cardiopulmonares adversos: dados mostrados em n (%) e razão de prevalência com intervalo de confiança de 95%

	<b>ECR n = 28</b>	<b>Não ECR n = 52</b>	<b>RP com IC95%</b>	<b>p</b>
Apneia ou bradicardia	6/28 (21%)	5/52 (10%)	1.22 (0.75-6.66)	0.143
Dessaturações crônicas de O <sub>2</sub>	11/28 (39%)	6/52 (12%)	3.40 (1.41-8.23)	0.004*
Suporte respiratório	3/28 (11%)	1/52 (2%)	5.57 (0.61-51.1)	0.121
Tratamento com metilxantina	13/28 (46%)	3/52 (6%)	8.05 (2.50-25.89)	< 0.001*
DBP	20/28 (71%)	25/52 (48%)	1.49 (1.03-2.14)	0.045*
HIV	5/28 (18%)	14/52 (27%)	0.66 (0.27-1.65)	0.363

DBP = displasia broncopulmonar; ECR = recém-nascidos com evento cardiopulmonar; IC = intervalo de confiança;

não ECR = recém-nascidos sem evento cardiopulmonar; RP = razão de prevalência.

\* Significante.

## Discussão

Estudamos a incidência de reações pós-vacinação em RNMBP para analisar a incidência de reações adversas indesejadas significantes à vacinação em nossa população de pacientes e para identificar fatores associados a reações adversas significantes nesse grupo de pacientes de alto risco. Em nosso estudo, a incidência de reações cardiopulmonares no período pós-vacinação foi de 35%. Menor IG e sinais clínicos de DBP foram fatores de risco significantes para reações cardiopulmonares relacionadas à vacina. A prevalência de persistência de dessaturações de O<sub>2</sub> e do tratamento com metilxantina para síndrome de apneia e bradicardia antes da vacinação foram significativamente maiores em ECR-RNMBP em comparação com não ECR-RNMBP. Felizmente, a maioria das reações foi moderada e transitória. Entretanto, também houve reações cardiopulmonares graves, que exigiram estímulo vigoroso, suplementação de oxigênio e, em um caso, uso

breve de suporte ventilatório manual. A análise de fatores associados a reações cardiopulmonares no período pós-imunização, conforme realizada em diversos estudos retrospectivos, obteve observações semelhantes<sup>5-9,15-18</sup>. Recorrência de apneia após a segunda vacinação foi relatada em 18% para recém-nascidos pré-termo<sup>19</sup>. Portanto, o reconhecimento dos fatores associados a diversas reações cardiopulmonares no período pós-imunização, conforme identificado em nosso estudo, é de especial importância para os recém-nascidos que recebem alta hospitalar antes da vacinação ou para os que discutem a readmissão hospital para a vacinação<sup>16-19</sup>.

Seguindo nossa análise de dados e os resultados dos estudos acima, sugerimos que: a) RNMBP devem ser monitorados com atenção durante a primeira vacinação quando estão hospitalizados; b) aqueles que apresentam reações à vacinação primária devem ser readmitidos para a segunda imunização; e c) ocorrência e fatores de risco para reações

adversas à vacinação de RNMBP devem ser investigados em ensaios controlados randomizados (ECR) prospectivos de proporção suficientemente grande.

Refletindo o estado atual das evidências, o CDC e a Academia Alemã de Pediatria agora recomendam hospitalização para a primeira imunização (vacina acelular contra difteria, coqueluche, tétano, gripe hemofílica tipo B, hepatite B e vacina pneumocócica) para recém-nascidos com 28 semanas ou menos de IG<sup>21,22</sup>.

Nosso estudo tem uma série de limitações. Realizamos uma análise retrospectiva de um conjunto grande de RNMBP como investigação preliminar para planejar um ensaio prospectivo. A análise retrospectiva não permite controle de monitoramento qualitativo ou quantitativo. Os dados avaliados foram baseados na documentação entregue pela equipe, que pode ter tido um limiar variável à marcação manual de reações cardiorrespiratórias nos prontuários, apesar do protocolo específico de enfermagem interna. Um protocolo prospectivo e possivelmente cego ajudaria a excluir tais fatores de confusão específicos do observador. Conforme aconselhado pelo CDC, as vacinações foram realizadas após o 60º dia de vida<sup>1,22</sup>. Poucas vacinações (10%) foram realizadas após essa data para facilitar a alta hospitalar. Outras (50%) foram postergadas em razão de data pós-natal posterior, principalmente por motivos clínicos. As duas situações podem ter enviesado nossos resultados. A imunização de rotina em uma data fixa sem argumento clínico não seria prudente. As condições clínicas variáveis no 60º dia de vida podem ter um impacto particular e profundo na reatogenicidade à vacinação<sup>12</sup>.

Demirjian e Levy revisaram a segurança e a eficácia de vacinações neonatais<sup>23</sup>. De acordo com os autores, a imaturidade imunológica é essencial na expectativa de reações adversas à imunização, e quanto mais pré-termo é o recém-nascido, menos desenvolvido será o seu sistema imunológico. Além disso, Dat et al. demonstraram que vacinas com adjuvante lipídico ou alumínio induzem maior inflamação tecidual do que as vacinas sem adjuvantes<sup>24</sup>. A reatogenicidade adversa à imunização antes do 60º dia de idade pode, portanto, ser devida a um sistema imunológico menos maduro, à composição corporal mais magra e, possivelmente, a um aumento da sensibilidade sistêmica a reações inflamatórias locais. Wood e Siegrist concluíram que, até que mais evidências sejam obtidas, ainda restam muitos obstáculos à vacinação neonatal, incluindo questões imunológicas e de segurança clínica<sup>25</sup>. Assim sendo, a vacinação antes do 60º dia não é recomendada pelo CDC<sup>1,22</sup>.

Concluimos que eventos cardiorrespiratórios adversos à imunização primária são comuns em RNMBP pré-termo. Fatores de risco importantes para reações cardiorrespiratórias significativas pós-imunização são IG baixa, DBP, terapia com metilxantina para síndrome de apneia e bradicardia e dessaturações crônicas de O<sub>2</sub> antes da vacinação. Entretanto, apesar da identificação de fatores predisponentes para eventos adversos, continua sendo difícil prever quais RNMBP apresentarão uma reação adversa à imunização e com qual intensidade. Assim, sugerimos que todos os RNMBP sejam monitorados com atenção nas 48 horas após a primeira imunização, de preferência estando hospitalizados.

## Referências

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged < 12 months – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1424-6.
- Botham SJ, Isaacs D. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following triple antigen immunization. *J Paediatr Child Health.* 1994;30:533-5.
- Cooper PA, Madhi SA, Huebner RE, Mbelle N, Karim SS, Kleinschmidt I, et al. Apnea and its possible relationship to immunization in ex-premature infants. *Vaccine.* 2008;26:3410-3.
- Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants. *Arch Dis Child.* 1995;72:230-2.
- Sánchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr.* 1997;130:746-51.
- Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr.* 2001;90:916-20.
- Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-HiB-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine.* 2007;25:1036-42.
- Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr.* 2008;153:429-31.
- Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-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.
- 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.
- Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr.* 2005;164:432-5.
- David S, Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Vaccine.* 2008;26:5883-7.
- Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health.* 1997;33:418-21.
- Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:441-3.
- Klein NP, Massolo ML, Greene J, Dekker CL, Black S, Escobar GJ, et al. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2008;121:463-9.
- Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr.* 2006;6:20.
- Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2010;46:742-8.
- Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinschneider A, Violaris K, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics.* 2008;121:e1085-90.

19. Clifford V, Crawford NW, Royle J, Lazzaro T, Danchin M, Perrett KP, et al. [Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy](#). *Vaccine*. 2011;29:5681-7.
20. Succi RC, Farhat CK. [Vaccination in special situations](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:S91-100.
21. Heininger U, Bartmann P, Huppertz HI, Kinet M, Klein R, Korenke C. Respiratory monitoring in former premature infants (< 28 GW) following primary immunization. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2009;157:173-6.
22. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-64.
23. Demirjian A, Levy O. [Safety and efficacy of neonatal vaccination](#). *Eur J Immunol*. 2009;39:36-46.
24. Day MJ, Schoon HA, Magnol JP, Saik J, Devauchelle P, Truyen U, et al. [A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines](#). *Vaccine*. 2007;25:4073-84.
25. Wood N, Siegrist CA. [Neonatal immunization: where do we stand?](#) *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:190-5.

Correspondência:

Dr. Charles Christoph Roehr  
Department of Neonatology - Charité Universitätsmedizin Berlin  
Chariteplatz 1, 10117 – Berlin – Alemanha  
Fax: +49 (30) 450516920  
Tel.: +49 (30) 450516052  
E-mail: christoph.roehr@charite.de