



ARTIGO DE REVISÃO

Atualização sobre a vacinação em prematuros[☆]

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck ^{id} a,b,c, Renato de Ávila Kfour ^{id} d,e,f,*

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Centro Neonatal do Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento Científico de Neonatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^e Maternidade Santa Joana, São Paulo, SP, Brasil

^f Departamento de Imunizações, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 19 de dezembro de 2022; aceito em 19 de dezembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Imunização;
Prematuros;
Recém-nascidos;
Vacinação

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura mais atual sobre vacinas com foco na segurança, imunogenicidade e eficácia nos recém-nascidos pré-termos, a fim de melhorar as coberturas vacinais dessa população.

Fonte dos dados: Publicações científicas mais recentes que tratam da imunização de recém-nascidos pré-termo.

Síntese dos dados: Apesar de sua imaturidade imunológica, a vacinação é bem tolerada por pré-termos, e respostas imunes protetoras são observadas. Alguns estudos, no entanto, mostraram que lactentes que nasceram prematuramente sofrem atrasos injustificados em seu esquema vacinal.

Conclusões: Apesar de amplamente recomendada, a imunização de rotina de prematuros é frequentemente atrasada, colocando em risco essa população vulnerável a várias doenças, muitas delas preveníveis pela imunização. Todos os esforços devem ser feitos para elaborar orientações universais que definam a imunização do pré-termo.

021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Nas últimas décadas, a prevalência da prematuridade vem aumentando progressivamente e, atualmente, quase 11% dos partos por ano no mundo ocorrem antes de 37 semanas de idade

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.12.004>

* Como citar este artigo: Sadeck LS, Kfour RÁ. Na update on vaccination in preterm infants. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):81-86.

* Autor para correspondência.

E-mail: renatokfour@uol.com.br (R.Á. Kfour).

021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gestacional.¹ Essa tendência é observada no Brasil, com acréscimo de 40% na última década (de 8,0% em 2010 para 11,2% em 2019), segundo dados do DataSUS. Além disso, os avanços nos cuidados intensivos dos recém-nascidos pré-termos (RNPT), especialmente os extremos, aumentaram substancialmente as taxas de sobrevivência no período neonatal. No entanto, muitas dessas crianças irão morrer no primeiro ano de vida, em parte por infecções preveníveis por vacinas, pois são menos propensas a receber imunizações na época oportuna. Parte do atraso

vacinal é decorrente das altas taxas de complicações médicas relacionadas à prematuridade, mas muitas vezes é resultado de preocupações com a fragilidade, a capacidade de RNPT desenvolverem imunidade protetora e a segurança das vacinas rotineiramente recomendadas.¹

A vacinação oportuna dos prematuros ainda é um desafio que deve ser abordado pela equipe multiprofissional responsável por seu acompanhamento, incluindo a seleção e otimização de regimes de imunização adequados para eles, que apresentam sistema imunológico imaturo. De acordo com as recomendações vigentes, a vacinação de RNPT deve ser baseada na idade cronológica, seguindo o mesmo cronograma daqueles nascidos a termo, sem correção para idade gestacional ou peso do nascimento, com poucas exceções.^{2,3} Dado o fato de que a segurança vacinal, a eficácia e a imunogenicidade em RNPT são comparáveis aos nascidos a termo, não há razão para atrasar a vacinação nesse grupo tão vulnerável.⁴⁻⁶

O objetivo deste artigo é revisar a literatura mais atual sobre vacinas com foco na segurança, imunogenicidade e eficácia nos RNPT, para melhorar as coberturas vacinais dessa população, idealmente em idade oportuna.

Doenças preveníveis por vacinas e risco para os pré-termos

Os RNPT apresentam maior risco de morbimortalidade por doenças evitáveis por vacinas que os nascidos a termo. O risco de infecção grave é inversamente proporcional à idade gestacional e peso ao nascer.^{4,7} A maior vulnerabilidade desses lactentes é atribuída principalmente ao seu sistema imunológico imaturo, que apresenta desenvolvimento incompleto e imaturidade funcional.^{7,8}

Outros pontos importantes a serem considerados são: os níveis plasmáticos de anticorpos, a frequente ausência de aleitamento materno e o nascimento por parto cesariano. A transferência de anticorpos maternos através da placenta começa a partir da 17ª a 18ª semana de gestação, aumentando progressivamente, atingindo títulos maiores quanto maior a idade gestacional ao nascer; consequentemente, os títulos de anticorpos nos nascidos prematuramente são inferiores aos dos que nascem a termo, deixando-os mais desprotegidos. Os RNPT que não recebem dieta enteral apresentam menor proteção passiva presente no leite materno, além de interferir na flora intestinal, com redução da colonização do trato gastrintestinal por bactérias simbióticas. Nascimentos por parto cesariano também levam à modificação da colonização do trato gastrintestinal e da nasofaringe, resultando em flora bacteriana mais patogênica.^{7,8}

A internação prolongada nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), frequente nos RNPT, é outro fator de risco para esse grupo populacional. Durante a hospitalização, o risco é maior de serem expostos a fatores que reduzem a capacidade do sistema imune de combater infecções, como patógenos resistentes, administração de antibióticos de amplo espectro ou esteróides, ausência de amamentação e interrupção de barreiras protetoras (pele, respiratório), decorrente de procedimentos médicos invasivos associados às comorbidades.^{7,8}

É importante salientar que os RNPT podem experimentar doenças preveníveis por vacinas com maior frequência e gravidade nos primeiros meses de vida,^{4,6} como coqueluche, infecções pneumocócicas e influenza. Mais de 50% dos casos notificados de coqueluche ocorrem em lactentes, especialmente nos

que nascem com baixo peso (peso ao nascer < 2.500 g), com risco relativo de 1,86 (IC95% 1,33-2,38) quando comparado àqueles com peso ao nascer ≥ 2.500 g.⁹ Em outro estudo prospectivo realizado na Austrália, a prematuridade foi independentemente associada a infecções graves por coqueluche (OR 5,00; IC95% 1,27-19,71).¹⁰ As doenças pneumocócicas invasivas representam até 11% dos quadros de bacteremia e sepse em lactentes.⁴ Crianças que nasceram prematuras e/ou com baixo peso têm risco aumentado de desenvolver doença pneumocócica em comparação aos nascidos a termo. Shinefield et al.¹¹ encontraram razão de risco (OR) de 2,6 e 9,1 para doenças pneumocócicas invasivas nos lactentes com baixo peso ao nascer e pré-termos com menos de 32 semanas de gestação, respectivamente, quando comparadas com lactentes que nasceram com peso acima de 2.500 g ou a termo. RNPT apresentam também maior risco de complicações e taxas de hospitalização por rotavírus duas vezes maior quando comparados com os nascidos a termo.⁴ Maior morbidade pelo vírus influenza também é associada à prematuridade.⁴

Resposta imune do pré-termo

Os mecanismos de resposta imune são caracterizados por dois grandes sistemas de defesa: o mecanismo imunológico inato não específico e o sistema imunológico adaptativo. A imunidade inata inclui mecanismos de defesa que operam efetivamente sem exposição prévia a um antígeno. Esses mecanismos incluem barreiras físicas, como pele intacta e membranas mucosas. Células inflamatórias mononucleares, particularmente os mastócitos e macrófagos teciduais, constituem as sentinelas da defesa do hospedeiro contra quaisquer agentes que rompam as barreiras físicas. Os mastócitos, por exemplo, funcionam em parte liberando o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e juntos recrutam outras células de defesa inata, como leucócitos polimorfonucleares, monócitos e células dendríticas, com papel importante na orientação das células de defesa para processar e apresentar o material antigênico microbiano aos linfócitos T, um passo crucial de iniciação na geração de resposta imune específica. Assim, os mastócitos são componentes importantes tanto do sistema imunológico inato quanto adquirido, e são necessárias para uma resposta imune eficaz.⁸

O sistema imune de recém-nascidos (RN), especialmente aqueles que nascem prematuramente, está em desenvolvimento e com função imatura; portanto, essas crianças estão mais desprotegidas de doenças infecciosas.¹ Sua resposta de anticorpos também é diferente da dos adultos, pois o amadurecimento de sua imunidade adaptativa e do mecanismo de produção de anticorpos ocorre gradualmente durante os primeiros dois anos de vida. Aos 2 meses de idade, quando as primeiras vacinas são aplicadas, os RNPT têm menor contagem absoluta de linfócitos, células T, células B e células auxiliares T e menor proporção de CD4/CD8 do que os nascidos a termo. Aos 7 meses, as contagens de células B são comparáveis entre pré-termos e termos, mas a contagem absoluta de linfócitos, células T e células auxiliares T permanece menor em pré-termos. Além disso, o número de antígenos que as células B reconhecem é menor, pois a diferenciação dos receptores dessas células não foi concluída antes do terceiro trimestre da gravidez. Porém, essa diferenciação dos receptores das células B pode ser acelerada pela exposição aos antígenos da vacina.¹ A transferência inadequada de anticorpos maternos através da placenta é um fator que leva a melhor resposta imune após a vacinação dos pré-termos. A presença de

anticorpo materno se liga ao epítipo de antígeno e previne a adesão do linfócito, impedindo a produção de anticorpos pelo RN. Como os pré-termos apresentam títulos de anticorpos maternos baixos ou ausentes, em alguns casos pode haver uma resposta imune vacinal superior em RNPT do que os RN a termo.⁸

Vários estudos têm demonstrado que lactentes nascidos prematuramente são geralmente capazes de produzir resposta imune adequada, apontando para a necessidade de vacinação oportuna de crianças pré-termos, de acordo com sua idade cronológica, conforme recomendado, por exemplo, pelo Comitê Alemão de Vacinação Permanente (STIKO) e pelo Comitê de Pediatria da American Academy of Pediatrics sobre Doenças Infeciosas.^{6,12,13} Dados recentes confirmam que os nascidos pré-termos devem ser vacinados seguindo o mesmo esquema dos a termo, com raras exceções. Embora as respostas absolutas de anticorpos primários possam ser menores nos nascidos pré-termo em comparação com os a termo, quando vacinados de acordo com a idade cronológica, a maioria alcança concentrações de anticorpos acima dos níveis considerados protetores.⁴

Portanto, apesar de sua imaturidade imunológica, pré-termos geralmente respondem bem às vacinas. Desde que estejam clinicamente estáveis e não haja contra-indicações à vacinação, eles devem receber as vacinas de acordo com o cronograma recomendado para os nascidos a termo e sua idade cronológica.¹⁴

Atraso vacinal em pré-termos

Em pré-termos, a vacinação é bem tolerada e respostas imunes protetoras são observadas, mas alguns estudos mostraram que lactentes que nasceram prematuramente sofrem atrasos injustificados em seu esquema vacinal. Uma revisão integrativa da literatura empírica,¹⁵ na qual foram avaliados estudos publicados no Medline, Academic Search Premier, Cochrane Database of Systematic Reviews, entre outros, identificou 14 estudos, que demonstraram que os lactentes nascidos com idades gestacionais mais baixas e menores pesos apresentam os maiores atrasos.¹⁵ O fator mais importante que explica a demora na administração de vacinas de rotina é provavelmente a falta de conhecimento sobre a segurança e eficácia das vacinas em RNPT entre os profissionais de saúde e pais; o medo de eventos adversos é uma das principais razões para atrasar a administração de vacinas nesse grupo de lactentes.⁴ Magoon et al.¹⁶ relataram atrasos na imunização em 30% a 70% dos lactentes quando avaliados com 2 a 10 meses de idade cronológica. Langkamp et al.¹⁷ demonstraram que lactentes com baixo peso ao nascer eram menos propensos a ser totalmente imunizados aos 12, 24 e 36 meses do que os com maior peso ao nascer. Esse atraso no início da vacinação foi confirmado em um estudo francês, prospectivo, que analisou 87 RNPT e observou que a imunização começou tarde e foi iniciada principalmente com DTP Hib (63%), geralmente após o quarto mês. Menos de um em cada dois bebês (45%) receberam três doses aos 6 meses de idade cronológica.¹⁸

Um recente estudo de coorte de base populacional italiana confirmou que o início da imunização para todas as vacinas foi consideravelmente atrasado em muitos lactentes nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional.¹⁹ Estudo realizado em Israel foi o primeiro a avaliar a vacinação de rotina e a pontualidade em uma coorte nacional anual de 181.543 nascidos vivos, comparando os lactentes nascidos prematuros com os a termo. O estudo mostrou que os nascidos com baixo peso

eram significativamente mais propensos a receber a primeira dose de vírus inativado de pólio (VIP), difteria, tétano, pertussis acelular e *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-Hib) com atraso, e que o atraso era maior quanto menor o peso de nascimento (21,9% nos de muito baixo peso e 53,7% nos de extremo baixo peso, com atrasos de mais de um mês do cronograma recomendado), em comparação com 90% dos lactentes a termo que receberam a primeira dose na idade oportuna. Além desse atraso inicial, todas as doses subsequentes foram posteriormente adiadas. O mesmo padrão de atraso é evidente nas outras vacinas indicadas, como pneumocócica, rotavírus e hepatite B. As taxas de cobertura vacinal vão se igualando entre os dois grupos quando analisados aos 12 e 24 meses de idade.²⁰

Vários fatores contribuem para o atraso na vacinação em pré-termos; o mais comum é a preocupação com eventos adversos, seguido por questões de compreensão limitada da eficácia e segurança da vacina.²¹ Tanto os pais quanto os médicos podem hesitar em administrar vacinas para crianças que nasceram prematuramente, mesmo após sua estabilização.²¹ Embora eles possam ter maiores taxas de febre e eventos cardiorrespiratórios pós-vacinação em comparação com os nascidos a termo, a maioria não experimenta alterações clínicas e, se o fazem, geralmente são transitórios e leves.^{6,21} A melhor compreensão de eficácia, segurança e potenciais eventos adversos da imunização nesse grupo de crianças permite esclarecer de maneira adequada pais e profissionais de saúde, proporcionando-lhes tranquilidade e orientando para as possíveis mudanças pós-imunização no estado clínico.²¹

Vacinação na UTIN

As vacinas devem ser rotineiramente administradas em pacientes internados nas UTIN, exceto as vacinas orais com componentes vivos atenuados, de acordo com a idade cronológica e a estabilidade clínica. Várias publicações destacam a importância de iniciar o esquema vacinal durante a internação hospitalar, quando indicado, antes da alta hospitalar para se alcançar melhores taxas de vacinação.^{4,16-21}

Alguns estudos, objetivando a melhoria da qualidade da atenção ao pré-termo, têm relatado sucesso no aumento das taxas de imunização em lactentes internados em UTIN, particularmente em unidades terciárias e quaternárias.^{19,21} É importante destacar que as múltiplas ações devem ser integradas para melhorar a implementação das recomendações existentes. As estratégias positivas são: educação de profissionais de saúde baseadas em evidências; ampla divulgação em formato adequado para o público leigo, especialmente pais e cuidadores; melhor acesso aos serviços de imunização; imunização antes da alta da UTIN. Os programas de informação e educação devem focar na importância da idade cronológica como o único parâmetro que, juntamente com as condições clínicas, orienta o início da imunização.^{19,21}

Particularidades da imunização de pré-termos

Vacina BCG

A vacina BCG confere proteção principalmente contra as formas graves da tuberculose (meningite tuberculosa e tuberculo-

se disseminada). No Brasil, a vacina é administrada via intradérmica na dose de 0,1 mL, preferencialmente no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltoide.²²

O Ministério da Saúde recomenda a aplicação da vacina intradérmica contra a tuberculose (BCG-ID) somente em RN com peso superior a 2.000 g.²² Em RN filhos de mãe que utilizaram imunossuppressores na gestação ou com história familiar de imunossupressão, a vacinação poderá ser adiada ou contraindicada.²³

Vacina hepatite B

O vírus da hepatite B (VHB) é o mais comum entre os vírus da hepatite que causam infecções crônicas no fígado em humanos, e representa grande problema de saúde pública. A probabilidade de um indivíduo desenvolver infecção crônica está na dependência da idade que é infectado. Mais de 90% dos RN infectados, 25% a 50% das crianças infectadas entre 1 e 5 anos de idade e 6% a 10% de crianças maiores e dos adultos agudamente infectados desenvolverão infecção crônica, justificando a vacinação neonatal, independente do peso e idade gestacional ao nascer.²⁴

A aplicação dessa vacina logo ao nascimento, em RNPT com peso inferior a 2.000 g, leva a menor taxa de soroconversão, com níveis de anticorpos protetores inferiores. Após 30 dias de vida, todo RN, independentemente de seu peso e idade gestacional ao nascer, responde de maneira adequada à imunização com a vacina hepatite B.²⁵ Assim, recomenda-se a aplicação da quarta dose em todo RN com menos de 2.000 g ou menor de 33 semanas de idade gestacional ao nascer, que recebeu a vacina imediatamente após o nascimento - ou seja, o calendário vacinal deve ser administrado aos 0, 1, 2 e 6 meses de vida. RN cujas mães sejam portadoras crônicas do vírus da hepatite B (HBsAg positivas), além da vacinação nas primeiras 12 horas de vida, deverão receber a imunoglobulina hiperimune específica contra a hepatite B (HBIG) nos primeiros dias de vida.²⁶

Profilaxia das infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR é o principal agente das infecções respiratórias agudas que acometem o trato respiratório inferior em indivíduos com menos de 1 ano de idade. O VSR apresenta, em geral, sazonalidade definida, causando epidemias anuais nos meses do outono e inverno.²⁷

O VSR assume fundamental importância quando acomete RNPT, apresentando risco de evolução mais grave. A frequência de hospitalização nesse grupo chega a ser 10 a 16 vezes maior que em RN a termo, e a morbidade da infecção por VSR nos pré-termos é maior, associada a tempo de hospitalização mais prolongado. Outros grupos de risco são os portadores de doença pulmonar crônica, cardiopatas e portadores de imunodeficiências.²⁷

Não há vacinas licenciadas contra o VSR, e a profilaxia é feita por meio de imunização passiva, com uso de anticorpo monoclonal humanizado (palivizumabe) dirigido contra a glicoproteína F do VSR. O palivizumabe é capaz de reduzir em até 70% as hospitalizações pelo VSR nos pré-termos imunizados, com redução no número de dias de oxigenioterapia e das admissões e tempo de permanência em UTI. Também foi evidenciado que as crianças que receberam palivizumabe tiveram

menor recorrência de síbilos nos primeiros anos de vida quando comparadas àquelas que não foram imunizadas.²⁸

O palivizumabe deve ser aplicado por via intramuscular em até cinco doses mensais consecutivas de 15 mg/kg durante o período de maior circulação do VSR. Não se recomenda a utilização desse produto para o tratamento das infecções pelo VSR.

Recentemente, foi aprovado o uso de um novo anticorpo monoclonal de meia-vida longa, o niservimabe, com dados de segurança e eficácia, sustentada por cinco meses, demonstrados em RNPT e também naqueles nascidos a termo após administração de uma única dose.²⁹

Vacina pneumocócica conjugada

Streptococcus pneumoniae ou pneumococo é causa frequente de infecções em todas as faixas etárias, porém a maior incidência da doença pneumocócica invasiva ocorre nos extremos das idades: crianças nos primeiros anos de vida e idosos. RNPT apresentam maior risco de desenvolver a forma invasiva da doença em comparação com nascidos a termo. O risco se eleva quanto menor a idade gestacional e menor o peso ao nascer.³⁰

Embora RNPT sejam mais propensos a desenvolver respostas inferiores às vacinas conjugadas, estas se mostraram seguras, bem toleradas, com poucos eventos adversos locais e sistêmicos, e são indicadas para todas as crianças, mesmo prematuras, a partir de 6 semanas de vida, desde que as condições clínicas do RN permitam.³¹

Vacina rotavírus

A infecção por rotavírus é a principal causa de diarreia aguda grave em lactentes em todo o mundo. A maioria dos casos ocorre antes dos 5 anos de idade. RNPT têm maior risco de complicações e hospitalização em casos de diarreia por rotavírus do que RN a termo. Aqueles com baixo peso ao nascer (< 2.500 g) ou muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g) apresentam o maior risco de complicações (OR 2,6 e IC95% 1,6-4,1; e OR 1,6 e IC95% 1,3-2,1, respectivamente), principalmente hemorragia gastrointestinal e enterocolite necrosante.³² A maior gravidade dessas infecções em prematuros pode ser explicada pela relativa imaturidade de seus sistemas imunológicos e pelos níveis mais baixos de anticorpos maternos transferidos transplacentários antes do nascimento em comparação aos RN a termo. A eficácia e a segurança das vacinas rotavírus em crianças prematuras foram demonstradas.³³ Pelo eventual risco de disseminação do vírus vacinal dentro da UTIN, a vacina rotavírus tem sido contraindicada em RN hospitalizados em diversos países, a despeito de vários estudos mais recentes não demonstrarem esse risco. Por haver limite máximo de idade para aplicação da primeira dose da vacina rotavírus, muitas vezes essa restrição acaba sendo fator limitante em sua administração.³⁴

Vacina influenza

RN prematuros estão em maior risco de hospitalização por influenza em comparação a RN a termo, particularmente aqueles portadores de doença pulmonar crônica.³⁵ A vacinação é recomendada a partir dos 6 meses de idade cronológica, uma vez que a imunogenicidade é reduzida em idade mais precoce, em

decorrência da interferência de anticorpos maternos.³⁶ A resposta imune de lactentes prematuros de 6 a 17 meses de idade às vacinas contra a gripe são comparáveis àquelas de lactentes a termo, sem registros de maior incidência de eventos adversos nessa população.³⁷

Vacinas combinadas com o componente pertussis

A coqueluche é doença respiratória aguda causada por *Bordetella pertussis*. Os RN prematuros são especialmente suscetíveis à doença em sua forma mais grave, e nessa faixa etária a letalidade é alta. A vacinação de gestantes reduz significativamente o risco de desenvolvimento da doença em RN e lactentes nos primeiros meses de vida; entretanto, crianças prematuras poderão não estar protegidas em razão de a gestante não ter tido a oportunidade de ser vacinada ou pela baixa transferência de anticorpos em função da ocorrência de parto prematuro.³⁸

A vacinação do prematuro deve ser realizada de acordo com sua idade cronológica, utilizando-se as formulações acelulares, menos reatogênicas, e em associação com os componentes da pólio, difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B.³⁹

Pandemia da COVID-19

A COVID-19 é importante fator de risco para abortamentos e interrupção precoce da gestação, levando a aumento no número de nascimentos de RN prematuros.⁴⁰ A vacinação da mulher em idade fértil e de gestantes é estratégia fundamental para a redução desse risco. As vacinas COVID-19 de plataforma de RNA mensageiro estão licenciadas, em vários países e no Brasil, para uso em lactentes a partir de 6 meses de vida, não havendo contra-indicação para seu uso em prematuros.⁴¹

Conclusão

Apesar de amplamente recomendada, a imunização de rotina de prematuros é frequentemente atrasada, colocando em risco essa população vulnerável a várias doenças, muitas delas preveníveis pela imunização. O fator mais importante que explica o atraso na administração de vacinas de rotina é o desconhecimento sobre a segurança e eficácia das vacinas em prematuros. Todos os esforços devem ser feitos para elaborar orientações universais que definam a imunização do pré-termo, com esclarecimentos sobre seus benefícios. A estratégia de vacinação daqueles que convivem com o prematuro deve ser estimulada, especialmente para coqueluche e influenza, com o intuito de prevenir a transmissão de doenças por seus contatos.⁴²

Financiamento

Nenhum.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Sioriki AA, Gkentzi D, Papadimitriou E, Dimitriou G, Karatza A. Vaccinations in Infants Born Preterm: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16:148-55.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2018. [cited 2022 Nov 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/special-situations.html>.
3. The Immunisation Advisory Centre. Immunisation for the low birth weight and/or preterm infant. [cited 2022 Nov 8]. Available from: http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/Written%20Resources/AdministrationPre_termLowBirthWgtImac20170918V01Final.pdf.
4. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2556-63.
5. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child.* 200;91:929-35.
6. Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, Licari A, Pugni L, Mosca FA, et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:523-45.
7. Steiner L, Diesner SC, Voithl P. Risk of infection in the first year of life in preterm children: An Austrian observational study. *PLoS One.* 2019;14(12):e0224766.
8. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol.* 2006;30:69-72.
9. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996;128:654-9.
10. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, Andrews R, Nissen M, Wood N, McIntyre P. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:339-45.
11. 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.
12. Rückinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis.* 2010;10:12.
13. Vázquez L, Garcia F, Rüttimann 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.
14. Sisson H. Vaccinating Preterm Infants: Why the Delay? *Infant.* 2014;10:84-6.
15. Sisson H, Gardiner E, Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs.* 2017;26:4094-104.
16. Magoon MW, Belardo LJ, 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.
17. 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.
18. Pinquier D, Adde-Michela C, Ploin D, Levêque C, Marret S; le réseau de Périnatalité en Haute Normandie. [Vaccination rate of premature infants at 6 and 24 months of age: a pilot study]. *Arch Pediatr.* 2009;16:1533-9. [French].

19. Tozzi AE, Piga S, Corchia C, Di Lallo D, Carnielli V, Chiandotto V, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project. *Vaccine*. 2014;32:793-9.
20. Bary-Weisberg D, Stein-Zamir C. Vaccination timeliness and completeness among preterm and low birthweight infants: a national cohort study. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:1666-74.
21. Flannery DD, Wade KC. Immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2021;48:393-412.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
23. Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:3902-6.
24. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386:1546-55.
25. Sadeck LS, Ramos JL. [Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine administered within 24 hours after birth]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:113-8. [Portuguese].
26. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27:4182-93.
27. Hartmann K, Liese JG, Kemmling D, Prifert C, Weißbrich B, Thilakarathne P, et al. Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged ≤ 5 Years (INSPIRE Study). *J Infect Dis*. 2022;226:386-95.
28. Viguria N, Navascués A, Juanbeltz R, Echeverría A, Ezpeleta C, Castilla J. Effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus infection in high-risk children. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:1867-72.
29. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837-46.
30. Riise ØR, Laake I, Vestrheim D, Winje BA, Moster D, Storsæter J. Preterm Children Have Higher Risk Than Full-term Children of Invasive Pneumococcal Disease During the First 2 Years of Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:e195-e200.
31. Duan K, Guo J, Lei P. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Indian J Pediatr*. 2017;84:101-10.
32. Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D, Birmingham M, Glass RI. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*. 2009;200:59-515.
33. Roué JM, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E, Poulhazan E, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21:1404-9.
34. Álvarez Aldeán J, Ares Segura S, Díaz González C, Montesdeoca Melián A, García Sánchez R, Boix Alonso H, et al. [Recommendations for vaccination against ROTAVirus in PREMature newborns (ROTAPREM)]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91:205.e1-205.e7. [Spanish].
35. Homaira N, Briggs N, Oei JL, Hilder L, Bajuk B, Snelling T, et al. Impact of influenza on hospitalization rates in children with a range of chronic lung diseases. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:233-9.
36. Fortmann MI, Dirks J, Goedicke-Fritz S, Liese J, Zemlin M, Morbach H, et al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol*. 2022;44:767-84.
37. D'Angio CT, Wyman CP, Misra RS, Halliley JL, Wang H, Hunn JE, et al. Plasma cell and serum antibody responses to influenza vaccine in preterm and full-term infants. *Vaccine*. 2017;35:5163-71.
38. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1977-83.
39. Chiappini E, Petrolini C, Caffarelli C, Calvani M, Cardinale F, Duse M, et al. Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Ital J Pediatr*. 2019;45:145.
40. Karasek D, Baer RJ, McLemore MR, Bell AJ, Blebu BE, Casey JA, et al. The association of COVID-19 infection in pregnancy with preterm birth: A retrospective cohort study in California. *Lancet Reg Health Am*. 2021;2:100027.
41. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Covid Vaccine in the United States. [cited 2022 December 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
42. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:2556-63.