

I N F O R M A T I V O 2 0 0 8

G R I P E
P E D I A T R I A



E ENTÃO, DOUTOR?
Influenza: doença, ação médica
e prevenção

SUMÁRIO

**Princípios da recomendação
de vacinas**
Página 2

Gripe: quadro clínico e diagnóstico
Página 3

Complicações da gripe
Página 4

Prevenção
Página 5

As vacinas
Página 6

Referências Bibliográficas
Página 8

Princípios da recomendação de vacinas

EXPEDIENTE

Informativo Gripe Pediatria é uma publicação da Associação Brasileira de Imunizações (SBIm) e de sua Regional Rio de Janeiro (SBIm-RJ) - www.sbim.org.br

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA Isabella Ballalai

Vice-presidente da Associação Brasileira de Imunizações (SBIm). Membro do Comitê de Saúde Escolar da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (Soperj). Diretora do Instituto Prevenir É Saúde.

COLABORADORES Edimilson Migowski

Professor adjunto doutor, área de Infectologia Pediátrica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Chefe do Serviço de Infectologia Pediátrica do IPPMG e coordenador da Pós-graduação em Infectologia Pediátrica da UFRJ. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações, regional Rio de Janeiro. Diretor-presidente do Instituto Prevenir É Saúde.

Renato Kfour

Primeiro-secretário da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm).

Coordenação editorial

Ricardo Machado
www.rmcomunicacao.com.br

Coordenação de arte

Sílvia Fittipaldi

Revisão

Sonia Cardoso

O Ao se recomendar o uso de vacinas deve-se levar em consideração a faixa etária, a resposta imunológica do indivíduo em cada fase da vida, a possibilidade de interferência de anticorpos maternos frente ao estímulo vacinal, a suscetibilidade à doença, os riscos de complicações de cada grupo e a comprovada eficácia e segurança de uma vacina com relação aos diferentes grupos.

Estes fatores também ajudam a definir as vacinas que serão incluídas no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde (MS). Para esta análise, o Governo considera ainda:

- **O impacto da doença em cada faixa etária** (incidência – número de novos casos/ano; prevalência – total de casos registrados; número de hospitalizações; seqüelas; mortalidade).
- **A efetividade da vacina:** capacidade de reduzir os agravos à saúde, internações e óbitos.
- **O custo-benefício da vacinação:** análise comparativa entre os benefícios da prevenção (efetividade), o investimento (preço da vacina e estrutura envolvida) e o custo gerado pela doença.
- **Os recursos econômicos e financeiros:** custo-efetividade e sustentabilidade financeira.
- **A garantia de suprimento:** produção mundial suficiente e garantida; recursos financeiros e eventual produção nacional.
- **A estrutura:** rede de frio funcional, estoque de vacinas, monitoramento de eventos adversos e vigilância epidemiológica.

Calendários vacinais: entre a ação pública e a privada

O PNI é considerado um dos melhores programas de imunização do mundo, tanto pelo número de vacinas que contempla como pela efetividade resultante das ótimas coberturas alcançadas. Contudo, não oferece todas as vacinas disponíveis, o que é inviável a qualquer programa governamental, seja pelo aspecto econômico ou da produção de imunizantes.

Logo, os calendários vacinais do PNI se diferenciam dos propostos pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), uma vez que as orientações das sociedades médicas visam a proteção de cada indivíduo, e não a de grupos específicos.

Médico: orientação e informação

Com frequência, o médico se depara com a necessidade de recomendar vacinas que ainda não são oferecidas nos postos de saúde, ou que neles estão disponíveis apenas aos grupos de maior mortalidade pela doença. Que conduta adotar? A ética médica orienta que se compartilhe a decisão com o paciente/família. Portanto, é preciso que o médico informe seus pacientes sobre todas as vacinas, seus benefícios, possíveis eventos adversos e sobre os riscos de cada doença.

Com este Informe, a SBIm espera contribuir para esclarecer o pediatra quanto à utilização da vacina contra o vírus da influenza em crianças, auxiliando-o na função de orientar e informar o paciente.

Gripe: quadro clínico e diagnóstico



dreamstime | Millan

Transmissão

O vírus da influenza é transmitido facilmente de uma pessoa para outra, principalmente pela tosse, espirro e mãos contaminadas. Os adultos podem transmiti-lo um dia antes e até seis dias após o início dos sintomas. As crianças também são infectantes antes de adoecer, e transmitem o vírus por até dez dias do início dos sintomas, enquanto os imunodeprimidos podem transmitir o vírus por mais de 20 dias.

Incubação

O período de incubação é curto, de até quatro dias, o que impede a vacinação de bloqueio e, muitas vezes, é motivo para que uma pessoa vacinada (quando já contaminada) atribua a doença à vacina.

Infecção

O vírus da influenza causa infecção respiratória caracterizada pela forma abrupta com que se inicia e por febre geralmente alta. Em lactentes e crianças menores de 5 anos, o quadro pode ser confundido com inúmeras causas de infecções respiratórias, o que dificulta o diagnóstico.

Sintomas comuns

Mialgia, cefaléia, congestão nasal, coriza e prostração. Lactentes e crianças pequenas não costumam apresentar os sintomas clássicos da gripe (como febre e tosse) – podem apresentar

sintomas gastrointestinais, como diarreia e vômitos, o que dificulta ainda mais o diagnóstico clínico. Nos EUA,⁽²⁾ um estudo de base populacional demonstrou que 70% dos menores de 6 meses de idade hospitalizados e com confirmação laboratorial de influenza apresentavam febre alta e tosse. Estes sintomas estavam presentes em 91% das crianças de 6 a 5 anos.

Em outro estudo, Ohmit *et al.*⁽¹²⁾ desenvolveram estudo para determinar o valor preditivo de sinais como febre, e outros sintomas respiratórios, no diagnóstico clínico da gripe. O valor preditivo positivo de febre alta acompanhada de tosse foi de 71% a 83% em crianças entre 5 e 12 anos, e de 64% nas crianças menores de 5 anos.

Diagnóstico

Estes resultados reforçam a dificuldade do diagnóstico clínico, principalmente em crianças, e evidenciam que o diagnóstico de gripe (influenza) deve ser considerado em qualquer paciente que apresente sintomas respiratórios e/ou febre durante a temporada da gripe.⁽²⁾ Portanto, a ausência de sintomas clássicos da gripe não exclui o diagnóstico de infecção pelo vírus da influenza, sobretudo em lactentes e crianças menores de 5 anos.

Diagnosticar a gripe (influenza) tem importância muito mais epidemiológica do que clínica. O conhecimento do impacto da doença em crianças e adolescentes pode contribuir para viabilizar a disponibilização da vacina da gripe, na rede pública brasileira, também para a faixa etária pediátrica, como já acontece em outros países.

◀ O vírus da influenza

São três os tipos de vírus da influenza: A, B e C. Os dois primeiros ocasionam surtos anuais de gripe. As hospitalizações e complicações causadas pelo tipo B são menos freqüentes em comparação com as causadas pelo tipo A. Este último, de acordo com os antígenos de superfície (hemaglutinina e neuraminidase), é classificado em subtipos, como H1N1, H3N2 e H1N2. Tem como característica principal as freqüentes alterações em seu genoma, o que determina as variações antigênicas – tais alterações se dão em menor freqüência com o vírus tipo B e não ocorrem com o tipo C. Existem 16 diferentes subtipos de hemaglutininas e nove subtipos de neuraminidasas. Os tipos que atualmente circulam entre nós são o A (H1N1) e o A (H3N2).

Os vírus da influenza sofrem mutações maiores e menores, a saber:

1. **MENORES (vírus A e B)** – originam novas cepas em mesmo subtipo – ocorre a cada 2 ou 5 anos.
2. **MAIORES (vírus A)** – produzem distintos subtipos H ou N, surgindo um novo vírus o que pode resultar da interação de subtipos animais e humanos e até causar uma pandemia.

Complicações da gripe

A gripe costuma ser autolimitada, com resolução entre três e sete dias. Contudo, o vírus da influenza pode causar pneumonia viral primária e levar à descompensação de doenças de base, como: asma, cardiopatias, diabetes, DPOC, entre outras. Além disso, complicações bacterianas secundárias não são raras, predominantemente entre os menores de 2 anos, os idosos e os doentes crônicos.

Dentre as complicações que afetam as crianças, destaca-se a otite média aguda de origem bacteriana. A pneumonia pneumocócica também pode ocorrer, embora seja mais comum nas pessoas com mais de 65 anos.



dreamstime | Paul Brian

HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS

As hospitalizações e óbitos podem estar diretamente relacionados à infecção pelo vírus da influenza, às complicações bacterianas, ou ainda à descompensação de doenças de base. Estudo conduzido por Schrag *et al.*⁽¹⁵⁾ demonstrou que entre 1.308 crianças hospitalizadas com diagnóstico de infecção pela influenza, confirmado laboratorialmente, 80% tinham menos de 5 anos e 27% menos de 6 meses.

Hoje já se conhece a gravidade da infecção pelo vírus influenza em crianças saudáveis de 0-59 meses. O grupo de 6 a 23 meses de idade, de alto risco para as complicações e internações por gripe, foi o primeiro (depois dos idosos e doentes crônicos) a ser beneficiado com a vacinação, nos EUA – em 2005, o Acip, comitê norte-americano para a prática de imunizações,

Conseqüências severas da gripe em crianças, de acordo com a literatura médica: (2,3, 5, 14,15)

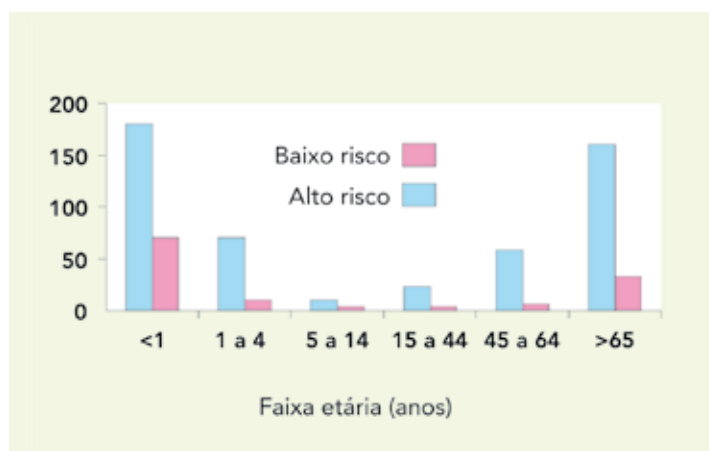
- Convulsões febris – 6% a 20% das crianças hospitalizadas com febre alta;
- Tratamento em UTI – 4% a 11%;
- Ventilação mecânica – 3%;
- Internações – menos de dois dias, na maioria dos casos;
- Encefalopatia, mielite transversa, miosite, miocardite, pericardite e síndrome de Reye – esta, raramente.

estendeu esse benefício às crianças com 24-59 meses. No Brasil, a SBP recomenda a vacinação prioritária dos menores de 2 anos, pois estes apresentam taxas de hospitalização igual ou superior à observada em outros grupos de risco.⁽¹³⁾ A SBIm estende a recomendação a crianças menores de 5 anos e adolescentes.

Hospitalização

Neuzil *et al.*⁽¹¹⁾ demonstraram que as taxas de hospitalização para os casos de infecção pelo vírus da influenza confirmada em laboratório cresce inversamente à faixa etária: sendo de 240-720/100.000 em crianças menores de 6 meses e de cerca de 20/100.000 em crianças com idade entre 2 e 5 anos. Em crianças de alto risco (doenças de base) a taxa de hospitalização é de 250-500/100.000 crianças.

Figura 1
Hospitalização por 10,000 habitantes atribuídas a influenza



Fonte: Neuzil KM et al. - Engl J Med 2000;342:225-31.

Óbitos

Os óbitos são menos comuns em crianças, mas representam uma incidência considerável face a prevenção por meio de vacina. Estima-se uma taxa de mortalidade de 0,4/100.000 crianças menores de 5 anos, comparada a 98,3/100.000 adultos maiores de 65 anos.⁽¹⁶⁾

Bhat N *et al.*⁽¹⁾ mostraram que dos 153 óbitos pediátricos por causa laboratorialmente confirmada como influenza, em 2003-04, 96 (63%) ocorreram em menores de 5 anos e 61 (40%) em lactentes – destes, 67% não apresentavam doença de base, o que reforça a necessidade de vacinar rotineiramente esse grupo etário.

Prevenção

A vacinação é a estratégia de maior impacto na redução da doença, complicações, internações e óbitos por gripe (influenza). Recomendada pela SBIIm e pela SBP, a vacina é segura e eficaz na população pediátrica.

As crianças com doenças de base incluídas nas recomendações dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries) podem ser vacinadas gratuitamente, desde que encaminhadas por seus pediatras.



dreamstime | Galina Barskaya

Indicações dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries)

1. HIV/Aids;
2. Transplantados de órgãos sólidos e medula óssea;
3. Doadores de órgãos sólidos e medula óssea devidamente cadastrados nos programas de doação;
4. Imunodeficiências congênitas;
5. Imunodepressão devido a câncer ou imunossupressão terapêutica;
6. Contatantes domiciliares de imunodeprimidos;
7. Profissionais de saúde;
8. Cardiopatias crônicas;
9. Pneumopatias crônicas;
10. Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
11. *Diabetes mellitus*;
12. Fibrose cística;
13. Trissomias;
14. Implante de cóclea;
15. Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
16. Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico;
17. Nefropatia crônica / síndrome nefrótica;
18. Asma.
19. Hepatopatias crônicas.

As vacinas

1. Vacinas inativadas compostas por vírus inteiros:

mais reatogênicas em crianças, não são indicadas nessa faixa etária.

2. Vacinas inativadas fracionadas ou *split*:

fragmentadas ou subunitárias, apresentam bom perfil de segurança, sendo a primeira mais imunogênica. Ambas podem ser aplicadas em menores de 12 anos.

3. Vacinas inativadas virossomais:

os antígenos de superfície do vírus influenza (HA e NA) são incorporados a partículas virossomais que têm a função de agente adjuvante. Somente licenciadas para uso em adultos.

4. Vacinas

atenuadas:

recentemente licenciadas nos EUA, são aplicadas por via nasal e têm se revelado seguras, imunogênicas e eficazes, porém são contra-indicadas em crianças menores de 5 anos, idosos e pacientes com imunossupressão. Podem induzir resposta imune humoral sistêmica e de mucosa, além de resposta imune celular, bem como induzir proteção cruzada contra outras cepas do vírus influenza.

Existem dois tipos principais de vacinas antiinfluenza: inativadas (injetáveis) e atenuadas (nasais). (Veja o Quadro 1.). No Brasil, dispomos apenas das vacinas inativadas. (Veja o Quadro 2.)

Composição

A tendência dos vírus da influenza de experimentar alterações antigênicas freqüentes leva à vigilância obrigatória e constante da situação mundial da gripe, o que acarreta a necessidade de ajustes anuais na composição dessas vacinas. O monitoramento, o mapeamento e a indicação de cepas são a pedra fundamental do Programa Mundial da Organização Mundial da Saúde (OMS) contra a Gripe, em vigor desde 1947.

As vacinas antiinfluenza são trivalentes, compostas por dois tipos de influenza A e um B. A partir da vigilância e análise dos vírus circulantes nos últimos 12 meses, a OMS recomenda as cepas que devem entrar na composição da vacina para cada hemisfério (inverno 2007/08 no hemisfério Norte e 2008 no hemisfério Sul).

Composição da vacina para o inverno brasileiro de 2008

- A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus;
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus;
- B/Florida/4/2006-like virus.

Imunogenicidade e eficácia em crianças

Fatores como idade e imunocompetência influenciam diretamente na resposta imune à vacina. As vacinas inativadas contra a gripe são eficazes em crianças com mais de 6 meses de idade. Entre 6 meses e 8 anos de idade, na primovacinação, são necessárias duas doses para que se alcance o nível desejado de anticorpos protetores: a eficácia da vacinação em crianças contra o H1N1 e H3N2 é de 67% e 92%, respectivamente, com uma única dose na primovacinação. Aumenta para 93% e 97%, respectivamente, com a segunda dose aplicada um mês após a primeira.^(9,10)

Englund *et al.*⁽⁶⁾ estudaram a imunogenicidade da vacina inativada contra influenza em crianças de 6 a 23 meses (esquema de duas doses com intervalo de um mês): as taxas de soroconversão foram de 58% a 88%.

Eventos adversos

Os estudos de segurança das vacinas inativadas contra a gripe em crianças demonstram a segurança das mesmas na população pediátrica. McMahon *et al.*⁽⁸⁾ realizaram revisão, de 1990 a 2003 – incluído o período no qual a vacina passou a ser usada rotineiramente nos EUA para crianças menores de 2 anos, através do sistema de vigilância de eventos adversos à vacina do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) / Vaccine Adverse Event Report System (Vaers) e encontraram os seguintes resultados:

- 166 eventos, sendo 62 (37%) com a vacinação isolada de influenza e 104 (63%) após aplicação de outras vacinas.
- a febre (59%) foi o evento mais freqüente, seguido de *rash* (42%), convulsão (28%) e reação local (28%).
- no período de 2002-2003, cerca de 424.667 a 513.403 crianças menores de 2 anos foram vacinadas nos EUA: ocorreram 61 relatos de evento adverso, com taxa de ocorrência entre 0,014% a 0,012%. Destes, apenas 18 foram associados à vacina isolada contra influenza, reduzindo de forma significativa essa ocorrência para cerca de 3:100.000 doses aplicadas.

Contra-indicações e precauções

- história de anafilaxia por ovo de galinha (choque anafilático);
- história de síndrome de Guillain Barré (avaliar o custo-benefício);
- crianças menores de 6 meses de idade;
- Pessoas com febre (devem adiar a vacinação).

Melhor época para a vacinação no Brasil

Fevereiro a maio é o período mais indicado para a vacinação. A vacinação antes da “estação da gripe” contribui para reduzir a

Quadro 1 – Vacinas contra a influenza

Vacina	Tipo de vírus	Composição	Indicações	Esquemas/Via	Doses
Vírus inteiros	Inativado	Vírus inteiros inativados	Acima de 12 anos	1 dose IM	0,5 mL
Fragmentado (<i>split</i>)	Inativado	Vírus fragmentados (HA, NA e cápsula)	A partir de 6 meses	1 ou 2 doses* IM	0,25 mL (6 a 36 m) 0,5 mL (> 3 anos)
Subunitária	Inativado	HA e NA isoladas	A partir de 6 meses	1 ou 2 doses	–
Virossomal	Inativado	HA e NA adsorvidos à partícula virossomal	A partir de 6 meses	1 dose IM	0,25 mL (6 a 36 m) 0,5 mL (> 3 anos)
Adaptada ao frio	Atenuado	Vírus inteiros atenuados e adaptados ao frio	5 a 49 anos saudáveis	1 ou 2 doses nasal	0,5 mL

Fonte: Otávio A. L. et al - J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S83-90.

HA = hemaglutinina; IM = intramuscular; NA = neuraminidase.

* 6 meses a 9 anos: duas doses quando do primeiro ano de imunização.

Quadro 2 – Vacinas contra influenza disponíveis no Brasil

Vacina	Tipo de vírus	Composição	Apresentações	Laboratório
Vaxigrip®	Inativado	Vírus fragmentado (HA, NA e cápsula)	Frascos multidose Monodose em seringa, adulto (0,5 mL) e pediátrico (0,25 mL)	Sanofi Pasteur
Fluarix®	Inativado	Vírus fragmentado (HA, NA e cápsula)	Frasco-ampola 0,5 mL	Glaxo SmithKline
Vacina de vírus inativado contra gripe	Inativado	Vírus fragmentado (HA, NA e cápsula)	Frasco-ampola 0,5 mL	CSL
Inflexal®	Inativado	Vírus fragmentado (HA, NA e cápsula)	Frasco-ampola 0,5 mL	Berna
Influvac®	Inativado	Subunidades	Frasco-ampola 0,5ml uso adulto	Solvay

Adaptado de Otávio A. L. et al - J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S83-90.

HA = hemaglutinina; NA = neuraminidase.

circulação do vírus. Vale lembrar, também, que são necessários de dez a 15 dias para que haja a resposta imunológica. Assim, quem deixa para se vacinar quando todos à sua volta já estão gripados, corre o risco de não ter tempo de se proteger adequadamente, o que também pode comprometer a eficiência e a credibilidade da vacina.

Esquema de doses

- Crianças entre 6 meses e 9 anos de idade não vacinadas previamente: duas doses com intervalo de um mês na primovacinação.
- Crianças que já receberam duas doses da vacina: apenas uma dose nos anos subsequentes.
- Crianças maiores de 9 anos, adultos e idosos: dose única anual.

- Até os 3 anos de idade utiliza-se a formulação pediátrica (0,25 ml), e acima dessa idade a dose adulta (0,5 ml).

RECOMENDAÇÕES DA SBIM PARA A VACINAÇÃO

- crianças menores de 2 anos são de maior risco para hospitalizações pela influenza;
- crianças entre 24 e 59 meses de idade têm um risco adicional para apresentar quadros que necessitam de atendimento em setor de emergência relacionado à infecção pela influenza e suas complicações bacterianas;
- crianças transmitem o vírus da influenza um dia antes e durante dez dias, ou mais, após o início dos sintomas da gripe, desempenhando importante papel na cadeia de transmissão do vírus.

A SBIm orienta que toda criança maior de 6 meses de idade seja vacinada contra a gripe, com atenção especial às menores de 59 meses, às de qualquer idade portadoras de doenças de base (inclusive asma) e às contactantes de pessoas de alto risco para as complicações da gripe.

Estudos de eficácia divergem nos resultados de acordo com seus objetivos primários.⁽¹³⁾

- **Eficácia protetora:** Hurwitz et al.⁽⁷⁾. A eficácia protetora em crianças de 2 a 5 anos que freqüentavam creche foi de 45% para o vírus B e 31% para o vírus A.
- **Prevenção de doença febril aguda:** estudada por Colombo et al.⁽⁴⁾ em 344 crianças saudáveis de 1 a 6 anos de idade. O grupo vacinado apresentou uma redução de 67% dos episódios de doença febril aguda, quando comparado ao grupo controle – 12,4% versus 37,7%, respectivamente.
- **Proteção contra infecção por vírus influenza confirmada por cultura:** Neuzil et al.⁽¹⁰⁾ estudaram a eficácia da vacina inativada contra influenza em crianças saudáveis menores de 16 anos: a eficácia foi de 77% e 91% contra o vírus influenza A/H3N2 e A/H1N1, respectivamente.
- **Proteção contra OMA:⁽²⁾** Hoberman et al., em estudo conduzido em crianças de 6 a 24 meses que freqüentaram creche durante duas estações de influenza, não observaram diferença entre o grupo vacinado e o placebo quanto à incidência de OMA, porém, foi observada proteção de até 66% contra a infecção por influenza confirmada por cultura. Já Heikkinen et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram crianças de 1 a 3 anos e observaram redução de 36% dos episódios de OMA (34% vacinados versus 53% não vacinados). Clements et al.⁽¹⁸⁾ em estudo retrospectivo com 186 crianças de 6 a 30 meses, relataram redução de 32% dos episódios de OMA.
- **Redução de exacerbações de asma:** Sugaya et al.⁽²⁾ relataram proteção de 67% e 44% contra influenza A e B, respectivamente, em indivíduos asmáticos.
- **Atendimentos médicos para episódios de infecções respiratórias agudas:⁽²⁾** Gaglani et al.⁽¹⁹⁾ observaram redução de 18% a 20% em crianças vacinadas com a vacina atenuada contra a influenza.
- **Controle da epidemia de influenza:** No Japão, o programa nacional de vacinação contra influenza das crianças em idade escolar foi associado à redução da mortalidade por influenza em idosos. A vacinação universal contra influenza é atualmente tema de debate como a alternativa mais efetiva para a prevenção dessa doença.

Referências bibliográficas

1. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559-67.
2. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on immunization Practices. Prevention and control of influenza. *MMWR*. 2007;56(RR06):1-54.
3. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:E63.
4. Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49:157-62.
5. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:218-21.
6. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatrics*. 2005;115:1039-47.
7. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo ST, Giesick JS, et al. Studies of the 1996-1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis*. 2000;182:1218-21.
8. McMahon AW, Iskander J, Haber P, Chang S, Woo EJ, Miles B, et al. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of reports from the vaccine adverse event reporting system, 1990-2003. *Pediatrics*. 2005;115:453-60.
9. Neuzil KM, Edwards KM. Influenza vaccines in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13:174-81.
10. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5--8-year-old children. *J Infect Dis* 2006;194:1032-9.
11. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
12. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2006;43:564-8.
13. Otávio A. L. Cintra1, Luis C. Rey2. Segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina contra o vírus influenza em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S83-90.
14. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299-305.
15. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children, 2003--2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395-400.
16. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
17. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*. 1991;145:445-8.
18. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1113-7.
19. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, et al. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:65-73.

APOIO

sanofi pasteur
 A divisão vacinas do Grupo sanofi-aventis