

## Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children

*Segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina contra o vírus influenza em crianças*

Otávio A. L. Cintra<sup>1</sup>, Luis C. Rey<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Revisar a imunogenicidade, segurança e eficácia das vacinas trivalentes inativadas e atenuadas contra o vírus influenza em crianças.

**Fontes dos dados:** Pesquisa na literatura médica nas bases MEDLINE, LILACS e Biblioteca Cochrane. Artigos de revisão, ensaios clínicos e epidemiológicos foram selecionados para análise no período de 1990 a 2006.

**Síntese dos dados:** A influenza é uma doença infecciosa universal e sazonal que incide em todos os grupos etários e apresenta epidemias anuais caracterizadas por excesso de morbidade e mortalidade. Os idosos e pessoas com comorbidades são grupos de alto risco para influenza grave. Recentemente, foi comprovado que os lactentes saudáveis apresentam morbidade semelhante aos outros grupos de risco, e, portanto, têm indicação para a vacinação contra influenza, que se constitui na ação mais efetiva para a prevenção da infecção por vírus influenza. A segurança das vacinas contra influenza em crianças parece ser adequada, com reações adversas mais observadas do tipo local ou febre. A imunogenicidade em crianças varia de 30 a 90%, sendo diretamente proporcional à idade. A eficácia depende do objetivo primário, podendo ser semelhante ao placebo ou chegar até 91% de eficácia contra infecção comprovada por influenza A. As crianças em idade escolar exercem importante papel na disseminação do vírus influenza, e estudos populacionais mostram imunidade de rebanho.

**Conclusões:** As vacinas trivalentes contra influenza, inativadas ou atenuadas, são pouco reatogênicas e apresentam imunogenicidade e eficácia variáveis em crianças. A vacinação é efetiva para prevenção de infecção por vírus influenza e para redução de morbidade. Estudos mais potentes de eficácia e segurança em lactentes ainda são desejáveis.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S83-90: Influenza, vacina, crianças.*

### Introdução

As epidemias de vírus influenza, agente etiológico da gripe, ocorrem anualmente e estão associadas a excesso de hospitalizações e mortalidade, especialmente em idosos e nos portadores de comorbidades, tais como doenças cardi-

### Abstract

**Objectives:** To review the immunogenicity, safety and efficacy of inactivated and attenuated trivalent influenza vaccines in children.

**Sources of data:** Database search of the medical literature indexed on MEDLINE, LILACS and in the Cochrane Library. Review articles, clinical trials and epidemiological studies published from 1990 to 2006 were selected for analysis.

**Summary of the findings:** Influenza is an infectious disease that is both universal and seasonal, with incidence in all age groups and annual epidemics characterized by excessive morbidity and mortality. The elderly and people with comorbidity are high risk groups for severe influenza. It has recently been proven that healthy infants suffer similar morbidity to other risk groups, and therefore vaccination against influenza is indicated for them too, as being the most effective means of preventing infection by the influenza virus. The safety of influenza vaccines in children appears adequate, with the most often observed adverse effects being local reactions or fever. Immunogenicity in children varies from 30 to 90%, being directly proportional to age. Efficacy depends on the primary objective and can range from levels comparable with placebo to up to 91% efficacy against confirmed influenza A infection. Schoolchildren play an important role in the dissemination of the influenza virus, and population studies have demonstrated herd immunity.

**Conclusions:** Trivalent influenza vaccines, whether inactivated or attenuated, have low reactogenicity and offer variable immunogenicity and efficacy in children. Vaccination is effective for prevention of infections by the influenza virus and for reducing morbidity. More powerful studies of efficacy and safety in infants are still required.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S83-90: Influenza, vaccine, children.*

opulmonares, metabólicas e imunodeficiências<sup>1</sup>. A prevenção da infecção por vírus influenza através da vacinação é recomendada anualmente para todas essas populações e seus contactantes, bem como todas as pessoas que não desejam contrair a gripe<sup>2</sup>.

Recentemente, o Comitê para a Prática de Imunizações (ACIP) dos EUA<sup>2</sup> e a Academia Americana de Pediatria<sup>3,4</sup> recomendaram a vacinação rotineira contra influenza para crianças de 6 a 23 meses de idade, considerando esse grupo etário como de alto risco para maior gravidade da infecção por vírus influenza. Tal recomendação teve como base levantamentos epidemiológicos, demonstrando que as crianças nessa faixa etária apresentam taxas de hospitalização igual ou superior ao observa-

1. Infectologista pediátrico, Doutor em pediatria, Médico assistente, Departamento de Pediatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP. Docente, Faculdade de Medicina Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP.
2. Pediatra infectologista, Doutor, Unidade de Pesquisas Clínicas, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará (UFCE), Fortaleza, CE. Mestre, Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE.

**Como citar este artigo:** Cintra OA, Rey LC. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S83-90.

do em outros grupos de risco<sup>5,6</sup>. Além disso, o uso da vacina inativada contra influenza em crianças nessa faixa etária tem se mostrado seguro e com eficácia aceitável, reforçando a recomendação<sup>7,8</sup>. No XIV Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, realizado em Foz de Iguaçu (PR) em abril de 2005, o Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), em seu calendário vacinal, também recomendou a inclusão da vacina contra influenza em crianças de 6 a 23 meses. Diante desse fato e outros dados epidemiológicos importantes quanto ao papel das crianças na transmissão, morbidade e mortalidade das epidemias por influenza, considera-se oportuna a discussão desse tema.

O objetivo da presente revisão foi, através da literatura médica e dos dados epidemiológicos do Brasil, caracterizar brevemente o impacto da gripe e os benefícios, imunogenicidade, segurança e eficácia da vacinação contra o vírus influenza em crianças saudáveis, especialmente na faixa etária de 6 a 23 meses de idade.

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Cochrane, além de consultas a especialistas da área sobre os seguintes temas: influenza, vacina contra influenza, lactentes, eficácia vacinal e eventos adversos. Foram selecionados os estudos mais relevantes envolvendo ensaios clínicos aleatórios, duplo-cegos e controlados, além de estudos epidemiológicos de incidência com base populacional, nacionais e internacionais.

### **Biologia e epidemiologia do vírus influenza**

O vírus influenza é um ortomixovírus com envelope e genoma de RNA segmentado de fita simples. Apresenta duas glicoproteínas de superfície com importante papel na sua antigenicidade e patogenia, denominadas hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA)<sup>9</sup>. Os vírus influenza apresentam três subtipos, denominados A, B e C, sendo que o primeiro está associado com a maior variabilidade antigênica na HA e NA<sup>9</sup>. Três HA (H1, H2 e H3) e duas NA (N1 e N2) estão associadas a infecções em seres humanos<sup>9</sup>; no entanto, outras variantes, como H5N1, tipicamente de outras espécies animais, têm causado infecções em humanos que têm contato com aves<sup>10,11</sup>.

Os vírus influenza apresentam epidemias anuais associadas à morbidade e mortalidade significativas com grande impacto para a saúde coletiva, com cerca de 20 mil óbitos/ano e 140 mil hospitalizações/ano em média nos EUA<sup>12,13</sup>. As populações de alto risco apresentam maior gravidade da infecção por vírus influenza com base no excesso de pneumonias, mortalidade e das taxas de hospitalização, especialmente em idosos, nos portadores de doenças cardiopulmonares e naqueles com imunodeficiências<sup>12,13</sup>.

Nos países de clima temperado e no Sul e Sudeste do Brasil, as epidemias de vírus influenza ocorrem tipicamente nos meses de inverno<sup>14,15</sup>. Porém, nos locais com climas tropicais, podem acontecer em qualquer época do ano e, às vezes, mais que uma vez por ano, podendo estar associadas às estações chuvosas<sup>16</sup>. A circulação dos vírus influenza é mundial, e suas epidemias anuais e pandemias estão

associadas à imunidade populacional ao subtipo circulante, sendo as epidemias associadas a pequenas variações no mesmo subtipo (*antigenic drift*) e as pandemias a grande variação antigênica (*antigenic shift*)<sup>1</sup>.

### **Impacto do vírus influenza em crianças**

Glezen et al.<sup>17</sup> relataram a evolução típica de uma epidemia de influenza, com duração média de 6 a 8 semanas, início nas crianças em idade escolar e posteriormente acometendo os adultos economicamente ativos. Ficou evidente o papel de crianças na disseminação desse vírus, relatado também em outros estudos epidemiológicos mais recentes<sup>18-21</sup>.

As crianças não apenas disseminam o vírus influenza como também podem apresentar morbidade significativa associada à sua infecção, com manifestações clínicas menos típicas e por vezes mais severas<sup>22</sup>. Quadros clínicos por vírus influenza têm sido relatados em crianças<sup>23,24</sup>. Nos EUA, 121 óbitos foram associados à infecção por influenza em pacientes menores de 18 anos, visto que apenas 26% destes tinham fatores de risco para maior gravidade<sup>25,26</sup>.

A maior frequência de hospitalizações de crianças menores de 5 anos de idade durante as epidemias de influenza é um fato conhecido há vários anos<sup>27,28</sup>. No entanto, como o vírus respiratório sincicial (VRS) é um dos principais agentes associados a hospitalizações em crianças menores de 1 ano de idade com infecção do trato respiratório inferior, além de apresentar sazonalidade semelhante ao vírus influenza, a real importância do vírus influenza foi inicialmente pouco valorizada nessa faixa etária<sup>28,29</sup>. Posteriormente, Neuzil et al.<sup>5</sup> e Izurieta et al.<sup>6</sup> demonstraram que o vírus influenza também está associado a hospitalizações e morbidade de forma tão significativa quanto o VRS. Esses autores conseguiram caracterizar diferentes períodos de predomínio de cada um desses agentes e as taxas de hospitalizações associadas a cada um deles. Desde então, outros estudos confirmaram os achados desses autores, demonstrando o verdadeiro impacto da infecção por vírus influenza em crianças, associado à maior gravidade, aumento de número de consultas médicas, uso de antibióticos, falta dos pais ao trabalho e repercussões pelo aparecimento de casos secundários<sup>19-21,30</sup>.

As infecções respiratórias agudas são a principal causa de mortalidade em crianças menores de 5 anos nos países em desenvolvimento<sup>31</sup>. Apesar de a etiologia bacteriana ser considerada a mais associada à mortalidade, os vírus apresentam frequência muito significativa e estão associados com infecções secundárias<sup>16,32</sup>. Kim et al.<sup>33</sup> demonstraram associação das epidemias de influenza e o aumento do número de isolamentos de pneumococo em infecções invasivas, fato este confirmado experimentalmente por Peltola et al.<sup>34</sup> e por O'Brien et al.<sup>35</sup> em estudo caso controle de casos de pneumonia pneumocócica. A eficácia experimental da vacinação e do tratamento do vírus influenza com antivirais na prevenção da mortalidade em camundongos por infecção pneumocócica invasiva também foi recentemente comprovada<sup>36,37</sup>.

### Impacto do vírus influenza em crianças no Brasil

A epidemiologia do vírus influenza é atualmente bem conhecida no Brasil, e sua sazonalidade está bem caracterizada, ocorrendo nos meses de inverno nas regiões Sul e Sudeste<sup>1</sup>. O Brasil dispõe de centros de referência para o diagnóstico e caracterização do vírus influenza e participa ativamente da rede de vigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS) para esse vírus, contribuindo com seus dados para a decisão da composição anual da vacina contra influenza para o Hemisfério Sul<sup>1</sup>. A morbidade da infecção por vírus influenza em crianças no Brasil não tem sido sistematicamente analisada. Entretanto, há vários estudos publicados nos quais esse agente aparece como causa de infecções respiratórias agudas e de hospitalização<sup>15,38-46</sup>.

Na região de Ribeirão Preto (SP), observou-se aumento do número de hospitalizações por pneumonia e bronquiolite em crianças menores de 5 anos de idade nos meses que correspondem à maior incidência do VRS e do vírus influenza<sup>15,38</sup>. Em surto de vírus influenza no ano de 2004, esse vírus foi detectado em 13% das crianças menores de 1 ano hospitalizadas por bronquiolite ou pneumonia<sup>39</sup>, além de ocorrência concomitante de pneumonias pneumocócicas graves<sup>40</sup>. Paiva et al. estudaram um surto de influenza em Iporanga (SP) e observaram 84,3% dos casos em crianças e adolescentes até 19 anos de idade<sup>14</sup>. Moura et al.<sup>41</sup> detectaram o vírus influenza em 22,3% de crianças menores de 5 anos atendidas em pronto-socorro e/ou enfermaria na cidade de Salvador (BA). Na mesma cidade, o seguimento longitudinal de crianças atendidas em creche que apresentavam sintomas respiratórios detectou o vírus influenza em 7% dos casos<sup>42</sup>. No Rio de Janeiro (RJ), Suttmoller et al.<sup>43</sup> e Nascimento et al.<sup>44</sup> detectaram o vírus influenza em

10 e 6,7%, respectivamente, das crianças menores de 5 anos com infecção respiratória aguda (IRA). Em Porto Alegre (RS), Stralioto et al.<sup>45</sup> detectaram esse vírus em 1,7% das crianças de 0 a 5 anos com IRA atendidas em pronto-socorro. Arruda et al.<sup>46</sup>, em estudo longitudinal de crianças com sintomas respiratórios na cidade de Fortaleza (CE), detectaram o vírus influenza em 5,7% dos pacientes com IVAS.

Mesmo sem ter a magnitude dos dados epidemiológicos norte-americanos, podemos constatar no Brasil que o vírus influenza é importante agente causal de IRA nas crianças menores de 5 anos de idade, associado a aumento das hospitalizações por infecções respiratórias baixas com significativa morbidade.

### Vacinas contra influenza

As vacinas contra o vírus influenza são apresentadas na Tabela 1 com as principais características de cada vacina, suas indicações e esquema de doses. As vacinas disponíveis no Brasil são apresentadas na Tabela 2.

As vacinas inativadas são a principal medida para a prevenção da infecção por influenza, pela vasta experiência com sua utilização em todo o mundo<sup>1</sup>. As vacinas compostas por vírus inteiros apresentam boa imunogenicidade, porém com maior reatogenicidade, especialmente a ocorrência de febre em crianças e, portanto, não são indicadas nessa faixa etária<sup>1</sup>. As vacinas fracionadas ou *split*, seja a vacina fragmentada ou a subunitária, apresentam bom perfil de segurança, sendo a primeira mais imunogênica que a segunda, e ambas podendo ser utilizadas em crianças menores de 12 anos<sup>8</sup>.

**Tabela 1** - Vacinas contra 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 fragmentado (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

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

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

**Tabela 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 Smith-Kline
Vacina de vírus inativado contra gripe	Inativado	Vírus fragmentado (HA, NA e cápsula)	Frasco-ampola 0,5 mL	CSL
Inflexal®	Inativado	HA e NA adsorvidos à partícula virossomal	Frasco-ampola de 0,5 mL	Berna

HA = hemaglutinina; NA = neuraminidase.

As vacinas virossomais são vacinas inativadas nas quais os antígenos de superfície do vírus influenza, HA e NA são incorporados a partículas virossomais que têm a função de agente adjuvante<sup>47</sup>. Esse tipo de vacina apresenta imunogenicidade e segurança semelhante às demais vacinas<sup>47,48</sup>. Uma formulação nasal foi utilizada em estudo clínico em crianças e posteriormente abandonada, em razão da associação com paralisia facial<sup>48,49</sup>.

Recentemente, foi licenciada nos EUA uma vacina trivalente de vírus vivos atenuados adaptados ao frio (LAIVT)<sup>50</sup>. Uma vacina atenuada já havia sido utilizada na extinta URSS e vinha sendo estudada nos EUA desde a década de 1960, sendo retomada agora com aplicação intranasal<sup>51,52</sup>. A vacina atualmente licenciada nos EUA deve ser mantida congelada a -15 °C e foi liberada para o uso em crianças e adultos saudáveis na faixa etária de 5 a 49 anos de idade<sup>50</sup>. A vacina atenuada contra influenza tem se revelado segura, imunogênica e eficaz, porém ainda há dúvidas quanto à sua segurança em crianças pequenas, idosos e pacientes com imunossupressão, apesar de já ter sido testada em ensaios clínicos nesses pacientes<sup>53-55</sup>. Essa vacina pode induzir resposta imune humoral sistêmica e de mucosa, além de resposta imune celular, podendo induzir proteção cruzada contra outras cepas de vírus influenza<sup>56</sup>. Uma formulação líquida que não necessita de congelamento encontra-se em ensaio clínico de fase 3<sup>57</sup>.

As vacinas contra o vírus influenza são alteradas anualmente, com base nas recomendações da OMS<sup>1,58</sup>. Para tal, desde 1947, a OMS coordena centros de vigilância epidemiológica da gripe em várias partes do mundo, envolvendo atualmente cerca de 110 laboratórios em 80 países, os quais sistematicamente coletam amostras de secreções respiratórias dos pacientes com quadro clínico de gripe ou "gripe-like". Isolados de vírus influenza são enviados para centros de referência mundial de influenza, que são responsáveis

pela identificação completa do vírus influenza, com sua caracterização antigênica detalhada. Ao final do mês de fevereiro de cada ano, um grupo de especialistas da OMS reúne-se para avaliar os dados epidemiológicos coletados no ano anterior e recomendar as cepas de vírus influenza que terão maior chance de causar epidemias no ano subsequente e que deverão compor a vacina a ser utilizada no inverno daquele ano em países do Hemisfério Norte. O mesmo procedimento é realizado no final de setembro em Melbourne, Austrália para definir a composição da vacina para o Hemisfério Sul.

Novas abordagens para a produção de vacinas contra influenza estão sendo estudadas<sup>59</sup>. Vacinas produzidas em culturas de células, vacinas com material genético do vírus influenza, aumento da potência das vacinas atuais com a utilização de novos adjuvantes e novas formas de administração das vacinas inativadas são exemplos de desenvolvimento de novas vacinas contra influenza. As vacinas derivadas de cultura de células dispensariam o uso de ovos embrionados, fato que poderia incrementar a produção de vacinas contra o vírus influenza<sup>58-60</sup>.

### Segurança das vacinas contra influenza em crianças

A segurança das vacinas contra influenza trivalentes inativada e atenuada foi avaliada em estudos clínicos e em revisões de sistemas de informações de eventos adversos relacionados a vacinas.

Neuzil et al.<sup>7</sup> revisaram as reações adversas em um centro de pesquisa clínica nos EUA em um período de 5 anos (1985-90) em 277 crianças de 1 a 16 anos de idade que receberam 635 doses de vacina. Não foram observadas reações graves, e as reações locais ocorreram em 6 a 14% dos vacinados. Em outro estudo multicêntrico randomizado,

duplo-cego, controlado com placebo em 2.032 pacientes com asma, sendo 712 com idade de 3 a 18 anos, não foram observadas exacerbações de asma nos vacinados até 2 semanas após a vacinação<sup>61</sup>.

A síndrome de Guillian-Barré não tem sido associada à vacina inativada em crianças; no entanto, os estudos com número relativamente pequeno de pacientes comprometem seu poder para detectar eventos extremamente raros<sup>7</sup>. Ruben<sup>8</sup> revisou todos os artigos publicados sobre a vacina inativada contra influenza até 2004, e a reatogenicidade varia de forma significativa entre as vacinas de vírus inteiros e as fracionadas, sendo estas menos reatogênicas. A maior parte das reações são locais ou ocorrência de febre e variam significativamente entre os estudos.

Smith et al.<sup>62</sup>, em revisão publicada através da Biblioteca Cochrane, reforçam a ocorrência de reações locais e febre como sendo os principais eventos adversos após vacinação contra influenza, seja com a vacina inativada ou atenuada. Esses autores ressaltam a pequena experiência em estudos clínicos com a vacina inativada em crianças menores de 2 anos, porém a experiência clínica é relevante.

Recentemente, McMahon et al.<sup>63</sup> realizaram revisão de 14 anos, 12 anos (1990 a 2002) antes e 2 anos (2002-2003) após a recomendação da vacinação de crianças menores de 24 meses, através do sistema de vigilância de eventos adversos à vacina do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – *Vaccine Adverse Event Report System* (VAERS) – buscando os relatos de reações adversas após a vacina inativada contra influenza em crianças menores de 2 anos. Foram encontrados relatos de 166 eventos, sendo 62 (37%) com a vacinação isolada de influenza e 104 (63%) após aplicação de influenza e outras vacinas. Febre (59%) foi o evento mais freqüente, seguido de *rash* (42%), convulsão (28%) e reação local (28%). Estima-se que, no período de 2002-2003, cerca de 424.667 a 513.403 crianças foram vacinadas, e 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. Esses dados são corroborados por informações obtidas junto à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, onde o relato de evento adverso após a vacinação contra influenza em crianças também foi pouco representativo (Sato HK, comunicação pessoal em reunião do Departamento de Infectologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo, realizada em São Paulo, SP, em 8 de agosto de 2005).

Izurietta et al.<sup>64</sup> revisaram os relatos de eventos adversos pelo sistema de informação do CDC (VAERS) em crianças e adultos que receberam a vacina atenuada contra influenza após seu licenciamento no período de 2003 a 2005. Foram 2,5 milhões de vacinados, com relato de 460 eventos adversos, dentre eles sete relatos de anafilaxia, dois de síndrome de Guillian-Barré, um de paralisia facial e oito de exacerbação de asma. Em 16% dos relatos de eventos adversos, a vacina foi utilizada em pacientes para os quais não estava previamente indicada, ou seja, indivíduos saudáveis de 5 a 49 anos de idade. Esses dados

corroboram as observações prévias em estudos clínicos que caracterizaram a vacina atenuada contra influenza como segura<sup>52,55</sup>. Em ensaio clínico de Piedra et al.<sup>53</sup>, a vacina atenuada mostrou perfil de segurança satisfatório, inclusive em menores de 5 anos de idade.

### **Imunogenicidade**

A imunogenicidade da vacina inativada contra influenza tem relação diretamente proporcional à idade<sup>7</sup>. Em crianças menores de 6 anos de idade, aproximadamente 40 a 80% apresentam soroconversão após uma dose de vacina, enquanto que, nas crianças maiores de 6 anos, a taxa de soroconversão eleva-se para 70 a 100%<sup>65,66</sup>. Mais de 50% das crianças menores de 3 anos e cerca de 30% das crianças até 9 anos de idade são soronegativas para vírus influenza<sup>67</sup>. Tal fato motiva a recomendação de duas doses de vacina na faixa etária de 6 meses a 9 anos de idade, quando for o primeiro ano de administração da vacina, sendo necessária apenas uma dose da vacina nos anos subsequentes<sup>68</sup>.

Recentemente, Englund et al.<sup>69</sup> estudaram a imunogenicidade da vacina inativada contra influenza em crianças de 6 a 23 meses. Esses autores avaliaram a imunogenicidade utilizando o esquema clássico de duas doses de vacina com intervalo de 1 mês e outro com intervalo de 6 meses entre as doses, utilizando vacinas com a mesma composição antigênica. No total, as taxas de soroconversão foram de 58 a 88%, variando para cada um dos três antígenos, e não se observou diferença entre os dois esquemas de vacinação. Esse resultado reforça a idéia de que a pior resposta à vacina contra influenza em crianças está associada à necessidade de contato prévio com o antígeno e poderá favorecer a imunização de crianças pequenas utilizando doses remanescentes de anos anteriores e depois utilizando apenas uma dose na época da vacinação anual.

A vacina atenuada contra influenza apresenta taxas de soroconversão de 61 a 96% mensurada pela elevação de título de inibição da hemaglutinação em quatro vezes ou mais<sup>52</sup>. Em outro estudo, as taxas de soroconversão foram de 90, 50 e 16%, variando conforme o subtipo do vírus influenza<sup>70</sup>. Na verdade, não há um marcador exclusivo para mensurar a soroconversão, uma vez que essa vacina também induz imunidade de mucosa e imunidade celular<sup>50</sup>.

### **Eficácia da vacina influenza em crianças**

Os resultados de eficácia dos estudos clínicos com a vacina inativada contra influenza são bem diferentes, variando o resultado conforme o objetivo primário do estudo<sup>8</sup>. De um modo geral, a eficácia contra infecção comprovada por vírus influenza varia de 31 a 91% e não é uniforme entre os diferentes subtipos. A eficácia protetora para otite média aguda (OMA) é mais variável, sendo relatada como ausente, por alguns autores, até 36% por outros.

Hurwitz et al.<sup>71</sup> estudaram a vacina inativada contra influenza em 150 crianças de 2 a 5 anos que freqüentavam creche. A eficácia protetora contra infecção por

influenza, comprovada por sorologia, foi de 45% para o vírus influenza B e 31% para o vírus influenza A. A prevenção de doença febril aguda semelhante à influenza foi estudada por Colombo et al.<sup>72</sup> em 344 crianças saudáveis de 1 a 6 anos de idade, em estudo randomizado, controlado. O grupo vacinado (n = 177) apresentou uma redução de 67% dos episódios de doença febril aguda quando comparado ao grupo controle (n = 167) (12,4 versus 37,7%, respectivamente).

Em revisão de estudos clínicos no período de 1985 a 1990, Neuzil et al.<sup>73</sup> estudaram a eficácia da vacina inativada contra influenza em crianças saudáveis menores de 16 anos. Com o objetivo primário de proteção contra infecção por vírus influenza confirmada por cultura, a eficácia foi de 77 a 91% contra o vírus influenza A/H3N2 e A/H1N1, respectivamente.

Hoberman et al.<sup>74</sup> estudaram a eficácia protetora contra OMA da vacina inativada contra influenza em crianças de 6 a 24 meses frequentadoras de creche durante duas estações de influenza. Os autores não observaram diferença entre o grupo vacinado e o placebo, porém foi observada proteção de até 66% contra a infecção por influenza confirmada por cultura. Heikkinen et al.<sup>75</sup> avaliaram crianças de 1 a 3 anos de idade com n = 187 em cada grupo, vacinados e não vacinados respectivamente, e observaram redução de 36% dos episódios de OMA (34 versus 53%, vacinados versus não vacinados). Neste mesmo estudo, a eficácia protetora contra a infecção comprovada por influenza A foi de 83% (3 versus 29%, vacinados e não vacinados, respectivamente). Clements et al.<sup>76</sup>, em estudo retrospectivo com 186 crianças de 6 a 30 meses de idade, relataram redução de 32% dos episódios de OMA.

Em pacientes portadores de asma, Kramarz et al.<sup>77</sup> relataram eficácia na redução de exacerbações de asma em pacientes vacinados com a vacina inativada contra influenza. Sugaya et al.<sup>78</sup> relataram proteção de 67 e 44% contra influenza A e B, respectivamente, em indivíduos asmáticos.

No estudo de Belshe et al.<sup>52</sup> com a vacina atenuada contra influenza, a eficácia foi de 87 a 93% contra infecção comprovada por vírus influenza A no primeiro ano de vacinação e de 86 a 87% no segundo ano de vacinação, quando a cepa circulante de vírus influenza A foi diferente da presente na vacina. A redução de OMA foi de 27%. Gaglani et al.<sup>79</sup> observaram redução de 18 a 20% do número de atendimentos médicos para episódios de infecções respiratórias agudas em crianças vacinadas com a vacina atenuada contra influenza.

Jefferson et al.<sup>80</sup> revisaram a eficácia da vacina atenuada em crianças saudáveis, relatando-a em 79%. Esses autores relatam, para a vacina inativada, uma eficácia de 65%. A efetividade da vacinação foi de 38% para a vacina atenuada e de 28% para a vacina inativada, em ambos os casos apenas para crianças maiores de 2 anos de idade. A eficácia para crianças menores de 2 anos não foi sistematicamente estudada, exceto nos estudos de OMA já mencionados.

Estudos populacionais sobre o impacto da vacinação contra influenza com a vacina inativada em escolares

revelaram controle da epidemia de influenza com redução do número total de casos e da disseminação do vírus<sup>81</sup>. Esse resultado também foi recentemente relatado com a vacina atenuada em estudo de Piedra et al.<sup>82</sup>, que observaram redução do número de atendimentos médicos em não vacinados quando atingiu uma cobertura vacinal de 25% das crianças em idade escolar. No Japão, o programa nacional de vacinação contra influenza das crianças em idade escolar foi associado à redução da mortalidade por influenza em idosos<sup>83</sup>. A vacinação universal contra influenza é atualmente tema de debate como alternativa mais efetiva para a prevenção dessa doença<sup>68,84</sup>.

### Considerações finais

As IRA representam um problema mundial de saúde pública, com impacto significativo de morbidade e mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade e nas populações de alto risco<sup>31</sup>. A vacinação constitui-se em medida eficaz para o controle dessas doenças, como já observado para o sarampo e as infecções invasivas por *Haemophilus influenzae* do tipo B<sup>85</sup>. A vacinação contra influenza surge como nova arma na prevenção das IRA em crianças. Com os dados epidemiológicos atualmente disponíveis em relação ao impacto desse agente nessa faixa etária, podemos inferir que os benefícios da vacinação seriam a redução da morbidade, observada pela redução do número de hospitalizações, de consultas médicas e da utilização de antibióticos em crianças saudáveis durante a epidemia por influenza<sup>84</sup>.

Com certeza, o grande impacto do programa de imunização contra influenza seria percebido com a vacinação de todas as crianças em idade escolar; no entanto, a vacinação de pequenos grupos, especialmente através de programas com empresas e planos de saúde, seria um bom começo para avaliar o impacto da vacinação contra influenza<sup>68,84</sup>. Os benefícios secundários, como redução de ausências dos pais ao trabalho, redução da circulação do vírus influenza em creches, e até mesmo redução dos casos secundários em familiares, seria outro impacto da vacinação contra influenza em crianças, o que tornaria a vacinação mais custo-efetiva.

Dessa forma, a recomendação atual quanto à vacina contra influenza em crianças é que ela deve ser recomendada pelos pediatras para todas as crianças maiores de 6 meses de idade com fatores de risco e também para as crianças saudáveis na faixa etária de 6 a 23 meses. Para todas as demais faixas etárias, sugere-se que a vacina seja oferecida reforçando os benefícios da vacinação para a prevenção da infecção por vírus influenza e suas complicações.

### Conflitos de interesse

Otávio A. L. Cintra declara que é palestrante e participa de protocolo de pesquisa com o Laboratório Sanofi-Pasteur do Brasil. Declara também que é palestrante do Laboratório Glaxo SmithKline do Brasil.

**Referências**

- Cintra OAL, Arruda E. Influenza. In: Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Falleiros LHR, Succi RCM, editores. Fundamentos e prática das imunizações em clínica médica e pediatria. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 450-91.
- Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. MMWR. 2005;54(RR08):1-40.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for influenza immunization of children. Pediatrics. 2004;113:1441-7.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. Pediatrics. 2002;110:1246-52.
- 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.
- Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med. 2000;342:232-9.
- Neuzil KM, Edwards KM. Influenza vaccines in children. Semin Pediatr Infect Dis. 2002;13:174-81.
- Ruben FL. Inactivated influenza virus vaccines in children. Clin Infect Dis. 2004;38:678-88.
- Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. Fundamental virology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1996. p. 1397-445.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med. 2005;353:1374-85.
- Webster RG. Wet markets – a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? Lancet. 2004;363:234-6.
- Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. Impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis. 2000;181:831-7.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003;289:179-86.
- de Paiva TM, Ishida MA, Hanashiro KA, Scolaro RM, Gonçalves MG, Benega, MA, et al. Outbreak of influenza type A (H1N1) in Iporanga, São Paulo State, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001;43:311-5.
- Cintra OAL, Feitosa MAI, Paula FE, Silva ML, Cervi MC, Licio JE, et al. Impact of influenza (Flu) and respiratory syncytial virus (RSV) infections in pediatric hospitalizations in subtropical Brazil. In: XLIII Annual Meeting of Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica; 2005 Nov 6-10; Ribeirão Preto, Brazil. p.103. www.slaip.org.ar. Acesso: 18/04/2006.
- Arruda E, Hayden FG. Influenza virus, respiratory syncytial, parainfluenza viruses, rhinovirus, and respiratory adenoviruses. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. Tropical infectious diseases – principles, pathogens & practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 1109-21.
- Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. N Engl J Med. 1978;298:587-92.
- Glezen WP, Keitel WA, Taber LH, Piedra PA, Clover RD, Couch RB. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1; comparison to age-specific infection rates, 1978-1979. Am J Epidemiol. 1991;133:296-304.
- Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parenteral absenteeism from work, and secondary illness in families. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:986-91.
- Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. The burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. J Infect Dis. 2002;185:147-52.
- Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(10 Suppl):S207-10.
- Munoz FM. The impact of influenza in children. Semin Pediatr Infect Dis. 2002;13:72-8.
- Sugaya N. Influenza-associated encephalopathy in Japan. Semin Pediatr Infect Dis. 2002;13:79-84.
- Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. Pediatrics. 2004;114:e626-33.
- Centers for Disease Control and Prevention. Severe morbidity and mortality associated with influenza in children and young adults – Michigan, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52:837-40.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity – United States, January 18-24, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:63-5.
- Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready RG Jr. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. J Infect Dis. 1987;155:1119-26.
- Glezen WP. Morbidity associated with the major respiratory viruses. Pediatr Ann. 1990;19:535-6.
- Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(1 Suppl):S58-64.
- O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. Pediatrics. 2004;113:585-93.
- World Health Organization. The world health report 2005 – make every mother and child count. [http://www.who.int/whr/2005/annex/annexes3-4\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2005/annex/annexes3-4_en.pdf). Acesso: 18/04/2006.
- Steinhoff MC. Viral vaccines for the prevention of childhood pneumonia in developing nations: priorities and prospects. Rev Infect Dis. 1991;13 Suppl 6:S562-70.
- Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis. 1996;22:100-6.
- Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(1 Suppl):S87-97.
- O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinslisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. Clin Infect Dis. 2000;30:784-9.
- Okamoto S, Kawabata S, Fujitaka H, Uehira T, Okuno Y, Hamada S. Vaccination with formalin-inactivated influenza vaccine protects mice against lethal influenza Streptococcus pyogenes superinfection. Vaccine. 2004;22:2887-93.
- McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. J Infect Dis. 2004;190:519-26.
- Cintra OA, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LT, Rocha GM, et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. J Med Virol. 2001;65:408-12.
- Cintra OAL, Feitosa MAI, Paula FE, Silva KZ, Silva ML, Bueno CDF, et al. Vírus influenza: características clínicas em crianças menores de 3 anos hospitalizadas por infecção respiratória aguda durante surto. J Paranaense Pediatr. 2005;6:56.
- Tiraboschi AA, Bueno CDF, Cintra OAL, Cervi MC, Feitosa MAI, Silva ML, et al. Associação de pneumonia pneumocócica e surto de vírus influenza. J Paranaense de Pediatria. 2005;6:49.
- Moura FEA, Borges LC, Souza LSF, Ribeiro DH, Siqueira MM, Ramos E, et al. Hospital study of acute respiratory infections in children of Northeast Brazil. J Bras Patol Med Lab. 2003;39:275-82.
- Souza LS, Ramos EA, Carvalho FM, Guedes VM, Souza LS, Rocha CM, et al. Viral respiratory infections in young children attending day care in urban Northeast Brazil. Pediatr Pulmonol. 2003;35:184-91.
- Sutmoller F, Nascimento JP, Chaves JR, Ferreira V, Pereira MS. Viral etiology of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: first two years of a longitudinal study. Bull World Health Organ. 1983;61:845-52.
- Nascimento JP, Siqueira MM, Sutmoller F, Krawczuk MM, de Farias V, Ferreira V, et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1991;33:287-96.
- Straliotto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35:283-91.

46. de Arruda E, Hayden FG, McAuliffe JF, de Sousa MA, Mota SB, McAuliffe MI, et al. Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban northeast Brazil. *J Infect Dis.* 1991;164:252-8.
47. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T, Daemen T, Medema J, Palache AM, et al. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine.* 2005;23 Suppl 1:S26-38.
48. de Bruijn IA, Nauta J, Cramer WC, Gerez L, Palache AM. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. *Vaccine.* 2005;23 Suppl 1:S39-49.
49. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine.* 2003;21:3162-8.
50. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB; Advisory Committee on Immunization Practices. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1-8.
51. Khan AS, Polezhaev F, Vasiljeva R, Drinevsky V, Buffington J, Gary H, et al. Comparison of US inactivated split-virus and Russian live attenuated, cold-adapted trivalent influenza vaccines in Russian schoolchildren. *J Infect Dis.* 1996;173:453-6.
52. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338:1405-12.
53. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Watts M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics.* 2005;116:e397-407.
54. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, Weinberg GA, Wolff M, Yan L, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1124-31.
55. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:138-44.
56. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181:1133-7.
57. Anonymous. Influenza virus vaccine live intranasal - MedImmune vaccines: CAIV-T, influenza vaccine live intranasal. *Drugs R D.* 2003;4:312-9.
58. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine.* 2003;21:1776-9.
59. Kemble G, Greenberg H. Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine.* 2003;21:1789-95.
60. Bardiya N, Bae JH. Influenza vaccines: recent advances in production technologies. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2005;67:299-305.
61. American Lung Association, Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med.* 2001;345:1529.
62. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden A, Jefferson T, Matheson NJ, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25:CD004879.
63. 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.
64. Izurieta HS, Haber P, Wise RP, Iskander J, Pratt D, Mink C, et al. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA.* 2005;294:2720-5.
65. Clover RD, Crawford S, Glezen WP, Taber LH, Matson CC, Couch RB. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis.* 1991;163:300-4.
66. Gruber WC, Taber LH, Glezen WP, Clover RD, Abell TD, Demmler RW, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am J Dis Child.* 1990;144:595-600.
67. Piedra PA, Glezen WP. Influenza in children: epidemiology, immunity and vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1991;2:140-6.
68. Greenberg HB, Piedra PA. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11 Suppl):S254-61.
69. 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.
70. King JC Jr, Lagos R, Bernstein DI, Piedra PA, Kotloff K, Bryant M, et al. Safety and immunogenicity of low and high doses of trivalent live cold-adapted influenza vaccine administered intranasally as drops or spray to healthy children. *J Infect Dis.* 1998;177:1394-7.
71. 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.
72. 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.
73. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:733-40.
74. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1608-16.
75. 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.
76. 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.
77. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, et al. Influenza vaccination in children with asthma in health maintenance organizations. *Vaccine.* 2000;18:2288-94.
78. Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M, et al. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA.* 1994;272:1122-6.
79. 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.
80. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet.* 2005;365:773-80.
81. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis.* 1970;122:16-25.
82. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine.* 2005;23:1540-8.
83. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344:889-96.
84. Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis.* 2004;4:75-83.
85. Farhat CK, Cintra OA, Tregnaghi MW. Vaccination and the respiratory tract - what should we know? *J Pediatr (Rio J).* 2002;78 Suppl 2:S195-204.

## Correspondência:

Otávio A. L. Cintra

Rua Rui Barbosa, 1775

CEP 14015-120 - Ribeirão Preto, SP

Tels.: (16) 3602.2925, (16) 3625.1535, (16) 3635.0576

Fax: (16) 3633.3935

E-mail: oacina@uol.com.br