

INFORME TÉCNICO

CAMPANHA NACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA 2012

"PROTEGER É CUIDAR. VACINAÇÃO CONTRA GRIPE DE 5 A 25 DE MAIO"

*Divisão de Imunização
Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória
Instituto Adolfo Lutz*

O Estado de São Paulo conta atualmente com 10 unidades sentinelas para a vigilância da influenza, estrategicamente distribuídas na Grande São Paulo e Interior. Até dezembro de 2011, foram processadas 2.278 amostras, sendo 312 (14%) positivas para o painel de vírus respiratórios. Houve o predomínio do VRS (54%), seguido de influenza A (14%), influenza B (10%), parainfluenza (17%) e adenovírus (5%). As amostras positivas para o vírus da influenza, foram submetidas a caracterização antigênica e genômica, sendo identificadas as seguintes cepas:

- A/Califórnia/07/2009-Like (H1N1);
- A/Perth/16/2009-Like (H3N2);
- B/Brisbane/60/2008-Like.
- B/Victoria/02/87-Like.

A Rede Global de Vigilância de Influenza, atualmente, é composta por 121 Centros Nacionais de Influenza (NIC) em 92 países e 5 centros colaboradores da Organização Mundial de Saúde (OMS). Anualmente, estima-se que sejam processadas de 150.000 a 200.000 amostras, sendo aproximadamente 5.000 vírus identificados. A OMS reúne anualmente consultores técnicos, em fevereiro e setembro, com o objetivo de recomendar a composição das vacinas contra influenza para o hemisfério norte e sul. No período de abril a setembro de 2011, as cepas mais prevalentes no hemisfério sul e contempladas na atual composição da vacina foram:

- A/Califórnia/07/2009-Like (H1N1);
- A/Perth/16/2009-Like (H3N2);
- B/Brisbane/60/2008-Like.

É importante ressaltar que as cepas contempladas na composição atual da vacina, estão em concordância com as mais prevalentes identificadas pelo Centro de Virologia/ Núcleo de Doenças Respiratórias (IAL), participante da Rede Nacional e Global de Vigilância da Influenza.

O Ministério da Saúde, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em conjunto com os 645 municípios, realizarão a 14ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, no período de 5 a 25 de maio, sendo o dia 5 de maio de 2012 (sábado) como o “Dia D de Mobilização Nacional”.

Os grupos contemplados serão os adultos com 60 anos e mais de idade, as gestantes, as crianças entre seis meses a menores de dois anos de idade, os trabalhadores da saúde, população penitenciária, e os indígenas, que corresponde a aproximadamente 6,56 milhões de pessoas.

A nossa meta será vacinar 80% dessa população, ou seja, cerca de 5,3 milhões de pessoas. Em 2011, a cobertura vacinal (CV) geral foi de 79,97% e por grupo: 80,29% para os adultos com 60 anos e mais, 59,94% para as gestantes, 87,53% para as crianças entre 6 meses e menores de 2 anos, 84,21% para os trabalhadores da saúde e 79,47% para os indígenas.

A vacinação que ocorre anualmente, constitui um dos meios de prevenir a gripe e as suas complicações, além de apresentar um impacto indireto na diminuição das internações hospitalares, da mortalidade evitável e dos gastos com medicamentos para tratamento de infecções secundárias.

A vacinação é anual devido às características dos vírus influenza que podem apresentar diversidade antigênica e genômica a cada ano, e a duração da proteção é limitada a um ano.

Também serão oferecidas:

- a vacina contra a difteria e o tétano (dT) para as pessoas não vacinadas ou com esquema vacinal incompleto;
- a vacina contra o pneumococo 23-valente, para os grupos de risco

1. Introdução

A influenza ou gripe é uma infecção viral que afeta o sistema respiratório, o contágio ocorre de forma direta através das secreções das vias respiratórias da pessoa contaminada ao falar, tossir ou espirrar ou de forma indireta, por meio das mãos que, após contato com superfícies recém-contaminadas por secreções respiratórias pode levar o agente infeccioso direto a boca, olhos e nariz. A doença pode se apresentar desde uma forma leve e de curta duração, até formas clinicamente mais graves. A

influenza é responsável por elevada morbimortalidade em grupos de maior vulnerabilidade.

O *Myxovírus influenza*, também chamado vírus influenza, é o agente etiológico da gripe. São partículas que possuem um invólucro lipoprotéico com três tipos antigênicos conhecidos - A, B e C - contendo em seu interior uma molécula de RNA (ácido ribonucléico) segmentada em oito fragmentos.

Por ordem de importância epidemiológica, o tipo A ocupa o primeiro lugar. Está presente em diversas espécies animais (aves, suínos, cavalos, focas e baleias), além do ser humano. Em seguida, vem o tipo B, responsável por epidemias regionais, sendo exclusivamente humano. O tipo C apresenta circulação endêmica pouco aparente, e associa-se a casos isolados ou pequenos surtos.

Os vírus influenza tipo A são subclassificados por duas proteínas de superfície, a hemaglutinina (H) e neuraminidase (N), que podem sofrer mutações periódicas e imprevisíveis, resultando em epidemias entre populações.

É importante esclarecer que as manifestações clínicas envolvendo o trato respiratório muitas vezes são causadas por numerosos outros tipos de vírus como o rinovírus (resfriado comum) e o vírus sincicial respiratório. Estes casos também são frequentes durante o período de circulação do vírus influenza (inverno) e não são prevenidos pela vacina, uma vez que é específica para as cepas do vírus influenza incluídas na sua composição.

As complicações da infecção pelo vírus influenza são mais comuns entre os idosos, as pessoas com doenças crônicas e imunodeprimidas, e outros grupos de maior vulnerabilidade, que contribuem para a elevação das taxas de morbimortalidade, como gestantes, indígenas e crianças.

A vacinação desses grupos é considerada pela OMS como uma estratégia mais custo-efetiva de prevenção, para a redução da ocorrência da doença, internações e óbitos.

2. A vacina influenza sazonal

Para 2012, a vacina influenza (fragmentada e inativada), a ser utilizada é trivalente e tem a seguinte composição:

- Vírus similar ao vírus influenza A/Califórnia/7/2009 (H1N1);
- Vírus similar ao vírus influenza A/Perth/16/2009 (H3N2);
- Vírus similar ao vírus influenza B/Brisbane/60/2008.

Serão disponibilizadas as vacinas do Instituto Butantan, que foram fabricadas nos Estados Unidos (Fluzone®) e na França (Vaxigrip®) e a vacina da GlaxoSmithKline (Fluarix®).

2.1. Indicações da vacina influenza

Na Campanha Nacional de Vacinação, a vacina influenza estará disponível nas salas de vacina do SUS:

- adultos com 60 anos ou mais de idade;
- crianças entre 6 meses e menores de 2 anos de idade;
- gestantes em qualquer período da gestação;
- trabalhadores da saúde;
- população indígena;
- pessoas com doenças crônicas;
- população prisional.

Os trabalhadores de saúde que serão vacinados nesse ano de 2012, serão os mesmos que foram vacinados no ano de 2010 e 2011, ou seja, todos os trabalhadores dos serviços de saúde (público, conveniados e privados), dos diferentes níveis de complexidade que prestam atendimento/investigação dos pacientes com infecções respiratórias. Exemplos: hospitais, Unidades de Assistência Médica Hospitalar (AMA), Ambulatório Médico de Especialidades (AMEs), Pronto-Socorro, Pronto Atendimento, maternidades, ambulatórios, Unidades básicas de Saúde, Programa Saúde da Família, etc.

As pessoas com doença crônica serão vacinados mediante prescrição ou receita médica:

- Pessoas com doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, renais, diabetes, hepatopatas, anatomia asplenia anatômica ou funcional (hemoglobinopatias);
- Imunodeprimidos: transplantados de órgão sólidos ou de medula, com neoplasias, HIV/AIDS;
- Imunodeficiências congênitas;
- Doadores de órgão sólidos ou de medula cadastrados nos programa de doação;
- Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos;
- Pessoas com fibrose cística, trissomias, implante coclear;

- Doenças neurológicas incapacitantes;
- Usuários crônicos de aspirina

Também será vacinada a população prisional das penitenciárias vinculadas à Secretaria da Administração Penitenciária (SAP/ESP).

2.2. Composição e apresentação

O vírus influenza é inoculado em ovos embrionados de galinha, purificados e inativados pelo formaldeído. Cada dose contém 15µg de hemaglutinina de cada cepa vacinal.

- Vaxigrip® (fabricada pela Sanofi Pasteur na França e importada pelo Instituto Butantan);
 - suspensão injetável, frasco ampola, multidose/10 doses de 0,5 ml cada dose e suspensão injetável seringa/unidose de 0,5ml.
 - composição: timerosal, traços de neomicina, triton X-100, formaldeído e solução tampão (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico e água para injeção).
- Fluzone® (fabricada pela Sanofi Pasteur nos EUA e importada pelo Instituto Butantan)
 - suspensão injetável, frasco ampola, multidose/10 doses de 0,5ml cada dose.
 - composição: timerosal, gelatina, traços de sacarose, traços de triton X-100, traços de formaldeído e solução tampão fosfato (cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico anidro e água para injeção).
- Fluarix® (fabricada pela GlaxoSmithKline)
 - suspensão injetável, seringa/unidose de 0,5 ml.
 - composição: proteínas do ovo, gentamicina, formaldeído, desoxicolato de sódio, sacarose e solução tampão (cloreto de sódio, fosfato dissódico dodecaidratado, polissorbato 80, triton X-100, diidrogenofosfato de potássio, tocoferila, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexa-hidratado e água para injeção).

2.3. Validade e conservação dos imunobiológicos

Todas as doses do frasco poderão ser utilizadas em até 7 dias, desde que sejam garantidas as condições de assepsia e conservação. A vacina deve ser conservada na temperatura entre +2°C a +8°C. Não deve ser congelada. O prazo de validade estabelecido pelo laboratório produtor, deve ser rigorosamente observado.

2.4. Dose e esquema de vacinação

A dose para as crianças entre 6 meses e menores de 2 anos de idade, é de 0,25 ml. E o esquema de vacinação, consiste na aplicação de 2 doses.

Todas as crianças entre 6 meses e menores de 2 anos de idade, que estão recebendo a vacina influenza sazonal pela primeira vez, deverão receber 2 doses, com intervalo de 30 dias (mínimo de 21 dias).

- as crianças que no ano passado, receberam duas doses, irão receber apenas uma dose;
- as crianças que no ano passado, ao invés de receberem duas doses, receberam apenas uma, nesse ano de 2012, deverão receber apenas uma dose, pois a composição das vacinas é a mesma.

As crianças com doenças crônicas ou imunodeprimidas entre 24 e 35 meses, deverão receber a dose de 0,25ml, as crianças e adultos com 3 anos ou mais de idade, deverão receber 0,5ml. O esquema vacinal é de duas doses para as crianças entre 2 e 8 anos de idade, que estão sendo vacinadas pela primeira vez. As crianças que no ano passado (2011), ao invés de receberem duas doses, receberam apenas uma, nesse ano de 2012, deverão receber apenas uma dose, pois a composição das vacinas é a mesma.

A vacinação das gestantes contra a influenza é segura e indicada pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), em qualquer idade gestacional.

2.5. Vias de administração

A vacina influenza deve ser administrada por via intramuscular (IM).

2.6. Administração simultânea com outras vacinas ou medicamentos

A vacina influenza pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas ou medicamentos.

2.7. Nota aos doadores de Sangue

De acordo com a Nota técnica nº 2/2010 CGTO/DIDBB/Anvisa recomenda que sejam tornado **inaptos temporariamente**, pelo período de **48 horas**, os candidatos elegíveis à doação que tiverem sido vacinados contra influenza.

2.8. Eficácia e duração da proteção

Em adultos jovens saudáveis, a proteção da vacina influenza é cerca de 70 a 90%. A detecção de anticorpos protetores ocorre geralmente cerca 2 semanas, após a vacinação, e o pico máximo de anticorpos 4 a 6 semanas. A proteção conferida pela vacinação é de aproximadamente 1 ano.

Em estudo controlado randomizado, a eficácia vacinal na prevenção de doença respiratória aguda confirmado por laboratório, para as pessoas com 60 anos ou mais de idade é de 58% (IC95%; 26 a 77%). No entanto, os reais benefícios da vacina estão na capacidade de prevenir a pneumonia viral primária ou bacteriana secundária, a hospitalização e a morte, principalmente em pessoas com doenças crônicas cardiovasculares e pulmonares. Nessas situações a proteção é cerca de 70%.

Em um estudo randomizado realizado nos EUA, no período de 1985-1990, entre crianças e adolescentes entre 1 e 15 anos de idade, observou-se uma efetividade para o vírus influenza A, que variou entre 77 a 91%. Um estudo caso-controle realizado no período de 2003-4, em crianças entre 6 e 59 meses de idade, a efetividade foi de 49%. Em uma revisão sistemática da literatura, a efetividade para as crianças maiores de 2 anos de idade, foi de 59%.

A vacinação contra o vírus influenza em gestantes é uma estratégia eficaz de proteção para a mãe e o lactente. Em estudo randomizado controlado, entre as gestantes vacinadas no primeiro trimestre, observou-se uma redução de 29% de doença respiratória aguda. Os lactentes de mães vacinadas, em comparação com um grupo controle, apresentaram uma redução de 63% (IC 95%: 5-85%) de doença respiratória aguda, confirmado por laboratório. Todas as mães estavam amamentando os seus filhos (duração média de 14 semanas).

A duração da proteção da proteção, após a vacinação é cerca de 1 ano.

2.8. Contra-indicações

A vacina influenza sazonal não deve ser administrada em:

- Pessoas com história de reação anafilática prévia ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e seus derivados, assim como a qualquer componente da vacina;

- Pessoas que apresentaram reações anafiláticas graves a doses anteriores também contra-indicam doses subsequentes.

2.9. Precauções

- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro;
- Para pessoas com história progressiva de Síndrome de Guillain Barré (SGB) recomenda-se avaliação médica criteriosa, observando-se o risco-benefício da vacina.

2.11. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação

As vacinas influencias sazonais têm um perfil de segurança excelente e são bem toleradas. São constituídas por vírus inativados, o que significa que contêm somente vírus mortos e não causam a doença. Os processos agudos respiratórios (gripe e resfriado) após a administração da vacina significam processos **coincidentes** e não estão relacionados com a vacina. Entende-se por evento adverso pós-vacinação (EAPV) todo agravo à saúde relacionado temporalmente à vacinação, causado ou não pela vacina administrada. Esses eventos podem ser relacionados à composição da vacina, aos indivíduos vacinados, à técnica de aplicação, ou, a coincidência com outros agravos. Manifestações locais: as manifestações locais como dor e sensibilidade no local da injeção, eritema e endurecimento ocorrem em 10% a 64% dos pacientes, sendo benignas e autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas. Em quase todos os casos há uma recuperação espontânea e não requerem atenção médica. Os abscessos normalmente encontram-se associados com infecção secundária ou erros na técnica de aplicação.

Manifestações sistêmicas: é possível também que apareçam manifestações gerais leves como febre, mal estar e mialgia que podem começar entre 6 e 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias. As reações anafiláticas são raras e podem ser devido à hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. As reações anafiláticas graves relacionadas a doses anteriores também contra-indicam doses subsequentes.

Manifestações neurológicas: raramente algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a Síndrome de Guillain Barré (SGB), que se manifesta clinicamente como polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização, parestesias e déficit motor ascendente de intensidade variável.

Geralmente, os sintomas aparecem entre 7 a 21 dias, no máximo até 42 dias (7 semanas) após a exposição ao possível agente desencadeante. Observou-se associação da SGB, após a utilização da vacina contra influenza suína, que não é mais utilizada. A vacinação de pessoas com antecedente de SGB deve ser discutida com o médico do paciente, observando-se o risco-benefício da vacina.

Notificação: notificar os eventos adversos graves, como por exemplo reação anafilática e manifestações neurológicas.

3. A VACINA CONTRA PNEUMOCOCO

3.1. Composição, apresentação, dose e conservação.

- A vacina é 23-valente contendo em cada dose 25µg de antígeno polissacarídico purificado de cada um dos seguintes sorotipos do pneumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F;
- Contém fenol como conservante e solução tampão isotônico;
- É apresentada em embalagem com seringa agulhada, contendo uma dose de 0,5 ml, pronta para aplicação;
- Deve ser conservada entre 2 a 8° C e não pode ser congelada.

3.2. Imunogenicidade de duração da proteção

Cerca de 2 a 3 semanas após a vacinação são detectado aumento de anticorpos séricos em 80 % dos adultos jovens, podendo esta resposta não ser consistente para todos os 23 sorotipos da vacina. Em idosos essas concentrações de anticorpos são inferiores, observando-se proteção de cerca de 75% para as doenças invasivas causadas pelos sorotipos incluídos na vacina.

3.3. Esquema de administração e via de aplicação

Durante a Campanha de Vacinação, a vacina contra o pneumococo será administrada para as pessoas ainda não vacinadas com idade igual ou acima de 60 anos, prioritariamente nos seguintes grupos:

- hospitalizados e residentes em instituições (asilos, casas de repouso);

- doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, renais, metabólicas (diabetes mellitus), hepáticas e hemoglobinopatias;
- imunodeprimidos: transplantados, com neoplasias, infectados pelo HIV.

O Centro de Vigilância Epidemiológica, nesse momento, não recomenda a revacinação para as pessoas imunocompetentes que recebam esta vacina pela primeira vez com 65 anos e mais de idade.

Cada dose da vacina corresponde a 0,5 ml e a via de administração é a intramuscular ou subcutânea.

3.4. Contra indicações e precauções

- Reação anafilática em doses anteriores ou a qualquer componente da vacina.
- Pessoas que atualmente estejam com 60 anos e mais, e que receberam esta vacina, há menos de 3 anos, não deverão ser revacinadas pela possibilidade de eventos adversos.

3.5. Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- doenças agudas febris graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro.

3.6. Eventos adversos

- Manifestações locais 1 a 2 dias após a aplicação.
- Manifestações sistêmicas como febre, geralmente baixa, astenia, cefaléia, mialgia podem ocorrer em 1% dos casos. Há relatos de raros casos de celulite no local da aplicação. Na revacinação as reações são mais importantes sendo relatadas em até 50% dos casos.
- Manifestações graves, como anafilaxia, são extremamente raras.

4. A VACINA CONTRA O TÉTANO

4.1. Composição, apresentação, dose e conservação

Cada dose da vacina é composta dos toxóides diftérico e tetânico, contendo timerosal como conservante e hidróxido ou fosfato de alumínio como adjuvante.

A concentração do toxóide tetânico é a mesma das vacinas DPT ou DT (dupla tipo infantil), porém a concentração do toxóide diftérico é menor em relação a estas vacinas.

A vacina deve ser conservada sob temperaturas de +2 a +8° C e não pode ser congelada.

A apresentação é em frascos contendo 10 doses, cada dose corresponde a 0,5 ml.

4.2. Imunogenicidade e duração da proteção

A vacina dupla adulto é altamente eficaz após a série primária de três doses, apresentando proteção superior a 95% nos indivíduos vacinados. No entanto, esta imunidade não é permanente, sendo necessária uma dose de reforço a cada 10 anos.

4.3. Esquema de administração e via de aplicação

O esquema completo consiste de 3 doses administradas com 2 meses de intervalo entre elas (mínimo de 30 dias), ou duas doses com intervalo de 2 meses (mínimo de 30 dias) e a 3ª dose 4 a 6 meses após a 2ª dose. Recomenda-se uma dose de reforço a cada dez anos a partir da 3ª dose, salvo situações de ferimentos profundos e/ou contaminados quando o intervalo é de cinco anos.

Não haverá necessidade de reiniciar o esquema para as pessoas que apresentarem comprovação de uma ou duas doses de vacinação contra o tétano.

Deve-se apenas completar o esquema. A via de administração é intramuscular profunda.

4.4. Contra-indicações e precauções

- Nas raras situações de anafilaxia em dose anterior.
- Esta vacina não está contra-indicada nos portadores de imunodeficiência ou neoplasias malignas, por não conter microrganismos vivos.

4.5. Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- doenças agudas febris graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro.

4.6. Eventos adversos

- manifestações locais como discreta dor local, eritema e edema são frequentes. Reações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontrados em menos de 2% dos vacinados e podem estar relacionadas a altas concentrações de anticorpos circulantes decorrentes de doses anteriormente aplicadas.
- manifestações sistêmicas como febre podem ocorrer em menos de 1% dos vacinados, raramente observando-se temperaturas elevadas. Cefaléia, mal estar e mialgia ocorrem com menor frequência.
- anafilaxia e manifestações neurológicas são extremamente raras.

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico “Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza 2011”.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3ª. Edição, Brasília, 2007.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 2ª. Edição, Brasília, 2008.
4. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010;59(RR-8):1-63.
5. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2011. MMWR 2011;60:1128-32.
6. Daufenbach LZ et al. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. Epidemiol Serv Saúde 2009;18(1):29-44.
7. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedule in 6 to 23 month old children. Pediatrics 2005;115:1039-47.
8. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A et AL. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD004879.

9. Negri et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005;23:2851-61.
10. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-40.
11. Nichol KL et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1322-32.
12. Mullooly JP et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
13. Osterholm M; Kelly NS; Sommer A; Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Dis* 2012;12:36-44.
14. Steinhoff MC et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N England J Med* 2010;362:1644-6.
15. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics* 2007;119:e587-95.
16. Zaman K et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:155-64.