

Vacinas na Prevenção de Otites

Lucia Ferro Bricks

Introdução

A otite média aguda (OMA) é um dos principais motivos de consulta médica em crianças menores de 5 anos e, nos dois primeiros anos de vida, estima-se que a criança apresente entre 1 e 3 episódios de otite ¹⁻³.

Dentre os fatores de risco associados às otites, destacam-se as infecções respiratórias, que podem ser causadas por diversos agentes virais e bacterianos ¹. Estima-se que, aproximadamente, 50% das otites médias seja causada por bactérias e 50% tenham etiologia viral ou desconhecida ².

As principais bactérias isoladas de crianças com otite média aguda são: *S. pneumoniae*, o *H. influenzae* não-tipável e a *Moraxella catharralis*; sendo o pneumococo responsável por 50% das otites bacterianas (25% do total) ^{1,2}.

Dentre os vírus, destacam-se: vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza e parainfluenza ^{3,4}. Em estudo prospectivo recentemente publicado que incluiu 294 crianças saudáveis com idade entre 6 meses e 3 anos, acompanhadas por uma ano, Chonmaitree e colaboradores (2008) documentaram 1.295 episódios de infecção respiratória alta (5,06 episódios por criança-ano) e 440 episódios de OMA (1,72 episódios por criança-ano). Estudos para identificar a etiologia viral foram realizados em 864 episódios de infecção respiratória de vias altas e 63% foram positivos. No total, 61% desses episódios foram complicados por otite, sendo 37% otite média aguda (OMA) e 24% otite com efusão (OME). Aproximadamente metade das crianças que tiveram infecção por adenovírus, vírus sincicial respiratório ou coronavírus e 30% das crianças infectadas por vírus influenza, parainfluenza, enterovírus ou rinovírus apresentaram OMA ou OME como complicação ⁴. Como nem sempre é fácil distinguir a otite média aguda da otite média com efusão, quase todas as otites são tratadas com antibióticos e o uso excessivo desses medicamentos está associado ao aumento na resistência bacteriana ¹.

O impacto econômico e social elevado associado às otites torna essencial desenvolver estratégias para sua prevenção ^{1,2}. Neste capítulo, serão abordados os aspectos relacionados à vacinação para prevenir as infecções causadas por *S. pneumoniae* e pelo vírus influenza ¹⁻⁴.

Vacinas contra o pneumococo:

Existem pelo menos 90 sorotipos de pneumococo, alguns causam mais frequentemente doenças de mucosa (otites e sinusites), outros estão mais associados às doenças invasivas (meningite, sepse, pneumonia bacterêmica) e outros colonizam frequentemente as mucosas, mas raramente causam doenças ².

As vacinas contra o pneumococo foram desenvolvidas primariamente para a

prevenção de doenças invasivas e, atualmente, estão disponíveis dois tipos de vacina: polissacarídica e conjugada ².

A vacina polissacarídica contém 23 sorotipos de pneumococo e a vacina conjugada contém 7 sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), conjugados com um “mutante” da toxina diftérica - a proteína CRM197. Ambas apresentam limitações na prevenção da otite média aguda, tendo em vista que menos de 25% das otites são causadas por pneumococo e que nem todos os sorotipos são contemplados nas vacinas ².

A vacina polissacarídica 23-valente não induz boa resposta de anticorpos em crianças menores de dois anos, não estimula a memória imunológica e não reduz a colonização de mucosas. Como a OMA incide principalmente na faixa etária de 6 a 24 meses e a vacina polissacarídica só está indicada para pessoas com mais de dois anos, sua utilidade na prevenção de otites é muito baixa ².

A vacina conjugada 7-valente (PC7) é recomendada em esquema de três doses, a partir de dois meses de idade (2, 4 e 6 meses), com reforço no segundo ano de vida. A conjugação dos polissacarídeos da cápsula do pneumococo à proteína CRM 197 estimula a produção de altos títulos de anticorpos contra os sorotipos vacinais, estimula a memória imunológica do tipo T-dependente, responsável pelo efeito *booster* (aumento exponencial dos títulos de anticorpos após dose de reforço) e reduz a colonização das vias aéreas pelos sorotipos nela incluídos ^{2,5}.

Apesar dessas vantagens em relação à vacina polissacarídica, a vacina conjugada também apresenta limitações na prevenção da otite média aguda e otite média com efusão, devido à diversidade dos sorotipos de pneumococo e de outros agentes (bactérias e vírus) capazes de causar OMA e OME. Além disso, a resposta imune aos sorotipos contidos nas vacinas, assim como a média geométrica de títulos de anticorpos necessária para evitar a colonização de mucosas não são uniformes para todos os sorotipos de *S. pneumoniae* ^{1, 2, 5-18}. Entretanto, como o número de OMA e OME é muito elevado em lactentes jovens e as vacinas conjugadas contra pneumococo reduzem a colonização de mucosas, sua utilização pode ter impacto na redução no número de episódios de OMA e, conseqüentemente, no consumo de antibióticos e resistência bacteriana ^{2,5}.

Dagan e colaboradores (2001)⁶, em um estudo randomizado, duplo cego e controlado, envolvendo 264 crianças de 8 creches de Beer-Sheva, Israel, demonstraram que uma vacina contra pneumococo com 9 sorotipos conjugados com a proteína CRM 197 (PC9) reduziu em 17% o número de episódios de otite em crianças com idade entre 12 e 35 meses em relação ao grupo controle, que recebeu uma vacina conjugada contra meningococo C. Essa vacina também reduziu em 15% a incidência de outros problemas respiratórios, em 16% os episódios respiratórios de vias aéreas inferiores, e em 17% o consumo de antibióticos ⁶.

Durante o estudo de fase III que precedeu o licenciamento da vacina PC7, Fireman e colaboradores (2003) verificaram que proteção conferida por essa vacina contra otite foi de 7,8% (IC95% 5,4 a 10,2%), observando-se também redução nas prescrições de antibióticos 5,7% (CI 95% 4,2 a 7,2%). O impacto da vacinação foi maior na redução de episódios de otites freqüentes (10% para 3 consultas e 26% para 10 visitas em seis meses). A colocação de tubos de ventilação na orelha média foi reduzida em 24% (CI95% 12 a 35%) ¹¹.

Após seu licenciamento nos EUA, no ano 2000, verificou-se que as crianças que foram vacinadas com a vacina PC7 tiveram menor número de consultas por otite (8,9%), menor número de episódios de otite (7%) e foram menos submetidas à colocação de tubos de ventilação na orelha média (20 a 30%)^{2,6,9-13}.

A colonização das vias respiratórias pelo *S. pneumoniae* precede a ocorrência de doenças invasivas e não invasivas. A prevalência de portadores são do pneumococo é mais alta em crianças, particularmente naquelas que freqüentam creches, e em adultos que têm contato com crianças. Como as vacinas conjugadas reduzem as taxas de colonização por pneumococo, também existe redução na transmissão dessas bactérias na comunidade, verificando-se a proteção não apenas dos grupos vacinados, mas também dos não vacinados (imunidade coletiva)².

Devido ao grande número de episódios de otite em lactentes, a introdução da vacina PC7 no calendário de rotina dos EUA causou redução significativa na incidência de OMA, e nas taxas de resistência aos antibióticos². Entretanto, deve-se ressaltar que o principal papel da vacina PC7 é a prevenção de doenças pneumocócicas invasivas e não a prevenção de resistência bacteriana, tendo em vista que a utilização da vacina leva ao fenômeno da substituição dos sorotipos vacinais por outros sorotipos de pneumococo que colonizam as mucosas do trato respiratório e que também podem se tornar resistentes aos antibióticos^{2,7-14}.

É interessante ressaltar que a proteção conferida pelas vacinas conjugadas varia de acordo com o sorotipo. Em estudo de seguimento de 1.666 crianças em que se avaliou a relação entre médias geométricas dos títulos de anticorpos (MGT) contra os sorotipos 6B, 19F e 23F e o risco de otite causada por esses sorotipos, ou pelo sorotipo 6A, verificaram-se grandes diferenças nos títulos protetores. A proteção contra o sorotipo 19F foi baixa quando comparada com a proteção contra o sorotipo 6B¹⁹ e a vacina conjugada não induz proteção cruzada contra o sorotipo 19A². Nos EUA, atualmente, o sorotipo 19A (não incluído na vacina PC7) é um dos mais importantes sorotipos associados a resistência a penicilina².

Diversos estudos indicam que em crianças vacinadas com vacinas conjugadas ocorre substituição dos sorotipos incluídos nas vacinas que colonizavam as vias respiratórias por outros sorotipos de pneumococo não incluídos na vacina ou por outras bactérias como *H. influenzae* não tipável^{2,8-10,14}. Além disso, tanto o impacto como a duração da proteção conferida pela imunidade de mucosas ainda são pouco conhecidos e variáveis para os diferentes sorotipos¹⁴⁻¹⁷.

Esses aspectos estão relacionados ao impacto da vacinação, fenômeno da substituição de bactérias que colonizam as vias respiratórias, e em relação à melhoria na qualidade de vida em crianças com OMA e as taxas de resistência bacteriana^{2,7-18}.

Em relação ao fenômeno da substituição, em um estudo, verificou-se que as crianças previamente vacinadas com a vacina PC7 apresentaram maior número de otites por *H. influenzae* não tipáveis¹⁴. Apesar desse risco, deve-se lembrar que as otites causadas por pneumococo são mais graves que as causadas por *H. influenzae* e que a utilização da vacina PC7 em larga escala nos EUA causou benefícios não apenas às crianças vacinadas, mas também para toda a comunidade, demonstrando-se claramente que seus benefícios foram muito superiores ao

possível risco de aumento nas taxas de infecção por sorotipos de pneumococo não incluídos na vacina ou por outras bactérias de menor patogenicidade e com menor resistência aos antibióticos ².

Além disso, não se pode esquecer que essa vacina reduziu em mais de 95% a incidência de doenças pneumocócicas invasivas em crianças menores de cinco anos. As doenças pneumocócicas invasivas apresentam altas taxas de letalidade e seqüelas, por esse motivo, a Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a vacina PC7 para todas as crianças com idade entre 2 e 60 meses ².

Novas vacinas conjugadas

Atualmente, estão em fase adiantada de desenvolvimento duas novas vacinas conjugadas contra pneumococo: uma vacina que contém 13 sorotipos (incluindo 19A) e outra, que apesar de conter menor número de sorotipos (10) é capaz de proteger contra infecções por *H. influenzae* não-tipáveis ^{2,19}.

Essa nova vacina, inicialmente composta por 11 sorotipos de pneumococo conjugados à proteína D derivada de *Haemophilus influenzae* (PC11-D) foi testada em 4.968 crianças randomizadas para receberem a vacina PC11-D ou a vacina contra hepatite A, aos 3, 4, 5 e 12 a 15 meses. Durante dois anos de acompanhamento, que teve início duas semanas após a terceira dose das vacinas, foram diagnosticados 333 episódios de otite média no grupo PC11-D (n = 2455) e 499 no grupo controle (n = 2452). A proteção conferida pela vacina PC11-D contra otite foi estimada em 33,6% (IC95%: 20,8 a 44,3%).

A proteção contra otites causadas pelos sorotipos de pneumococo incluídos na vacina PC11-D foi de, aproximadamente, 50%, mas não houve impacto na redução de otites causadas por outros sorotipos. O maior benefício dessa nova vacina foi a redução em 35,3% (IC95%:1,8-57,4) na taxa de otite causada por *H. influenzae* não-tipáveis ¹⁹.

Apesar do benefício significativo da vacina PC11-D na redução de otites causadas por *H. influenzae* não-tipáveis, deve-se ressaltar que, até o presente, não existem dados suficientes para avaliar seu impacto na redução de doenças pneumocócicas invasivas em crianças e que as formas invasivas de doença pneumocócica apresentam altas taxas de mortalidade e seqüelas em crianças menores de cinco anos.

Vacinas contra influenza

Dos diversos fatores associados à maior incidência de otite média aguda (OMA), o antecedente de infecção viral desempenha um dos papéis mais relevantes ^{1,3,4,20-23}.

Os vírus podem predispor à OMA por meio de diversos mecanismos: aumento da aderência de bactérias que normalmente colonizam as vias respiratórias, modificações na resposta inflamatória e alteração na função tubária. Além disso, já está comprovado que a presença de infecção viral concomitantemente com infecção bacteriana predispõe a quadros com evolução mais prolongada e maior chance de falha terapêutica ^{3,4,20}.

Os estudos sobre a eficácia da vacina contra influenza em prevenir a OMA têm produzido resultados conflitantes ²¹⁻²³. Em estudo realizado na Finlândia, com crianças menores de três anos de idade que freqüentavam creches, Heikkinen e colaboradores (1991) verificaram uma redução de 36% nos episódios de OMA no grupo de 187 crianças vacinadas contra influenza, em comparação com as 187 que

receberam placebo²¹. Resultados semelhantes foram encontrados por Clements e colaboradores (1995) em estudo semelhante realizado nos EUA, em que a vacina contendo vírus inativados contra a influenza reduziu em 31% a incidência de OMA no grupo de 186 crianças com idade entre 6 e 36 meses, em comparação com o grupo controle²².

Entretanto, Hoberman e colaboradores (2003) não confirmaram esses resultados em um estudo que incluiu 750 crianças com idade entre 6 e 24 meses²³. Os motivos para os resultados conflitantes entre os diferentes estudos sobre a efetividade da vacina contra influenza na prevenção de OMA em crianças provavelmente se devem às variações na ocorrência da influenza, faixa etária estudada e grau de semelhança antigênica entre os vírus circulantes e as cepas contidas nas vacinas. No estudo em que a vacinação não teve nenhum impacto na redução da OMA²³, houve baixa circulação dos vírus da influenza, esperando-se pequeno número de casos de OMA relacionada a esses vírus, particularmente, no segundo ano de acompanhamento das crianças.

Além disso, a efetividade da vacina parece estar relacionada à experiência imunológica prévia das crianças, sendo maior entre aquelas que respondem com maiores títulos de anticorpos. Como a resposta à vacina depende da idade, sendo relativamente mais baixa em lactentes jovens, é possível que a inclusão de maior número de crianças menores de dois anos de idade no estudo em que não houve impacto da vacinação na redução da OMA tenha tido um papel relevante na ausência na redução de OMA^{5,24}.

Nos EUA, a vacina de trivalente inativada de influenza (VTII) é recomendada para crianças com idade entre 6 e 24 meses desde 2004^{5,24}; em 2007, foi incluída no calendário de rotina dos EUA para as crianças de 6 a 59 meses² e para a temporada de 2008/2009, é preconizada para todas a população menor de 18 anos de idade, a partir dos 6 meses²⁵.

A influenza causa morbidade e impacto econômico substanciais em crianças de baixa idade, mas sua importância ainda é subestimada na infância e havia muita controvérsia sobre a proteção conferida pela vacina inativada em crianças e sobre a segurança da vacina, particularmente em menores de dois anos^{2,24-29}.

Em metanálise de 14 estudos randomizados e 11 estudos de coorte, publicados entre 1966 e dezembro de 2004, evidenciou-se que a eficácia da VTII em crianças maiores de dois anos foi de 59% (IC95%: 41% a 71%) e a efetividade (proteção contra síndrome gripal) de 36% (IC95%: 24% a 46%). Em outros estudos, evidenciou-se que a vacina inativada de influenza protege contra pneumonia e otite média aguda²⁹.

Em estudo publicado recentemente, em que foram incluídas 579 crianças com idade entre 18 e 72 meses com história de infecções respiratórias recorrentes, duas doses da vacina de influenza reduziram a taxa de incidência de infecção respiratória em 13 a 24%, a taxa de influenza confirmada por PCR em 50%, e os episódios de OMA em 57% a 71%, porém, esses benefícios só foram observados na época de maior circulação dos vírus influenza³¹.

A vacina contra influenza contém apenas frações antigênicas, portanto, não causa infecção; é recomendada para qualquer indivíduo com mais de seis meses que

queira ter menor risco de contrair a doença, mesmo que não apresente risco para otite média aguda^{4,24,25,32}. Até recentemente as informações sobre sua segurança para crianças menores de dois anos eram escassas, porém, os dados do programa americano de vigilância de eventos adversos das vacinas dos Estados Unidos (*Vaccine Safety Datalink*, USA), com informações sobre 45.356 crianças com idade entre 6 a 23 meses que haviam recebido uma ou mais doses da vacina de influenza entre 01/01/1991 e 31/05/2003, revelaram que, nesse período, não foi registrado nenhum evento adverso grave após a administração de 69.359 doses da vacina nas crianças menores de dois anos³².

Conclusões

A vacina Pnc7 reduz em aproximadamente 10% a incidência de OMA, em até 25% o número de consultas, e em 20 a 30% a necessidade de colocação de tubos de ventilação na orelha média. Independentemente de seu papel na proteção contra otite, deve ser indicada para toda criança com idade entre 2 e 60 meses devido à proteção que confere contra as formas invasivas de doença pneumocócica.

A vacina contra influenza é capaz de reduzir em 30% a 50% a incidência de OMA e protege contra pneumonia e outras complicações da influenza, sendo indicada para todas as crianças com mais de seis meses de idade, de preferência, no outono, antes do início da temporada de influenza.

Se ambas as vacinas fossem incluídas no calendário básico de imunização, os benefícios para a comunidade seriam muito maiores, devido à imunidade coletiva e ao impacto na redução do uso de antimicrobianos.

Referências bibliográficas

1. Bricks LF. Therapeutics for upper respiratory infections. In: Sih T, Chinsky A, Eavey R, Godinho R. (Org.). *VIAPOManual of Pediatric Otorhinolaryngology*. São Paulo: Editora e Gráfica Vida & Consciência, 2006, p. 143-8.
2. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)* 2006 19; 82(3 Suppl): S67-74.
3. Nokso-Koivisto J, Raty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjanen R, Pitkaranta A et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol*. 2004; 72:241-8.
4. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:815-23.
5. Bricks LF. Crianças saudáveis devem receber a vacina contra influenza? *Pediatria (S. Paulo)*. 2004; 26: 49-58.
6. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006; 295:1668-74.
7. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory

- infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(10):951-8.
8. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(9):1155-64
 9. Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 2:S127-31.
 10. Straetemans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67 (11):1235-42.
 11. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P.
 12. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(1):10-6.
 13. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(8):732-8.
 14. van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2006;117(3):603-8.
 15. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet.* 2003; 361 (9376):2189-95.
 16. Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Makela PH, Kayhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis.* 2004; 190:545-50.
 17. Nurkka A, Lahdenkari M, Palmu A, Kayhty H; FinOM Study Group.
 18. Salivary antibodies induced by the seven-valent PncCRM conjugate vaccine in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Vaccine.* 2004; 23 (3):298-304.
 19. Bogaert D, Veenhoven RH, Ramdin R, Luijendijk IH, Rijkers GT, Sanders EA et al. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response in children with recurrent acute otitis media. *Vaccine.* 2005; 23(20):2607-13.
 20. Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005;115:273-9.
 21. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae*

- and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006; 367(9512):740-8.
22. Glezen WP. Prevention of acute otitis media by prophylaxis and treatment of influenza virus infections. *Vaccine*. 2000;19 Suppl 1:S56-8.
 23. Heikkinen T, Ruskanen 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; 145:445-448.
 24. 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(10):1113-7.
 25. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Haralam MA, Byers CJ, Zoffel LM, Fabian IA, Bernard BS, Kerr JD. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(12):1608-16.
 26. Cintra OA, Rey LC. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. : *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82(3 Suppl):S83-90.
 27. CDC. Influenza activity--United States and worldwide, 2007-08 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(25):692-7.
 28. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1):CD004879.
 29. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):97-106.
 30. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*. 2005; 116: 153-9.
 31. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 seasons. *J Pediatr*. 2006; 149:755-762.
 32. Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006(5):401-4.
 33. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Effects of Influenza Plus Pneumococcal Conjugate Vaccination Versus Influenza Vaccination Alone in Preventing Respiratory Tract Infections in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2008 Jul 11. [Epub ahead of print]
 34. Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, McClure D, Xu S, Yamasaki K et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA*. 2006; 296:1990-7.
 35. D'Heilly SJ, Blade MA, Nichol KL. Safety of influenza vaccinations administered in nontraditional settings. *Vaccine*. 2006; 24(18):4024-7.