

RECOMENDAÇÕES SOBRE VACINAS: ACTUALIZAÇÃO 2024/2025

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP): Filipa Prata, Isabel Esteves, Gustavo Januário, Laura Marques, Paula Ornelas

A Comissão de Vacinas da SIP/SPP atualiza as recomendações sobre vacinas para a época de 2024/2025. Estas indicações dirigem-se a pediatras, médicos de família e a todos os profissionais de saúde envolvidos na vacinação. Todas as vacinas do Programa Nacional de Vacinação (PNV) estão recomendadas. Estas recomendações incidem individualmente sobre vacinas não incluídas no PNV ou situações em que apesar das vacinas estarem incluídas no PNV, os grupos etários não são estritamente os das recomendações.

As recomendações das vacinas contra a gripe que se seguem, atualizam as recomendações da Comissão de Vacinas, da SIP/SPP, da população pediátrica não contemplada na Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe no Outono-Inverno 2024-2025.

Consultadoria: Diana Moreira (Serviço de Pediatria da Unidade de Saúde local de Gaia/Espinho)

A Comissão de Vacinas recomenda a vacinação contra a gripe:

- Prioritariamente a todas as crianças/adolescentes contempladas na Norma 007/2024 de 04/09/2024 da DGS, com idade ≥ 6 meses, que apresentem doenças ou condições com alto risco de desenvolver complicações pós-infeção gripal.
- A todas as crianças entre os 6 e os 59 meses de idade;
- A todas as crianças/adolescentes com idade ≥ 6 meses, coabitantes de pessoas de alto risco de doença grave;
- A todas as crianças/adolescentes com idade ≥ 6 meses, coabitantes de recém-nascidos/lactentes com idade < 6 meses;
- Preferencialmente com a LAIV3 nas crianças/adolescentes imunocompetentes, com idade ≥ 24 meses e que não apresentem contra-indicações ou precauções adicionais, com o objetivo de não limitar a disponibilidade das vacinas inativadas para os grupos de risco elegíveis na Norma da DGS.

Se não houver limitações na disponibilidade da vacina, poderá ser considerada nas crianças e adolescentes não incluídas nas recomendações supracitadas.

As recomendações poderão ter que ser ajustadas a recomendações oficiais adicionais que venham a ser emitidas pelas autoridades de saúde ou a limitações de disponibilidade de vacina.

Fundamentação

Introdução

A gripe sazonal é um importante problema de saúde pública, com um *burden* clínico e económico muito significativo em todo o mundo, nomeadamente na população pediátrica [1]. A vacinação contra a gripe tem sido considerada a principal intervenção de saúde pública para o controle da gripe [2]. O maior risco de complicações é observado nos idosos, indivíduos com patologias de risco, grávidas e crianças com menos de 5 anos. A Agenda de Imunização 2030 enfatiza a importância da proteção direta e/ou indireta das sub-populações mais vulneráveis, nomeadamente dos idosos e dos outros grupos de risco [3,4].

Múltiplos fatores contribuem para que a população pediátrica seja considerada um alvo estratégico para a vacinação contra a gripe. As crianças apresentam as maiores taxas de ataque de gripe, com taxas de incidência anuais de até 30% [5,6], traduzindo-se em elevadas taxas de utilização de recursos de saúde, particularmente relacionados a consultas urgentes e hospitalizações [7,8]. As crianças não apenas incorrem em morbidade significativa associada à gripe, como são os vetores primários de transmissão do vírus na comunidade [9,10]. Ao apresentarem uma maior imaturidade imunológica, as crianças eliminam o vírus da gripe durante mais tempo do que os adultos e com cargas víricas mais elevadas [11,12]. Consequentemente, a gripe na população pediátrica inflige custos diretos e indiretos substanciais às crianças, seus conviventes e à sociedade [13]. Vários países reconhecem os custos da gripe pediátrica e o papel das crianças na transmissão da doença, com inclusão da estratégia da vacinação da população pediátrica nos seus programas de vacinação sazonal [2,14,15].

Em Portugal, para a época sazonal 2024/2025, segundo a Norma 007/2024 de 04/09/2024 da DGS, a vacinação contra a gripe na população pediátrica, independentemente da gratuitidade, é recomendada às crianças com 6 ou mais meses de idade, consideradas com alto risco de desenvolver complicações pós-infeção gripal, nomeadamente as que apresentem patologias de risco e as residentes/internados por períodos prolongados em instituições prestadoras de cuidados de saúde, bem como às coabitantes de pessoas de alto risco que não possam ser vacinadas [16]. Os grupos-alvo pediátricos abrangidos pela vacinação gratuita integram as crianças com 6 ou mais meses de idade, com patologias de risco e as residentes ou utentes da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI) [16]. Os médicos assistentes devem emitir uma declaração médica da sua elegibilidade para vacinação, eletronicamente através da Plataforma de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM), de acordo com um formulário disponibilizado pela SPMS, E.P.E. [16].

As recomendações das vacinas fora do Programa Nacional de Vacinação (PNV), têm como objetivo principal a proteção individual e baseiam-se numa decisão individual. A vacina contra a gripe, para além da proteção individual, poderá também permitir redução da transmissão do vírus aos contatos próximos, particularmente importante nos idosos e nos indivíduos com patologias de risco [17-24].

Para a época sazonal 2024/2025, exclusivamente em farmácias comunitárias, está disponível para prescrição em Portugal, desde 18 de setembro de 2024, uma vacina viva atenuada intra-nasal trivalente (LAIV3) contra a gripe, com indicação exclusiva para a população pediátrica. Adicionalmente estão disponíveis para a vacinação desta população mais três vacinas inativadas tetravalentes contra a gripe (IIV), de dose padrão, na forma de suspensão injetável [25].

Vírus influenza

O vírus influenza é um vírus RNA, de cadeia simples e formato helicoidal, da família Orthomyxoviridae. É classificado em quatro tipos distintos com base nas principais diferenças antigénicas: A, B, C e D. Os vírus influenza tipo A e B, são os dois principais causadores de doença no homem e responsáveis pelas epidemias sazonais. O homem é o único reservatório do vírus influenza tipo C, que geralmente causa doença leve e não se acredita que seja responsável por epidemias. O vírus influenza tipo D afeta principalmente bovinos e não é conhecido por infetar ou causar doença no homem [26,27].

O vírus influenza tipo A, infecta uma variedade de espécies de mamíferos e aves, tem subtipos determinados pelos antígenos de superfície hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). Existem 18 subtipos H diferentes e 11 subtipos N diferentes. Oito subtipos H (H1, H2, H3, H5, H6, H7, H9, H10) e seis subtipos N (N1, N2, N6, N7, N8 e N9) foram detectados em humanos. O vírus influenza tipo B, geralmente infecta o homem, e é classificado em duas linhagens: B/Yamagata e B/Victoria [26,27].

As alterações nos principais antígenos de superfície do vírus influenza A, HA e NA, fazem com que haja uma variação antigénica frequente. Mudanças menores e mais frequentes são designadas por drift e ocorrem entre cada época gripal. Alterações maiores e ocasionais são designadas por shift, originando um novo subtipo, que só envolve o tipo A. Esta variação antigénica do vírus pode dar origem a epidemias ou mesmo pandemias. No século XX ocorreram três pandemias (1918, 1957 e 1968) e no século XXI uma, em 2009, por vírus influenza A (H1N1). É possível que no futuro possam surgir outras estirpes que condicionem uma nova pandemia, tais como H5N1 ou H7N9. O vírus influenza B também pode apresentar variações antigénicas, mas são menos frequentes do que no A [26,27].

Transmissão

O vírus da gripe é transmitido de pessoa para pessoa, geralmente por gotícula respiratória, através de grandes partículas, que requerem proximidade (distância ≤ 2 metros), entre o indivíduo infetado e o indivíduo suscetível. A transmissão também pode ocorrer por via aérea, através de aerossóis de pequenas partículas, em espaços aéreos pouco ventilados, ou por contacto indireto com superfícies contaminadas pelo vírus (fômite), especialmente em comunidades fechadas [26-28].

O período de incubação é geralmente de 1 a 4 dias após a exposição. O período de infecciosidade tem início 24 horas antes do início dos sintomas, e habitualmente prolonga-se até 5 a 7 dias após o início da doença. A infecciosidade é maior nos primeiros 3 a 4 dias da doença e está diretamente associada com a presença da febre. As crianças, os doentes imunocomprometidos e/ou gravemente doentes podem transmitir o vírus por períodos superiores a 10 dias [26-28].

Manifestações clínicas

A gripe habitualmente manifesta-se por uma síndrome gripal (SG), caracterizada pelo início súbito de febre, arrepios, cefaleia, astenia e/ou mialgia associado a sintomas respiratórios (tosse, odinofagia, obstrução nasal e/ou dispneia) [29]. As crianças têm maior probabilidade do que os adultos de apresentar sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e/ou diarreia). A febre pode estar ausente, especialmente nos idosos e nas crianças mais novas. Os sintomas habitualmente resolvem em 1 semana, na maioria das crianças e adultos saudáveis, embora a tosse e a astenia possam persistir por mais de duas semanas [26-28].

Anualmente, aproximadamente 8 a 10% da população pediátrica desenvolve infecção sintomática pelo vírus influenza [30-31]. As complicações da gripe mais comuns são sobreinfecções bacterianas, nomeadamente otite média aguda (OMA), sinusite e pneumonia bacteriana, embora possam ocorrer bacteriemia, meningite e pneumonia vírica primária. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus do grupo A* são as bactérias mais comuns [32-34].

As agudizações das comorbilidades subjacentes, a síndrome de Guillain-Barré (SGB), a miocardite, a miosite, a parotidite, as convulsões, a encefalopatia, e raramente a morte também são descritas na população pediátrica [32]. Aproximadamente 8 a 11% das crianças hospitalizadas apresentam complicações neurológicas, as quais são mais frequentes nas crianças com doenças neurológicas crónicas e não vacinadas [35,36].

Na idade pediátrica, o risco de complicações e hospitalização é superior nas crianças com idade inferior a 5 anos [37], nomeadamente em lactentes com idade <6 meses [38-41], e nas crianças com patologia prévia [42-46].

São considerados grupos de risco para complicações as crianças com doença respiratória crónica (incluindo asma) ou cardíaca com compromisso hemodinâmico, doença renal, hepática, hematológica (incluindo drepanocitose), neurológica, metabólica, doentes com imunossupressão, obesidade e sob tratamento com salicilatos ou aspirina [27, 32]. O risco de morte por gripe aumenta 11 vezes nestes grupos [27]. O risco de internamento, antes dos 5 anos de idade, foi superior nas crianças com antecedentes de prematuridade (<37 semanas de gestação) ou próximas do termo (37–38 semanas de gestação) [47].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define várias condições clínicas associadas a risco elevado de complicações, nas quais se incluem grávidas, crianças com idade inferior a 5 anos, idosos, indivíduos com patologias de risco e imunossupressão [48]. A gripe durante a gravidez pode estar associada a mortalidade perinatal, prematuridade, e baixo peso ao nascer [49,50].

Burden

A gripe sazonal é responsável por um *burden* significativo de doença a nível mundial, nomeadamente na população pediátrica [1]. Estima-se que seja responsável anualmente por mais de 1 bilião de infeções, 5 milhões de infeções graves e mais de 500.000 mortes [51]. É uma infeção muito frequente, com uma morbilidade e mortalidade elevadas. Globalmente é responsável por 7% de todas as infeções respiratórias inferiores (IRI), 5% dos internamentos por IRI e 4% da mortalidade por IRI em crianças com menos de 5 anos [52]. É também responsável por um acréscimo de 10 a 30% das prescrições de antibióticos nos meses de Inverno, seja por complicação bacteriana, geralmente OMA, ou por prescrição inadequada [53].

As crianças apresentam as maiores taxas de ataque de gripe, com taxas de incidência anual de até 30%, comparativamente com taxas de incidência anual de 5 a 10% nos adultos [5,6]. Isto traduz-se em elevadas taxas de utilização de recursos de saúde, particularmente relacionados com consultas urgentes e hospitalizações [7,8]. Cerca de 0,5 a 1% das crianças infetadas requerem internamento [54]. As crianças não apenas incorrem em morbilidade significativa associada à gripe, como são vetores primários de transmissão do vírus na comunidade [9,10]. A criança é o transmissor mais eficaz da doença porque, relativamente ao adulto, transmite uma maior quantidade de vírus e por um maior período de tempo [11,12]. É habitualmente através das crianças que a infeção se propaga ao agregado familiar. O

absentismo escolar e os internamentos por doença respiratória na criança antecedem o absentismo laboral e os internamentos por doença respiratória no adulto [55]. Consequentemente, a gripe na população pediátrica impõe custos diretos e indiretos substanciais às crianças e à sociedade [13], com um impacto significativo sobre o Produto Interno Bruto (PIB) dos países europeus [56], nomeadamente de Portugal.

Em Portugal, a gripe sazonal não é uma doença de notificação obrigatória [57], constata-se uma lacuna significativa de dados relativos ao *burden* clínico, social e económico da gripe na população pediátrica. Um estudo, realizado em hospitais públicos portugueses, durante 10 épocas sazonais consecutivas (2008-2018), com recurso a base de dados administrativa anonimizada, restrito à população pediátrica com idade inferior a 5 anos, demonstrou uma taxa de incidência anual de 41,3 hospitalizações por gripe por 100.000 crianças, com um custo estimado para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) português de pelo menos 2,9 milhões de euros, dos quais 66,5% relacionados com crianças saudáveis [58]. As taxas de hospitalização diminuíram com o aumento da idade. Nove em cada dez crianças eram previamente saudáveis, mas a presença de comorbidades aumentou com a idade [58].

Epidemiologia

O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) coordena o Programa Nacional de Vigilância da Gripe e de Outros Vírus Respiratórios (PNVGR), que integra várias redes, nomeadamente a Rede Médicos Sentinela, a Rede de Serviços de Urgência, a Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe e Vírus Respiratórios e a Rede de Unidades de Cuidados Intensivos/enfermarias. O programa é composto por duas componentes: a vigilância clínica e a laboratorial [59,60].

Nos climas temperados, a gripe sazonal apresenta-se de forma epidémica. O momento, a dimensão e a gravidade da gripe sazonal podem variar de ano para ano. Nos países do hemisfério Norte, nomeadamente em Portugal, a maioria dos casos tende a ocorrer nos meses de Inverno, preferencialmente entre dezembro e janeiro, durante um período de 8 a 10 semanas. O vírus influenza A causa surtos anualmente e é a causa habitual das epidemias. Grandes epidemias ocorrem de forma intermitente. O vírus influenza B tende a causar menos doença grave e surtos menores. Ocorre mais frequentemente em crianças, nas quais apresenta gravidade semelhante à associada ao vírus influenza A [26,27].

Os tipos do vírus influenza A e B são os que estão frequentemente associados às epidemias sazonais, sendo os subtipos A(H3N2) e A(H1N1)pdm09 e o vírus da gripe do tipo B, das linhagens Victoria e Yamagata, as que mais frequentemente infetam a população Humana. De acordo com os dados internacionais, nomeadamente da plataforma *Global Initiative for Sharing All Influenza Data* (GISAID) [61], e da FluNet [62], não houve deteção confirmada do vírus B/Yamagata de ocorrência natural desde março de 2020 [61-63].

Em Portugal, durante a época sazonal 2022/2023, foi observada uma epidemia da gripe muito precoce e de baixa intensidade, entre a semana 42/2022 e a semana 1/2023, com o máximo de casos detetados na semana 46/2022. O subtipo A(H3) foi o predominante (78%). Foram também detetados com menor frequência, o vírus da gripe A(H1)pdm09 e o vírus da gripe do tipo B (Victoria), tendo a sua deteção sido mais frequente a partir do início de janeiro de 2023. Foi no grupo etário das crianças com 5-14 anos que a gripe representou 62% dos casos de IRA/SG reportados. Acima dos 15 anos foi observada uma diminuição da proporção de casos de gripe com a idade. A caracterização antigénica demonstrou que os

vírus A(H3) analisados apresentaram características antigénicas semelhantes à estirpe vacinal de 2022/2023 [59].

Em Portugal, durante a época de 2023/2024 foi observada atividade gripal com o período epidémico entre as semanas 47/2023 e 04/2024, com o pico epidémico na semana 52/2023. Foram analisados 132.116 casos de IRA na Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe e Vírus Respiratórios, com identificação do vírus da gripe em 13%. O vírus influenza tipo A foi o predominantemente (92%). Os vírus A(H1)pdm09 e A(H3N2) foram detetados em 12.9% e 0.7% dos casos de gripe, respetivamente. O vírus da gripe do tipo B foi identificado em 4.4% dos casos de gripe, e essencialmente na fase final da epidemia de gripe, a partir do início de março de 2024. A maior percentagem de casos de gripe foi observada nas crianças entre os 5 e os 14 anos de idade (23.4%) e nos jovens e adultos entre os 15-29 anos (15.5%) [60].

Um estudo transversal português de soroprevalência de anticorpos protetores contra a gripe, realizado de junho a agosto de 2014 a 2019, revelou que a taxa de seroproteção contra o vírus influenza A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) foi superior nas crianças dos 5 aos 14 anos de idade, em linha com a taxa de incidência mais elevada da época sazonal anterior, especialmente para o subtipo A(H3N2) [64]. Estes resultados sugerem o papel importante das crianças em idade escolar na transmissão da gripe na população [65], e provavelmente reflectem a aquisição de anticorpos devido a infeções anteriores, tendo em conta a baixa cobertura vacinal deste grupo etário, menos de 7% durante o período do estudo [66]. Apesar da elevada cobertura vacinal da população com mais de 65 anos, foi detetada uma soroprevalência baixa de anticorpos protetores contra o vírus influenza A neste grupo etário. Estes resultados poderão ser justificados pela imunosenescência, imunidade pré-existente deste grupo etário, bem como pela diminuição mais rápida dos títulos de anticorpos protetores nos idosos [27, 67]. Para a gripe B foi observada uma tendência crescente na soroprevalência de anticorpos protetores com a idade. Este fato sugere uma imunidade de memória mais duradoura para a infeção pelo vírus influenza B nos grupos etários com idade mais avançada. Um estudo anterior demonstrou que a efetividade da vacina contra a gripe B diminuiu ligeiramente com o tempo desde a vacinação, ao contrário do que foi observado para A(H3N2) [68]. As crianças com idade inferior a 4 anos apresentaram o mais baixo nível de soroprevalência de anticorpos protetores em todos os períodos de estudo. Estes resultados estão alinhadas com a idade previsível do primeiro contato com a infeção pelo vírus influenza [69,70]. Estes resultados enfatizam o papel importante das crianças nas epidemias de gripe, na transmissão domiciliar e como força motriz de epidemias na comunidade [71–74].

Vacinas

Antigénios da vacina

A OMS emite recomendações anuais sobre as linhagens/estirpes que devem ser incluídas nas vacinas contra a gripe sazonal para ambos os hemisférios, com base em dados de vigilância epidemiológica e nas características dos vírus circulantes na época sazonal anterior [27,32].

Dada a ausência de deteção confirmada do vírus B/Yamagata de ocorrência natural desde março de 2020 [61-63], a OMS em fevereiro de 2024 emitiu recomendações para o hemisfério Norte, que visavam com a maior brevidade possível, a mudança de produção para vacinas trivalentes sem o componente do vírus B/Yamagata [75]. O Grupo de Trabalho de Emergência (ETF) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou que os antigénios da linhagem B/Yamagata fossem removidos das vacinas vivas atenuadas,

idealmente para a época sazonal 2024/2025 [76]. Para todas as outras vacinas contra a gripe, a meta para completar a transição para formulações trivalentes será a época sazonal 2025/2026 [76].

As vacinas contra a gripe para a época sazonal 2024/2025, cultivadas em ovo de galinha, trivalentes devem incluir componentes de três subtipos do vírus influenza: um vírus semelhante ao A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09; um vírus semelhante ao A/Thailand/8/2022 (H3N2); e um vírus semelhante ao B/Austria/1359417/2021 (linhagem B/Victoria). Enquanto as vacinas tetravalentes ainda forem utilizadas, o componente da linhagem B/Yamagata permanece inalterado em relação às recomendações anteriores [75,76].

Características das vacinas contra a gripe

A maioria das vacinas contra a gripe é preparada a partir de vírus cultivados em ovos de galinha embrionados. Nos EUA e na Europa também há vacinas contra a gripe aprovadas produzidas em linhagens celulares, a partir de vírus cultivados em células ou vacinas recombinantes que usam antigénio de hemaglutinina produzido em células de insetos a partir de sequências de DNA [27].

Para a época sazonal 2024/2025, apenas estão disponíveis para prescrição em Portugal, na população pediátrica, vacinas contra a gripe cultivadas em ovo. Das quais três vacinas inativadas tetravalentes, em dose padrão, na forma de suspensão injetável [77-79], indicadas para indivíduos com idade ≥ 6 meses e uma vacina viva atenuada intranasal trivalente [80], indicada apenas para crianças e adolescentes, imunocompetentes, a partir dos 24 meses e até completar os 18 anos de idade (ver quadro 1).

Quadro 1 - idade, posologia e modo de administração das vacinas contra a gripe em idade pediátrica.

| Vaxigrip Tetra ^{®1} | Influvac Tetra ^{®1} | Fluarix Tetra ^{®1} | Fluenz trivalente ^{®1} |
|--|--|--|--|
| Modo de administração - injeção intramuscular ou subcutânea | Modo de administração - injeção intramuscular ou subcutânea profunda | Modo de administração - injeção intramuscular | Modo de administração - intranasal |
| Adultos e crianças ≥ 6 meses ² : 0,5 ml | | | ≥ 24 meses a < 18 anos: 0,2 ml (0,1 ml por narina) |
| Crianças até aos 8 anos (inclusive) vacinadas pela primeira vez contra a gripe sazonal devem fazer 2 doses, com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas | | | |

1. Resumo das características do medicamento (RCM) e Folheto informativo disponíveis em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
2. Incluindo durante gravidez e amamentação

A vacinação induz a produção de anticorpos neutralizantes, conferindo proteção ativa contra as estirpes do vírus contidas na vacina. As estirpes incluídas na LAIV são adaptadas ao frio, sensíveis à temperatura e atenuadas, de modo a haver replicação ao nível da nasofaringe e a estimular uma imunidade protetora semelhante à imunidade natural, incluindo imunidade da mucosa e imunidade mediada por células, nomeadamente resposta de células T. Os níveis específicos de títulos de anticorpos de inibição da hemaglutinação (IH) não foram correlacionados com a proteção contra o vírus da gripe, mas foram utilizados como medida da eficácia da vacina. O anticorpo contra um tipo ou subtipo do vírus da gripe confere proteção limitada, ou nenhuma proteção, contra outro. Adicionalmente, o anticorpo para uma

variação antigénica do vírus da gripe pode não conferir proteção contra uma nova variação antigénica do mesmo tipo ou subtipo [27,55,81].

A resposta imune protetora habitualmente é alcançada em 14 dias após a vacinação. Nos adultos, existe alguma evidência de maior proteção nos 14 a 90 dias após a vacinação com redução progressiva ao longo do tempo. Os dados disponíveis não indicam declínio equivalente em crianças, apoiando a vacinação de crianças desde a disponibilidade mais precoce das vacinas. Há evidência de que as respostas imunológicas à vacinação diminuem substancialmente com a idade [27,55,64,81]. As respostas de anticorpos em idosos são mais baixas do que em adultos mais jovens e isso provavelmente traduzir-se-á numa menor efetividade da vacina nesse grupo etário [27,64,81,82]. Acredita-se que a proteção conferida pela vacina dure pelo menos uma época sazonal. No entanto, esse nível de proteção vai diminuindo e nas épocas subsequentes será provavelmente mais baixo. Adicionalmente, pode haver mudanças nas estirpes circulantes de um ano para outro, razões pelas quais a revacinação anual é importante [27,55,64].

Todas as vacinas contra a gripe aprovadas em Portugal para a população pediátrica são imunogénicas, eficazes e têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade [77-80]. A eficácia das vacinas inativadas contra a gripe não está estudada abaixo dos 6 meses de idade e por isso não são recomendadas neste grupo etário [27].

A vacinação da grávida com a IIV é segura, imunogénica, e foi reportada transferência passiva de anticorpos de mães vacinadas para o recém-nascido, que poderão conferir proteção nos primeiros meses de vida até elegibilidade do lactente para vacinação [83-86]. Num ensaio clínico randomizado, a imunização materna com a vacina trivalente, demonstrou proteção do lactente para infeção por vírus influenza confirmada laboratorialmente durante quatro meses [87].

Segurança das vacinas

As vacinas contra a gripe têm um perfil de segurança elevado, com uma relação risco-benefício favorável. O efeito adverso mais comum das vacinas inativadas é a reação local (dor e eritema). Entre os sintomas sistêmicos, a febre, a mialgia e a fadiga apresentam frequência variável entre 5 e 20%. Esses efeitos geralmente são leves e não requerem atenção médica [27,32,77-79,81]. As reações adversas da LAIV mais comumente descritas na população pediátrica são congestão nasal, rinorreia (32%), cefaleia (13%), diminuição da atividade (10%), odinofagia (9%), anorexia (6%), mialgias (4%) e febre (7%). Os efeitos adversos verificam-se pouco tempo depois da vacinação e são normalmente ligeiros e limitados no tempo, resolvendo-se em 1-2 dias [80].

Efetividade das vacinas contra a gripe na população pediátrica

A efetividade das vacinas (EV) contra a gripe é variável, dependendo da idade, estado imunitário (infeções e vacinações contra a gripe prévias) e comorbilidades do indivíduo, bem como do tipo de vacina e grau de concordância entre os vírus contidos na vacina e em circulação na respetiva época sazonal. Quando a concordância entre o vírus vacinal e o vírus circulante é baixa, os benefícios da vacinação contra a gripe podem ser mais reduzidos [27,32,81,88].

Embora a vacinação contra a gripe não previna todos os casos de infeção pelo vírus influenza na população pediátrica, oferece benefícios diretos e indiretos substanciais à saúde da população, incluindo na proteção contra a doença grave e potencialmente fatal [89-91], na redução das hospitalizações

[92-101], na utilização dos serviços de saúde [102,103], na redução da prescrição antibiótica por sobreinfecção bacteriana [104,105], e na proteção indireta da população, nomeadamente na redução do absentismo escolar e laboral dos cuidadores [17-24,27,32].

Comparação entre IIV e LAIV. Com base nos resultados de três ensaios clínicos randomizados de comparação da LAIV com a IIV em crianças dos 2 aos 8 anos de idade, terem sugerido que a LAIV apresentava eficácia superior [106-109], várias comissões técnicas de vacinação nacionais nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, entre outras, recomendaram a LAIV em vez da IIV para certos grupos etários e épocas sazonais [14]. Essas recomendações variaram de país para país. Os EUA recomendaram preferencialmente a LAIV para crianças dos 2 aos 8 anos (época 2014-2015) [110]; o Canadá, para crianças dos 2 aos 17 anos (épocas 2011-2012 e 2012-2013) e dos 2 aos 6 anos (épocas de 2013-2014 a 2015-2016) [111]; o Reino Unido, para crianças dos 2 aos 3 anos (época 2013-2014), dos 2 aos 4 anos (época 2014-2015) e dos 2 aos 6 anos (época 2015-2016) [14]. Mais tarde, vários estudos observacionais caso-controlo nos EUA sugeriram que a vacina viva conferia menor efetividade para o vírus A(H1N1)pdm09 em relação à vacina inativada [112-113], tendo originado uma recomendação temporária de suspensão da LAIV na época 2016/2017 nos EUA [114]. A decisão foi revista posteriormente em fevereiro de 2018.

Ao contrário dos EUA, o Reino Unido, a Dinamarca e o Canadá confirmaram de forma consistente uma razoável EV para a LAIV [14,115], tendo sido também demonstrada proteção indireta [116]. Uma meta-análise evidenciou proteção significativa da LAIV contra o vírus A(H1N1)pdm09, contudo a EV foi relativamente baixa (32%; IC de 95%, 16%-44%) [117]. Algumas hipóteses para a menor efetividade da LAIV em relação ao vírus A(H1N1)pdm09 são a existência de interferência viral entre a estirpe da vacina A(H1N1)pdm09 e outros vírus da LAIV, a perda de EV com a vacinação repetida com LAIV e a possível termoinstabilidade da estirpe da vacina A(H1N1)pdm09.9 [14].

Uma revisão sistemática da Cochrane, que incluiu 41 ensaios randomizados controlados e mais de 200.000 crianças, a maioria com idade superior a dois anos, concluiu que a vacinação contra a gripe nas crianças entre os 3 e os 16 anos, reduz a incidência de gripe, tanto com LAIV (RR:0.22;IC95%:0.11-0.41) como com IIV (RR:0.36; IC95%:0.28-0.48) [118].

Posologia

As IIV de dose padrão, na forma de suspensão injetável, são indicadas para indivíduos com idade ≥ 6 meses. Devem ser administrados 0.5 ml preferencialmente por injeção intramuscular. Não devem em circunstância alguma ser administradas por via intravascular [77-79].

A LAIV é uma vacina adaptada ao frio e sensível à temperatura. Está indicada nas crianças imunocompetentes com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos. A LAIV é administrada por via intranasal, em um recipiente único pré-preenchido, com recurso ao uso de um pulverizador contendo 0,2 mL de vacina. Um removível clipe divisor de dose é preso ao pulverizador para facilitar a administração de 0,1 mL separadamente em cada narina. Se a criança espirrar imediatamente após a administração, a dose não deve ser repetida [80]. A LAIV é de fácil administração e apresenta um melhor perfil de aceitabilidade por parte das crianças e seus cuidadores [119].

A todas as crianças deve ser administrada apenas uma dose da vacina, com exceção das crianças dos 6 meses aos 8 anos de idade em que é recomendada a administração de duas doses de vacina, com pelo menos 4 semanas de intervalo, em caso de primovacinação ou história vacinal desconhecida [77-80]. Dos

6 meses aos 8 anos de idade, as crianças que já foram previamente vacinadas em épocas anteriores com 1 ou mais doses da vacina devem receber apenas 1 dose [32]. Para as crianças de 8 anos de idade, com fatores de risco para doença grave, que necessitam de 2 doses de vacina, ambas as doses devem ser administradas mesmo que a criança complete 9 anos entre a primeira e a segunda dose [32,120].

Quando se recomenda que uma criança receba duas doses de vacina em uma determinada época sazonal, as doses não precisam ser da mesma marca. Uma criança pode receber uma combinação de IIV e LAIV, se apropriado para a idade e estado de saúde [27,32,120].

Todos os atos vacinais devem ser registados durante a sessão vacinal, na Plataforma Nacional de Registo e Gestão da Vacinação (VACINAS). As equipas de vacinação devem ser constituídas por profissionais de saúde com formação e treino em vacinação e na atuação em casos de reações anafiláticas [16].

Coadministração de vacinas

As IIV podem ser administradas simultaneamente, antes ou depois de outras vacinas inativadas ou vivas atenuadas, do nirsevimab ou do palivizumab [16]. A LAIV3 pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas vivas ou inativadas, incluindo as vacinas contra a COVID-19 [27,32, 81,120,121].

Não foram encontrados estudos sobre potencial interferência imunológica entre LAIV e outras vacinas vivas atenuadas (orais ou parenterais) administradas num período de 4 semanas. Estudos sobre a administração concomitante da LAIV com a vacina contra o sarampo, parotidite, varicela ou vacinas vivas orais contra a poliomielite não encontraram evidências de interferência imunológica clinicamente significativas [122-124]. Um estudo descreveu uma diminuição estatisticamente significativa nos títulos de anticorpos contra a rubéola, mas sem aparente significado clínico, quando a VASPR foi administrada concomitantemente com a LAIV [123].

Dada a ausência de dados sobre interferência imunológica e por precaução, recomenda-se 4 semanas de intervalo entre a administração de LAIV e outras vacinas vivas não orais, caso não sejam administradas simultaneamente [32, 123]. A vacina oral contra a febre tifóide pode ser administrada simultaneamente ou em qualquer intervalo antes ou depois da LAIV trivalente [32,123].

Contraindicações e Precauções

São **contraindicações** à administração das vacinas contra a gripe a história de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, excepto ao ovo, e história de reação anafilática a uma dose anterior desta vacina. São **precauções** à vacinação, antecedentes de Síndrome de Guillain-Barré nas seis semanas seguintes à administração de uma dose da vacina. A decisão de vacinar deve ser ponderada caso a caso. Em caso de doença febril, doença aguda moderada ou grave, a vacinação deve aguardar até à recuperação completa, com o principal objetivo de evitar sobreposição dos sintomas da doença com eventuais efeitos adversos à vacinação [16].

A presença de **alergia ao ovo** não contraindica a administração das vacinas contra a gripe. Avaliações de estudos com o uso das vacinas inativadas e vivas, indicam que as reações alérgicas graves às vacinas com antigénios propagados em ovo de galinha em indivíduos com alergia ao ovo são improváveis. As crianças/adolescentes com antecedentes de alergia grave ao ovo devem ser vacinadas em meio hospitalar. Nas crianças com alergia ao ovo, só devem ser administradas vacinas contra a gripe inativadas com um teor muito baixo de ovalbumina (menos de 0,12 microgramas/ml) [81]. A LAIV com limite superior de ovalbumina de 0,12 microgramas/ml foi considerada segura para administração nas crianças

com alergia ao ovo [27,81]. Uma vez que a vacina contra a gripe, em cultura celular, não se encontra disponível para comercialização em Portugal, a LAIV é considerada a vacina de escolha, dado o menor risco de reação alérgica [27,81].

São **contraindicações adicionais à administração da LAIV** crianças/adolescentes imunocomprometidos e a realizar terapêutica com salicilatos. Não são considerados imunocomprometidos os doentes com infeção assintomática pelo VIH, nem os indivíduos medicados com corticosteroides tópicos/inalados ou sistémicos em doses baixas. Dado o risco teórico de transmissão de uma estirpe vacinal de uma pessoa vacinada com LAIV para um doente imunocomprometido, as crianças/adolescentes vacinados com LAIV devem restringir o contato com doentes com imunossupressão grave durante 7-14 dias após vacinação. Embora os estudos em animais não indiquem efeitos nefastos diretos ou indiretos e os dados pós-comercialização evidenciem alguma segurança no caso de administração inadvertida da vacina durante a gravidez, a LAIV por precaução não é recomendada durante a gravidez [80].

Uma revisão sistemática que incluiu 14 estudos ao longo de 20 anos, demonstrou que a LAIV foi bem tolerada, em crianças e adultos dos 2 aos 49 anos de idade, com asma com gravidade ligeira e moderada ou sibilância recorrente, sem preocupações de segurança ou aumento de risco identificado para qualquer um dos resultados respiratórios medidos quando comparado com vacinas inativadas ou controlos [125]. Num estudo com 151 crianças dos 5 aos 17 anos de idade com asma que foram randomizados para receber IIV4 ou LAIV4, a LAIV4 não foi associada a aumento da frequência de sintomas ou exacerbações da asma em comparação com IIV4 [126].

A LAIV pode ser administrada a crianças com asma estável e não grave. Não deve ser administrada a crianças ou adolescentes com asma grave (definida como asma medicada com corticosteroides orais ou inalatórios em altas doses), sibilância ativa ou constatada nas últimas 2 semanas prévias à vacinação.

Os antivirais, como por exemplo o oseltamivir e o zanamivir podem inativar o vírus da vacina contido na LAIV. A administração da LAIV deve ser adiada até 48 horas após a última dose do antiviral. A administração de medicamentos antivirais contra a gripe no período de duas semanas após a vacinação com LAIV pode afetar a resposta à vacina. Nesse caso a revacinação deve ser equacionada, pelo menos 48 horas após a interrupção dos antivirais ou com uma vacina inativada que pode ser administrada a qualquer momento [80].

Não se recomenda a administração da LAIV nas crianças com fístulas de LCR não corrigidas, com implantes cocleares recentes (1 semana antes até 2 semanas depois) e com malformações craniofaciais não corrigidas [81].

Apesar de não existirem dados sobre a efetividade da LAIV administrada em crianças e adolescentes com congestão nasal ou rinorreia, estas podem impedir a entrega da vacina à mucosa da nasofaringe. Deve ser considerado o adiamento da administração até resolução da congestão nasal ou a administração de uma vacina inativada [27,80].

Experiência com a utilização das vacinas contra a gripe

A OMS considera que a vacinação é especialmente importante para pessoas com alto risco de complicações graves e para pessoas que vivem com ou cuidam de indivíduos de alto risco, recomendando a administração aos idosos, indivíduos com condições médicas crónicas com maior risco

de complicações, às crianças com idade entre os 6 e os 59 meses, à grávida e profissionais de saúde (sem ordem específica) [1,3-5,127].

A OMS aconselha os países a considerarem a inclusão de programas de vacinação contra a gripe sazonal na população pediátrica, de acordo com a epidemiologia local, a carga nacional da gripe, os recursos disponíveis e as políticas e prioridades nacionais [128]. A vacinação contra a gripe pediátrica proporciona um efeito direto nos indivíduos vacinados e um efeito indireto nos indivíduos não vacinados, reduzindo a população suscetível e modulando a propagação da gripe na comunidade [2, 14-15, 17-24].

Vários países reconhecem os custos da gripe pediátrica e o papel das crianças na transmissão da doença, com inclusão da estratégia da vacinação da população pediátrica nos seus programas de vacinação sazonal [2,14,15]. Os EUA, o Canadá, o Reino Unido e a Finlândia [2,14] foram os primeiros países a implementá-la. Nos últimos anos, programas pediátricos contra a gripe foram incluídos num número significativo de países europeus, sendo a LAIV, preferencialmente recomendada na população pediátrica [129].

A vacinação universal pediátrica dos 6 meses aos 18 anos é recomendada nos EUA e no Canadá. Na época sazonal 2024/2025 é utilizada a IIV ou a LAIV, sem preferência, respeitando as indicações de acordo com idade e o estado de saúde da criança/adolescente [32,120].

O Reino Unido (RU) iniciou a vacinação universal pediátrica em 2013 com LAIV. Para a época sazonal 2024/2025, o RU recomenda a vacinação nas crianças com idade entre os 2 e os 17 anos, com a LAIV3 na ausência de contraindicações. Nas crianças com fatores de risco para doença grave, em que a LAIV esteja contraindicada recomendam a vacina celular. No grupo etário, entre os 6 meses e os 23 meses de idade, apenas recomendam a vacinação das crianças com doenças de risco, com a vacina celular ou IIV [81].

Para a época sazonal de 2024/2025, Espanha recomenda a vacinação contra a gripe de forma sistemática a todas as crianças com idade compreendida entre os 6 e os 59 meses de idade, sem preferência estabelecida entre a LAIV e IIV a partir dos 24 meses. A partir dos 5 anos de idade, restringe a vacinação contra a gripe aos grupos de risco [130].

Desde 2023 França recomenda a vacina contra a gripe a todas as crianças com idade compreendida entre os 2 e os 17 anos de idade, sendo a LAIV a vacina preferencialmente recomendada [131].

Vigilância da Gripe

A Comissão de Vacinas reforça a necessidade de manter uma monitorização da gripe através da vigilância clínico-epidemiológica e laboratorial dos vírus respiratórios circulantes e do *burden* da doença na população pediátrica em Portugal, bem como da efetividade e segurança das vacinas em utilização nesta população.

As recomendações atuais poderão ter que ser ajustadas a recomendações oficiais adicionais que venham a ser emitidas pelas autoridades de saúde ou a limitações de disponibilidade de vacina.

Referências:

1. World Health Organization. Vaccine standardization influenza [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/influenza>.
2. Rizzo C, Rezza G, Ricciardi W. Strategies in recommending influenza vaccination in Europe and US. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018 Jan 9;14(3):693–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1367463>.
3. World Health Organization. Global influenza strategy 2019-2030 [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>.
4. Lee A. Immunization agenda 2030 [Internet]. 2024. [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://www.immunizationagenda2030.org>.
5. World Health Organization. Influenza [Internet]. Who.int. [cited 2024 Jun 28]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/seasonal-influenza>.
6. Usonis V, Anca I, André F, Chlibek R, Ivaskeviciene I, Mangarov A, et al. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infectious Diseases* 2010 Jun 14;10(1). doi: 10.1186/1471-2334-10-168
7. 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. *New England Journal of Medicine*. 2000 Jan 27;342(4):225–31. doi: 10.1056/NEJM200001273420401.
8. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness Among Schoolchildren During Influenza Season. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002 Oct 1;156(10):986-91. doi: 10.1001/archpedi.156.10.986.
9. Lopalco PL, Giesecke J. Technical Report of the Scientific Panel on Vaccines and Immunisation: infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. *ecdc* [Internet] 2007 [cited 2024 Sep 28]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0701_TER_Scientific_Panel_on_Vaccines_and_Immunisation.pdf
10. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med* [Internet]. 2008;5(3):e74. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050074>.
11. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of Myxoviruses and Paramyxoviruses in children. *The Journal of Infectious Diseases*. 1981 Nov 1;144(5):433–41. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/144.5.433>.
12. Glezen WP. Herd protection against influenza. *Journal of Clinical Virology*. 2006 Dec;37(4):237–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2006.08.020>.

13. Villani L, D'Ambrosio F, Ricciardi R, de Waure C, Calabrò GE. Seasonal influenza in children: Costs for the health system and society in Europe. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2022 Apr 15;16(5):820–31. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12991>.
14. Pebody R, McMenamin J, Nohynek H. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Archives of Disease in Childhood*. 2018;103(1):101-105. doi:10.1136/archdischild-2016-312165. Epub 2017 Aug 30.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine Scheduler Influenza [Internet]. Europa.eu. [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=15&SelectedCountryIdByDisease=-1>.
16. Direção Geral da Saúde. Norma 007/2024 de 04/09/2024 da DGS. Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono-Inverno 2024-2025, de 04/09/2024. DGS.pt [cited 2024 sep 28]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0720-24-de-04092024-campanha-de-vacinacao-sazonal-contr-a-gripe-outono-inverno-2024-2025-pdf.aspx>.
17. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, Aoki F, Horsman G, Van Caesele P, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Webby R, Walter SD. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Mar 10;303(10):943-50. doi: 10.1001/jama.2010.250.
18. Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine*. 2008 Sep 26;26(41):5321-30. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.101.
19. Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr: Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of school children in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 2009 Sep 15;170:679–686. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp237>
20. Pitman RJ, White LJ, Sculpher M: Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2011, doi:10.1016/j.vaccine.2011.11.106.
21. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Piedra PA: Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2010 Dec 1;202(11):1626–1633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974041/>
22. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *New England Journal of Medicine*. 2001 Mar 22;344(12):889-896. doi: 10.1056/NEJM200103223441204.
23. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K: Effectiveness of school-based influenza vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2006 Dec 14;355(24):2523–32. doi: 10.1056/NEJMoa055414.
24. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, King C, Chiu C, Isaacs D, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza:

Implications for Policy. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Maio 5;65:719-728. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cix420>

25. Infarmed. Prescrição da vacina contra a gripe – Recomendação. Circular Informativa n.º 099/CD/100.20.200 de 12/11/2020. [Infarmed.pt](https://www.infarmed.pt) [cited 2024 nov 12]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/10570147.

26. CDC Yellow Book 2024. Influenza. [CDC.gov](https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/influenza) [cited 2024 sep 12]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/influenza>.

27. Green Book. Chapter 19: Influenza. [Gov.uk](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654cf306014cc90010677371/Green-book-chapter-19-influenza-3November2023.pdf) [cited 2024 sep 12]. Available from: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654cf306014cc90010677371/Green-book-chapter-19-influenza-3November2023.pdf>.

28. Lau LLH, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010 May 15;201(10):1509–16. doi: 10.1086/652241.

29. Influenza case definition. Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Available from: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj.

30. Tokars JI, Olsen SJ, Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 May 2;66(10):1511–1518. doi: 10.1093/cid/cix1060.

31. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated US Flu Disease Burden. Available at: <https://www.cdc.gov/flu-burden/php/data-vis/index.html>. Accessed Sep 18, 2024.

32. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2024-2025: Technical Report. *Pediatrics*. 2024 Oct 1;154(4):e2024068508. doi: 10.1542/peds.2024-068508.

33. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections. *Frontiers in Microbiology*. 2016 Mar 21;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342.

34. Barnes M, Youngkin E, Zipprich J, Bilski K, Gregory CJ, Dominguez SR, Mumm E, McMahon M, Como-Sabetti K, Lynfield R, Chochua S, Onukwube J, Arvay M, Herlihy R. Notes from the Field: Increase in Pediatric Invasive Group A Streptococcus Infections - Colorado and Minnesota, October-December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Mar 10;72(10):265-267. doi: 10.15585/mmwr.mm7210a4.

35. Antoon JW, Hall M, Herndon A, Johnson DP, Brown CM, Browning WL, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Influenza-Associated Neurologic Complications in Children. *Journal of Pediatrics*. 2021 Dec 1;239:32-38.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.075.

36. Frankl S, Coffin SE, Harrison JB, Swami SK, McGuire JL. Influenza-Associated Neurologic Complications in Hospitalized Children. *J Pediatr*. 2021 Dec;239:24-31.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.039.

37. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly US influenza surveillance report (FluView). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>. Accessed Sep 14, 2024.

38. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):31-40 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822994>
39. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics*. 2006 Dec 1;118(6):2409-17. doi: 10.1542/peds.2006-1475
40. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):740-8. doi: 10.1542/peds.2006-2679.
41. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clinical Infectious Diseases* 2012 May;54(10):1427-36. doi: 10.1093/cid/cis211. Epub 2012 Apr 10.
42. Neuzil KM, Reed, GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *American Journal of Epidemiology*. 1998 Dec 1;148(11):1094–102. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009587.
43. O’Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. 2004 Mar 1;113(3):585-93. doi: 10.1542/peds.113.3.585.
44. Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, et al. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *EuroSurveillance*. 2008 Oct 23;13(43). doi: 10.2807/ese.13.43.19018-en.
45. Pebody R, Zhao E, Cleary P, et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Eurosurveillance*. 2010 May 20;15(20):19571.
46. White EB, O’Halloran A, Sundaresan D, et al. High influenza incidence and disease severity among children and adolescents aged <18 years—United States, 2022–23 season. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]*. 2023;72(41):1108–1114. doi: 10.15585/mmwr.mm7241a2.
47. Hauge SH, de Blasio BF, Håberg SE, Oakley L. Influenza hospitalizations during childhood in children born preterm. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2022 Mar;16(2):247–254. doi: 10.1111/irv.12908. Epub 2021 Sep 14.
48. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Internet]. *Who.int*. [cited 2024 Jun 28]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
49. Pierce M, Kurinczuk, JJ, Spark, P et al. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ*. 2011 Jun 14;342:d3214. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3214>
50. Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Jun 1;204(6):S58-63. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.058
51. World Health Organization. The burden of Influenza [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-burden-of-influenza>.

52. Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Global Health*. 2020 Apr;8(4):e497-e510
53. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Current Opinion in Pediatrics* [Internet]. 2015 Feb;27(1):110–5. doi: 10.1097/MOP.000000000000184.
54. Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010). *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Jan 1;52(suppl 1):S75–S82. doi: 10.1093/cid/ciq012.
55. McCullersin JA. Influenza virus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th edition elsevier:178, 1729–1745.e9
56. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012 Nov 12;12:968. doi: 10.1186/1471-2458-12-968.
57. Diário da República n.º 243/2016, 1º Suplemento, Série II de 2016-12-21, páginas 2 – 22. Despacho n.º 15385-A/2016, de 21 de dezembro. Doenças de Notificação Obrigatória. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/15385-a-2016-105574339>
58. Caldas Afonso A, Gouveia C, Januário G, Carmo M, Lopes H, Bricout H, Gomes C, Froes F. Uncovering the burden of Influenza in children in Portugal, 2008–2018. *BMC Infectious Diseases*. 2024 Jan 18;24(1):100. doi: 10.1186/s12879-023-08685-z.
59. Programa Nacional de Vigilância da Gripe. Relatório da época 2022/2023. [cited 2024 Sep 19]. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/8728>.
60. Programa Nacional de Vigilância da Gripe. Relatório da época 2023/2024. [cited 2024 Nov 19]. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/9227>.
61. GISAID. [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://gisaid.org/influenza-subtypes/>
62. Flunet. [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/tools/flunet/flunet-summary>
63. Caini, Saverio et al. Probable extinction of influenza B/Yamagata and its public health implications: a systematic literature review and assessment of global surveillance databases. *The Lancet Microbe*. 2024 May 1;100851–1. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00066-1)
64. Guiomar R, Pereira da Silva S, Costa I, Conde P, Cristóvão P, Rodrigues, et al. Seroprevalence of Protective Antibodies Against Influenza and the Reduction of the Influenza Incidence Rate: An Annual Repeated Cross-Sectional Study From 2014 to 2019. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2024 May 1;18(5):e13307. doi: 10.1111/irv.13307.
65. Hoy G, Kuan G, López R, Sánchez N, López B, Ojeda S, et al. The Spectrum of Influenza in Children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2023 Feb 8;76(3):e1012–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36069178/>

66. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) I, “Taxa de Cobertura da Vacina Antigripal Sazonal. dados.gov,” Published (2023), Accessed August 23, 2023. <https://dados.gov.pt/pt/datasets/taxa-de-cobertura-da-vacina-antigripal-sazonal-1/#resources>.
67. Zhang, H. D. Stacey, C. E. Mullarkey, and M. S. Miller, Original Antigenic Sin: How First Exposure Shapes Lifelong Anti-Influenza Virus Immune Responses. *Journal of Immunology*. 2019 Jan 7;202(2): 335–340. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801149>.
68. Kissling E, Nunes B, Robertson C, Valenciano M, Reuss A, Larrauri A, et al. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Eurosurveillance*. 2016 Apr 21;21(16). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30201.
69. A. Sauerbrei, R. Schmidt-Ott, H. Hoyer, and P. Wutzler. Seroprevalence of Influenza A and B in German Infants and Adolescents. *Medical Microbiology and Immunology*. 2009 Feb 5;198(2):93–101. <https://doi.org/10.1007/s00430-009-0108-7>.
70. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FRM, Ventresca M, Wilks S, Smith DJ, et al. Prevalence of Antibodies against Seasonal Influenza A and B Viruses in Children in Netherlands. *Clinical and Vaccine Immunology* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Feb 6];18(3):469–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067385/>
71. C. R. Brown, J. M. McCaw, E. J. Fairmaid, et al. Factors Associated With Transmission of Influenza-Like Illness in a Cohort of Households Containing Multiple Children. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015 Aug 4;9(5):247–54. doi: 10.1111/irv.12331.
72. J. G. Petrie, S. E. Ohmit, B. J. Cowling, et al. Influenza Transmission in a Cohort of Households With Children: 2010-2011. 2010-2011. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Sep 25 [cited 2022 Sep 14];8(9):e75339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783407/>
73. N. Principi, S. Esposito, R. Gasparini, P. Marchisio, and P. Crovari. Burden of Influenza in Healthy Children and their Households. *Archives of Disease in Childhood*. 2004 Nov 1;89(11):1002–1007. doi: 10.1136/adc.2003.045401. Retraction in: *Arch Dis Child*. 2006 Sep;91(9):797. doi: 10.1136/adc.2003.045401corr1.
74. S. Mimura, T. Kamigaki, Y. Takahashi, T. Umenai, M. Kudou, and H. Oshitani. Role of Preschool and Primary School Children in Epidemics of Influenza A in a Local Community in Japan During Two Consecutive Seasons With A(H3N2) as a Predominant Subtype. *PLoS ONE* 2015 May 5;10(5): e0125642-2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125642>.
75. World Health Organization. Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2024-2025 northern hemisphere influenza season [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/news/item/23-02-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>.
76. European Medicines Agency. EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2024-2025-seasonal-flu-vaccine-composition>.

77. [RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Fluarix Tetra[®], Vacina contra a gripe (virião fragmentado, inativado) [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
78. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Vaxigrip Tetra[®] Vacina quadrivalente contra a gripe (virião fragmentado, inativado) [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
79. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Influvac Tetra[®] (vacina antigripal inativada, antigénio de superfície) [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
80. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Fluenz[®] Vacina contra a gripe (viva atenuada, nasal) [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/fluenz-epar-product-information_pt.pdf
81. UK Health Security Agency. Flu vaccination programme 2024 to 2025: information for healthcare practitioners. [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-programme-information-for-healthcare-practitioners/flu-vaccination-programme-2023-to-2024-information-for-healthcare-practitioners>
82. Haralambieva IH, Painter SD, Kennedy RB, et al. The Impact of Immunosenescence on Humoral Immune Response Variation after Influenza A/H1N1 Vaccination in Older Subjects. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0122282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122282>.
83. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993 Sep;168(3):647-56. doi: 10.1093/infdis/168.3.647.
84. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, et al. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *Journal of Infectious Diseases*. 1980 Dec;142(6):844-9. doi: 10.1093/infdis/142.6.844.
85. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 1987 Apr;6(4):398-403. doi: 10.1097/00006454-198704000-00011.
86. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *New England Journal of Medicine*. 2010 Apr 29;362(17):1644-6. doi: 10.1056/NEJMc0912599
87. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2016 Sep;16(9):1026-1035. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30054-8. Epub 2016 May 31.

88. Trombetta CM, Kistner O, Montomoli E, Viviani S, Marchi S. Influenza viruses and vaccines: The role of vaccine effectiveness studies for evaluation of the benefits of influenza vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 1;10(5):714. doi: 10.3390/vaccines10050714.
89. Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. Influenza associated pediatric deaths in the United States, 2010-2016. *Pediatrics*. 2018 Apr;141(4):e20172918. doi: 10.1542/peds.2017-2918. Epub 2018 Feb 12.
90. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20164244. doi: 10.1542/peds.2016-4244. Epub 2017 Apr 3
91. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Pediatric Intensive Care Influenza Investigators. Vaccine effectiveness against life threatening influenza illness in US children. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Aug 25;75(2):230–238. doi: 10.1093/cid/ciab931.
92. Feldstein LR, Ogokeh C, Rha B, et al. Vaccine effectiveness against influenza hospitalization among children in the United States, 2015-2016. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021 Mar 26;10(2):75–82. doi: 10.1093/jpids/piaa017.
93. Segaloff HE, Leventer-Roberts M, Riesel D, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalization in fully and partially vaccinated children in Israel: 2015-2016, 2016-2017, and 2017-2018. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 27;69(12):2153–2161. doi: 10.1093/cid/ciz125.
94. Blyth CC, Cheng AC, Crawford NW, et al; Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance (PAEDS), Influenza Complications Alert Network (FluCAN) Collaboration. The impact of new universal child influenza programs in Australia: vaccine coverage, effectiveness and disease epidemiology in hospitalised children in 2018. *Vaccine*. 2020 Mar 17;38(13):2779–2787. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.031. Epub 2020 Feb 24.
95. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Mar 23;38(14):2893–2903. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.049. Epub 2020.
96. Pebody RG, Zhao H, Whitaker HJ, et al. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):158–164. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.035. Epub 2019 Oct 21.
97. Shinjoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza A in children based on the results of various rapid influenza tests in the 2018/19 season. *PLoS One*. 2021 Mar 26;16(3):e0249005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249005>.
98. Yildirim I, Kao CM, Tippet A, et al. A retrospective test-negative case-control study to evaluate influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations in children. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 16;73(10): 1759–1767. doi: 10.1093/cid/ciab709.
99. Tran D, Vaudry W, Moore D, et al; Members of the Canadian Immunization Monitoring Program Active. Hospitalization for influenza A versus B. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3):e20154643. doi: 10.1542/peds.2015-4643. Epub 2016 Aug 17.

100. Campbell AP, Ogokeh C, Weinberg GA, et al. New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Effect of vaccination on preventing influenza-associated hospitalizations among children during a severe season associated with B/Victoria viruses 2019-2020. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Aug 16;73(4):e947–e954. doi: 10.1093/cid/ciab060.
101. Chung JR, Rolfes MA, Flannery B, et al; US Influenza Vaccine Effectiveness Network; the Influenza Hospitalization Surveillance Network; and the Assessment Branch, Immunization Services Division, Centers for Disease Control and Prevention. Effects of influenza vaccination in the United States during the 2018-2019 influenza season. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct 15;71(8):e368–e376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1244>.
102. Hood N, Flannery B, Gaglani M, et al. Influenza vaccine effectiveness among children: 2011-2020. *Pediatrics*. 2023 Apr 1;151(4):e2022059922. doi: 10.1542/peds.2022-059922.
103. Adams K, Weber ZA, Yang D-H, et al. Vaccine effectiveness against pediatric influenza-A-associated urgent care, emergency department, and hospital encounters during the 2022-2023 season: VISION Network. *Clinical Infectious Diseases*. Online University of Chicago Press [Internet]. 2024 Mar 20;78(3):746–755. doi: 10.1093/cid/ciad704.
104. Sinnathamby MA, Warburton F, Guy R, Andrews N, Lamagni T, Watson C, Bernal JL. Epidemiological Impact of the Pediatric Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) Program on Group A Streptococcus (GAS) Infection in England. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023 May 18;10(6):ofad270. doi: 10.1093/ofid/ofad270.
105. Younas M, Royer J, Winders HR, et al. Temporal association between influenza vaccination coverage and ambulatory antibiotic use in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jul 1;41(7):600–602. doi: 10.1097/INF.0000000000003533. Epub 2022 Jun 7.
106. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *The Pediatric Infectious Diseases Journal* 2006 Oct;25(10):870-9. doi: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85.
107. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *The Pediatric Infectious Diseases Journal* 2006 Oct;25(10):860-9. doi: 10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf.
108. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *New England Journal of Medicine*. 2007 Feb 15;356(7):685-96. doi: 10.1056/NEJMoa065368.
109. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine*. 2012 Jan 20;30(5):886-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.104. Epub 2011 Dec 7.
110. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United

States, 2015-16 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(30):818-825. doi: 10.15585/mmwr.mm6430a3

111. National Advisory Committee on Immunization. Influenza and statement on seasonal influenza vaccine for 2016-2017: addendum—LAIV use in children and adolescents In: *Canadian Immunization Guide*. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2016:1-9.

112. Poehling KA, Caspard H, Peters TR, et al. 2015-2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Feb 10;66(5):665-672. doi: 10.1093/cid/cix869.

113. Chung JR, Flannery B, Ambrose CS, et al. Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine Effectiveness. *Pediatrics* 2019 Feb;143(2):e20182094. doi: 10.1542/peds.2018-2094.

114. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with vaccines. *MMWR Recommendations and Reports*. 2016 Aug 26;65(5):1–54. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6505a1>.

115. Buchan SA, Booth S, Scott AN, Simmonds KA, Svenson LW, Drews SJ, et al. Effectiveness of Live Attenuated vs Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012-2013 Through 2015-2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr*. 2018 Sep 1;172(9):e181514. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1514.

116. Pebody R, Green H, Andrews N, et al. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Eurosurveillance*. 2015 Oct 1;20(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029.

117. Caspard H, Mallory RM, Yu J, Ambrose CS. Live-attenuated influenza vaccine effectiveness in children from 2009 to 2015-2016: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(3). doi: 10.1093/ofid/ofx111

118. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004879. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/4651858.CD004879.pub5/full>.

119. Zornoza Moreno M, Pérez-Martín J, Robles Mañueco M. Parents and teachers' perspectives on a school-located influenza vaccination program: A pilot study in the Region of Murcia, Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2024 Dec 31;20(1):2328406. doi: 10.1080/21645515.2024.2328406.

120. Canadian Paediatric Society. Vaccine recommendations for children and youth for the 2024/2025 influenza season. [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: <https://cps.ca/documents/position/vaccine-recommendations-for-children-and-youth-for-the-2024-2025-influenza-season>

121. Javier Álvarez Aldeán et al. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la temporada 2024-2025. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2024 Jun [cited 2024 Sep 19];100(6):438–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.04.012>

122. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009 Sep 04;27(40):5472-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.002>.
123. Lum LCS, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010 Feb 10;28(6):1566-74. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.11.054>.
124. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):508-16. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1064>.
125. Bandell A, Ambrose CS, Maniaci J, Wojtczak H. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adults with asthma: a systematic literature review and narrative synthesis. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Jun;20(6):717–728. doi: 10.1080/14760584.2021.1925113. Epub 2021 Jun 24.
126. Sokolow AG, Stallings AP, Kerckmar C, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in children with asthma. *Pediatrics*. 2022 Apr 1;149(4):e202105543. doi: 10.1542/peds.2021-055432.
127. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2012 Nov 23;87(47):461-76.
128. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022 [Internet]. 2022, 97, 185–208. *Who.int*. [cited 2024 Jun 28]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/354264/WER9719-eng-fre.pdf?sequence=1>.
129. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Vaccine Scheduler Influenza* [Internet]. *Europa.eu*. [cited 2024 Jun 28]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=15&SelectedCountryIdByDisease=-1>.
130. Ministerio da Sanidade. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2024-2025 en España. [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/RecomendacionesVacunacion_Gripe-Covid19.pdf
131. Haute Autorité de Santé. Recommendations for good practice: review of the seasonal influenza vaccination strategy. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. Haute Autorité de Santé website. Accessed November 01, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350703/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-evaluation-de-la-pertinence-de-l-extension-de-la-vaccination-chez-les-enfants-sans-comorbidite.