



## Recomendações para a vacinação contra a varicela

Sociedade de Infecçiologyia Pediátrica/ Sociedade Portuguesa de Pediatria

Em Portugal a vacina da varicela não está incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) mas está autorizada pelo INFARMED e disponível para prescrição médica.

Foi neste contexto que a Sociedade de Infecçiologyia Pediátrica (SIP), em conjunto com a Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), organizou um workshop sobre a vacina contra a varicela, cujas conclusões aqui se resumem e que pretendem servir de orientação para a sua utilização no nosso país.

### Introdução

O vírus varicela-zoster (VVZ) é o agente causal da varicela e do herpes zoster. A varicela é uma doença predominantemente da infância, benigna e altamente contagiosa, com taxas de transmissão aos contactos susceptíveis de 61-100%<sup>1</sup>. Pode contudo associar-se a complicações graves, quer associadas a sobre-infecção bacteriana (celulite, pneumonia, fascíte, choque tóxico), quer ao próprio VVZ (cerebelite, encefalite, pneumonia). Estas ocorrem sobretudo em situações de imunodeficiência celular, mas também em crianças previamente saudáveis. Nas leucemias e transplante de órgão, cerca de 50% das crianças desenvolvem complicações com uma mortalidade global de 7 a 17% se não forem tratadas com aciclovir<sup>2</sup>.

Os adolescentes e os adultos são mais susceptíveis a complicações graves, com um aumento vinte vezes superior na mortalidade entre os 15 e os 44 anos<sup>3,4</sup>.

A infecção na grávida acarreta um risco adicional para a mulher, nomeadamente pela maior incidência de pneumonite que, sem tratamento, pode ser fatal em cerca de 40% dos casos<sup>5</sup>. Também no feto, pode ocorrer a síndrome de Varicela Congénita<sup>6</sup> e, no recém-nascido, varicela grave quando a doença materna se manifesta 5 dias antes ou 2 dias após o parto.

A infecção por VVZ pode ressurgir anos ou décadas mais tarde na forma de herpes-zoster (HZ), situação que pode evoluir com complicações semelhantes às da varicela. Esta reacção afecta 10-30% da população e está associada a uma morbilidade e mortalidade significativas nos indivíduos idosos e nos imunocomprometidos<sup>7</sup>.

A OMS recomenda que as actuais vacinas contra a varicela só devem ser utilizadas na criança se se assegurar uma cobertura vacinal acima dos 85-90%, pelos riscos que a alteração epidemiológica induzida pode acarretar<sup>8</sup>.

A vacina da varicela está disponível nos EUA desde 1995 com recomendação de vacinação universal. Na Europa, encontra-se actualmente recomendada para vacinação universal na Alemanha, Espanha, Itália, Holanda e Suíça<sup>9-11</sup>.

### Vacina

A vacina contra a varicela é constituída por VVZ vivo atenuado (estirpe Oka). É uma vacina segura no imunocompetente. Estão descritos casos raros de encefalite, ataxia, convulsões, neuropatia, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia, acidente vascular cerebral e até morte, mas sem que a relação de causalidade estivesse definitivamente estabelecida<sup>12,13</sup>.

O vírus da vacina da varicela pode causar infecções graves no imunodeprimido estando descrito 2 casos em que o vírus vacinal se tornou resistente ao aciclovir<sup>12,14-16</sup>.

Não pode ser administrada a imunodeprimidos e grávidas, menores de 1 ano, e indivíduos submetidos a terapêutica com salicilatos. Não devem ser prescritos salicilatos até 6 semanas após a vacinação<sup>17</sup>.

Pode verificar-se transmissão secundária de vírus vacinal a pessoas susceptíveis, nas situações em que há erupção cutânea vacinal<sup>18,19</sup>.

Tal como o VVZ selvagem, causa uma infecção persistente e pode eventualmente causar zona. O zoster vacinal pode ter um intervalo de ressurgimento mais curto do que do vírus selvagem<sup>17</sup>. Em 19 de 22 casos de zoster comprovadamente causados pela estirpe Oka não se tinha verificado erupção pós vacinal<sup>12</sup>.

A vigilância após implementação da vacinação universal das crianças com uma toma única nos EUA mostrou uma diminuição de cerca de 90% na incidência, de 88% no número de internamentos e 92% de mortalidade nas crianças entre os 1 e

### Correspondência:

Conceição Neves  
conceicaoneves59@gmail.com

4 anos de idade e de 74% para todas as idades abaixo dos 50 anos<sup>20</sup>. Verificou-se contudo que a taxa anual de varicela nos indivíduos vacinados, aumenta significativamente com o tempo após a vacinação, de 1,6 casos por 1000-pessoas/ano no primeiro ano de vacinação até 9,0 por 1000 pessoas/ano aos 5 anos e 58,2 por 1000 pessoas/ano aos 9 anos<sup>21</sup>. A imunidade de grupo provou ser insuficiente verificando-se a transmissão do vírus selvagem entre vacinados<sup>22</sup>. Para diminuir o impacto da varicela na população, o esquema de vacinação preconizado actualmente é de uma primeira dose entre os 12-15 meses e uma segunda dose aos 4-6 anos.

A varicela que surge nos vacinados é habitualmente mais ligeira e observa-se uma protecção significativa contra a sobre-infecção cutânea associada a varicela nos vacinados versus nos não vacinados. Para as complicações mais raras e graves, a interpretação dos resultados torna-se difícil devido ao número escasso de casos – o amplo intervalo de confiança de 95% impossibilitou tirar conclusões<sup>23</sup>.

Os surtos de varicela em indivíduos vacinados podem ser devidos à menor concordância antigénica entre a estirpe Oka japonesa e outras estirpes selvagens. Foram descritos 7 genótipos de vírus selvagens do VVZ com forte associação geográfica. Nos EUA e Europa predominam estirpes europeias específicas e a eficácia da estirpe Oka contra estes genótipos está actualmente a ser examinada num estudo europeu de grande escala<sup>19,20,23,24</sup>.

Não é previsível que esta vacina permita erradicar a varicela. Pode eclodir varicela em cerca de 20% dos vacinados e, estes podem ser o caso index em surtos da doença. Além disso o VVZ selvagem persistente na população, pode reactivar como zoster<sup>25</sup>. A OMS e o CDC assumem com particular importância a necessidade de se assegurar uma cobertura vacinal superior a 85-90% nas populações onde a vacina é introduzida. Caso contrário corre-se o risco de aumentar a população de adolescentes e adultos susceptíveis, o que levaria ao aumento da morbidade global, contrabalançando os benefícios adquiridos pela vacinação na infância. A vacinação universal deve diminuir substancialmente este risco, mas não se pode ainda assumir que o anula.

Outra possível consequência é o aumento da incidência do herpes zoster, já que a exposição repetida a casos de varicela funciona como um reforço imune, diminuindo o risco de desenvolvimento de zoster. Dois estudos, em Inglaterra e País de Gales, mostram uma menor incidência de zoster em adultos que contactam regularmente com crianças<sup>26,27</sup>.

Do ponto de vista meramente matemático, pensa-se que a vacinação de rotina poderá conduzir a cerca de 20-50% de aumento de incidência de herpes zoster entre 5-25 anos após o início do programa vacinal, especialmente entre indivíduos entre 10-44 anos<sup>26</sup>. Pode ser ainda muito cedo para detectar estas variações de incidência sendo importante continuar a sua monitorização com estudos longitudinais alargados. Este impacto poderá eventualmente ser minimizado ou anulado pela utilização da vacina para o herpes zoster.

A utilização da vacina da varicela pré transplante de órgão sólido pode reduzir a morbidade nesta população pediátrica e conduzir a benefícios consideráveis para as famílias e sistemas de saúde<sup>28</sup>. Há no entanto uma necessidade real para que o impacto da sua utilização neste grupo de crianças seja monitorizado<sup>29</sup>.

As orientações do ACIP referem que a vacina deve ser considerada nas crianças com infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sem imunossupressão grave (linfócitos T CD4+ com valor superior ou igual a 15%) em duas doses com três meses de intervalo. Os dados são limitados, mostram boa tolerância e resposta serológica, mas não há resultados de eficácia<sup>30</sup>.

Relativamente à utilização da vacina na profilaxia pós contacto, em crianças e adultos, foi efectuada uma revisão recente de três estudos englobando 110 crianças saudáveis com contacto doméstico de varicela (irmãos de caso índice). Os autores concluíram que estes pequenos estudos sugerem que a vacina da varicela administrada até 3 dias após o contacto doméstico de varicela, reduz a taxa de infecção e a gravidade da doença. Contudo os estudos variaram na sua qualidade, desenho, vacina usada e medida dos resultados, de forma que não são adequados para meta-análise. Também não foram realizados ensaios clínicos randomizados controlados nos adolescentes e em adultos e, a segurança não foi adequadamente avaliada<sup>31</sup>.

### Epidemiologia Nacional

De acordo com os resultados apresentados pela rede de Médicos Sentinela, foram registados, durante o ano de 2007, 722 casos de varicela. As **taxas de incidência estimadas foram de 649,7 casos por 100000 utentes** na população geral, de 6241,5 **por 100000 utentes no grupo etário dos 0-4 anos** e de 3536,2/100000 **utentes no grupo dos 5-9 anos**<sup>32</sup>.

O 2º Inquérito serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu entre 2001-2002, mostrou que 41,3% das crianças entre os 2-3 anos contraíram o VVZ, valor que passa para 83,6% aos 6-7 anos e 94,2% no grupo dos 15-19 anos. Apenas 2,85% das mulheres em idade fértil (20-29 e 30-44 anos) são susceptíveis à infecção pelo VVZ, o que torna diminuto no nosso país o impacto da infecção por VVZ na grávida<sup>33</sup>.

Num estudo realizado no Hospital de Santa Maria em 311 mulheres grávidas, verificou-se que nas mulheres com história incerta ou desconhecida de varicela, a percentagem de seropositividade era muito elevada (94,6%)<sup>34</sup>.

Não existem, em Portugal, muitos dados acerca de hospitalização, complicações e mortalidade relacionadas com o VVZ. Aguardam-se os resultados do estudo que decorreu entre 2000-2007, da responsabilidade de SPP e do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, que se baseou na notificação pela rede da UVP-SPP dos casos de internamento de crianças e adolescentes em serviços de pediatria.

A carga da doença relativamente ao absentismo escolar e laboral pode ser significativa uma vez que afecta quase todas as crianças até aos 14 anos de idade e é quase sempre sintomática.

### Recomendações

Portugal deve seguir as recomendações da OMS, que se traduzem por só considerar a vacinação das crianças contra a varicela através da introdução da vacina no PNV. A vacinação dos adolescentes e adultos susceptíveis não acarreta o risco de

alteração da epidemiologia e permite proteger uma população em maior risco de doença grave.

A SIP recomenda que a vacina da varicela seja administrada em:

#### **Adolescentes (11-13 anos) e adultos susceptíveis**

##### **Grupos de risco:**

- Indivíduos não imunes em ocupações de alto risco (trabalhadores de saúde, professores, trabalhadores de creches e infantários)
- Mulheres não imunes antes da gravidez
- Pais de criança jovem, não imunizados
- Adultos ou crianças que contactam habitualmente com doentes imunodeprimidos

A vacinação pré transplante renal<sup>28,29</sup>, e na criança com infecção VIH com contagem de CD4 15% pode ser considerada, preferencialmente incluída num plano de vigilância que permita aferir a sua tolerância e eficácia.

Sugere-se que previamente à vacinação se determinem os anticorpos IgG para o VVZ nos indivíduos com história negativa ou incerta de infecção prévia a VVZ. Face à alta prevalência de seropositividade em Portugal e ao baixo valor preditivo negativo de história anterior de varicela, esta atitude será muito provavelmente custo-efetiva.

#### **Esquema posológico**

Existem em Portugal duas vacinas comercializadas Varivax® e Varilrix®. Ambas estão autorizadas para administração acima dos 12 meses de idade, em doses de 0,5ml, por via subcutânea.

A vacinação contra varicela requer a administração de duas doses, com intervalo mínimo de 3 meses, para as crianças entre 12 meses e 12 anos de idade. Nos países com recomendação de vacinação universal a segunda toma é administrada aos 5-6 anos de idade.

A partir dos 13 anos o intervalo deve ser de 4 a 8 semanas (Varivax®)<sup>35,36</sup> ou de 6 a 8 semanas (Varilrix®)<sup>37</sup>

A SIP não estabelece preferência entre as duas vacinas.

#### **Questões relacionadas com trabalhadores da Saúde e contactos de indivíduos imunodeprimidos**

- Deve ser vigiado diariamente o aparecimento de erupção cutânea após a vacinação (2-6 semanas após a inoculação). Sempre que esta surja, deve ser evitado o contacto com pessoas sem evidência de imunidade à varicela e que estejam em risco de desenvolver doença grave ou complicações, até que todas as lesões resolvam ou nenhuma novas apareçam num período de 24h<sup>34</sup>.
- Os trabalhadores da saúde vacinados (mesmo com 2 doses de vacina) que sejam expostos a doentes com varicela devem ser monitorizados diariamente durante 10-21 dias para determinação do seu estado clínico (febre, lesões cutâ-

neas e sintomas sistémicos). Se sintomáticos devem ser colocados em licença por doença<sup>34</sup>.

#### **Grupo redactor:**

Conceição Neves, Ana Mouzinho, José Gonçalo Marques

Texto revisto pela Comissão de Vacinas SIP/SPP.

Estas recomendações foram aprovadas pela Comissão de Vacinas da SIP/SPP em 28 de Abril de 2009.

#### **Referências**

1. Ulrich H, Seward Jane F. *Varicella*. Lancet 2006; 368:1365-76.
2. Feldman S, Lott L(1987).*Varicella in children with cancer : seventy-seven cases*. Pediatrics 56: 388-97.
3. Meyer PA,Seward JF,Jumaan AO,Wharton M *Varicella mortality: trends before vaccine licensure in United States,1970-1994*.J Infect Dis 2000: 182:383-90
4. Rawson H, Crampin A, Noah N (2001). *Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7 : analysis of routine mortality data*. BMJ 323:1091-93.
5. Broussard RC, Payne DK George RB.*Treatment with acyclovir of varicella pneumonia in pregnancy*. Chest 1991; 99:1045-7
6. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M.*Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases*. Lancet 1994; 343:1548-51.
7. Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, Peltola H, Van-Dame P, Schumacher RF et al. *Varicella Vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme?* Eur j Pediatr 2008; 167:47-55.
8. WHO position paper. *Varicella Vaccines*. Weekly Epidemiological Record 1998; 73: 241-8. (acesso em [http://www.who.int/immunization/wer7332varicella\\_Aug98\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7332varicella_Aug98_position_paper.pdf)).
9. Rasch G,Hellenbrand W.Germany adds varicella vaccine to the national vaccine programme. Euro surveill 2004; 8 (31): 1-2.
10. Bernaola Iturbe et al.*Vaccination Schedule of the Spanish Association of Pediatrics: Recommendations 2009*. An Pediatr (Barc) 2009;70:72-82.
11. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Vegter S, Postma MJ. *Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature*. Expert Rev Vaccines 2008; 7: 753-82.
12. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM et al. *The postmarketing profile of varicella vaccine*. Vaccine 2000; 19: 916-23.
13. Wirell E, Hill MD, Jadavji T, Kirton A, Barlow K. *Stroke after varicella vaccination*. J Pediatr 2004;145: 845-7.
14. Levy O, Orange JS, Hibberd P, Steinberg S, LaRussa P, Weinberg A et al. *Disseminated Varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in Natural killer T cells*. J Infect Dis 2003;188:948-53.
15. Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A, Giller R, Patel A, Krause PR. *Development of Resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine stain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child*. J Infect Dis 2003;188:954-9.
16. Bryan CJ, Pichard MN, Daily S, Jefferson G, Hartline C, Cassady KA et al. *Acyclovir-resistant chronic verrucous vaccine stain varicella in a patient with neuroblastoma*.Pediatr Infect Dis J 2008 ; 27:946-8.
17. American Academy of Pediatrics. *Varicella-Zoster Infections*. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA eds. Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27<sup>th</sup> ed. Elk Grow Village IL. American Academy of Pediatrics, 2006:711-25.

18. Tsolia M, Gershon AA, Steiberg SP, Gelb L. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *Live attenuated varicella vaccine : Evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus.* J Pediatr 1990;116:184-9.
19. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. *Secondary transmission of varicella virus vaccine in a chronic care facility for children.* J Pediatr 2006;148:842-4.
20. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS et al. *Changing varicella epidemiology in Active Surveillance Sites-United States, 1995-2005.* J Infect Dis 2008;197(Suppl 2):S71-5.
21. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. *Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time.* N Engl J Med 2007; 356: 1121-9.
22. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, et al. *One dose of varicella Vaccine does not prevent schools outbreaks : is it time for a second dose?* Pediatrics 2006;117:e1070-7
23. Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, et al. *Varicella Disease among Vaccinated Persons: Clinical and Epidemiological Characteristics, 1997-2005.* J Inf Dis 2008;197 (Suppl 2); 127-31.
24. Barrett-Muir W, Scott FT, Aaby P, John J, Matondo P, Chaudhry QL et al. *Genetic variation of varicella-zoster vírus : evidence for geographical separation of stains.* J Med Virol 2003; 70(Suppl 1):S42-7.
25. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. *Varicella Vaccine.* In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. *Vaccines*, 5th edition. Saunders Elsevier, 2008: 915-58.
26. Brisson M, Gay NJ, Edmund WJ, Andrew NJ. *Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster : implications for mass vaccination against chickenpox.* Vaccine 2002; 20: 2500-7.
27. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. *Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study.* Lancet 2002; 360: 678-82
28. Kitai IC, King S, Gafni A. *An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients.* Clin Infect Dis. 1993; 17:441-7.
29. Verma A, Wade JJ. *Immunization issues before and after solid organ transplantation in children.* Pediatr transplant. 2006;10: 536-48.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Varicella Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2007;56(No. RR-4):1-38.
31. Cochrane Database Syst Rev. 2008 jul 16;(3):CD001833. Acessível em: Cochrane database Syst Rev. 2008
32. Médicos-Sentinela. *O que se fez em 2007 (Relatório de Atividades Médicos-Sentinela 21).* Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa 2009.
33. Rodrigues I, Barreiro P. *Avaliação do programa Nacional de Vacinação-2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002.* Ministério da Saúde, DGS 2006:113-22.
34. S Castanhinha, Robalo B, Vieira M, Esteves I, Abrantes M, Rocha E, Marques JG. *Predictive value of chickenpox history to infer varicella-zoster seropositivity in pregnant women in Portugal – (comunicação em poster).* 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases -2008, Austria .
35. CDC. *Varicella Vaccine - Q&As about Healthcare Providers.* Acessível em <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/vac-faqs-clinic-hcp.htm>.
36. Varivax. *Resumo das Características do Medicamento (RCM).* Acesso em <http://www.infarmed.pt>
37. Varilrix. *Resumo das Características do Medicamento (RCM).* Acesso em <http://www.infarmed.pt>