

## Vacina da Varicela – Resolver ou Modificar um Problema?

JOSÉ GONÇALO MARQUES

Unidade de Infeciologia,  
Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria

Foi recentemente autorizada pelo Infarmed a comercialização em Portugal da vacina viva atenuada da varicela. Podemos assim, a curto prazo, ser confrontados com a decisão de prescrever ou não esta vacina às nossas crianças – eventualmente sob a pressão de uma campanha nos *media* semelhante à que recentemente ocorreu no lançamento de outras vacinas. Este artigo pretende ser um contributo de reflexão para a formação dessa decisão.

A necessidade de uma vacina contra a varicela parece inquestionável.

O vírus varicela-zoster (VVZ) infecta a quase totalidade da população e quase sempre causa doença, com maior ou menor repercussão no próprio e no absentismo laboral dos pais. Por outro lado, apesar de a varicela cursar habitualmente de forma benigna, pode também evoluir com complicações graves. Nestas incluem-se as da própria infecção viral (pneumonia, encefalite, varicela hemorrágica, hepatite...) e as associadas a coinfeção bacteriana. Nos últimos anos adquiriu especial relevo a sobreinfecção por *Streptococcus pyogenes* causando quadros de fascíte necrosante, miosite e síndrome de choque tóxico com elevada morbidade e mortalidade. Embora mais frequentes na criança imunodeprimida ou com patologia prévia, as complicações da varicela também surgem em crianças previamente saudáveis – e com maior incidência no adulto.<sup>1,2</sup>

A questão não se põe assim na justificação de vacinar contra a varicela mas nas características da vacina da varicela actualmente disponível.

A vacina é constituída por vírus atenuado (estirpe Oka), com escasso potencial patogénico, que infecta de forma persistente o hospedeiro, tal como todos os vírus da família *Herpes viridae*. Desencadeia uma resposta imune, celular e humoral, a qual faz com que a infecção por VVZ, de uma forma geral, se torne as-

sintomática ou pouco expressiva em termos clínicos.<sup>1</sup>

Nos EUA a vacina foi aprovada em 1995 e recomendada para utilização na criança com mais de 12 meses de idade, no adolescente e no adulto susceptíveis. A posologia é uma toma única na criança e duas tomas, com mínimo de 1 mês de intervalo, a partir dos 13 anos. Está também recomendada como profilaxia pós-exposição a varicela, no controlo de surtos de varicela e nos leucémicos em remissão há mais de um ano.<sup>1</sup> A vacinação em massa das crianças norte-americanas reduziu significativamente o número de casos e de internamentos por varicela nos EUA.<sup>3</sup>

Na Europa, está recomendada em crianças susceptíveis pré transplante renal,<sup>4</sup> sendo também utilizada por alguns pré transplante hepático e em contactos susceptíveis de doentes com imunossupressão grave.<sup>5</sup> Apesar de já licenciada nalguns países, ainda não foi integrada nos programas nacionais de vacinação.

### Quais as dúvidas que a vacina ainda suscita?

### Quanto à eficácia e duração da imunidade conferida.

A eficácia na prevenção de doença na criança previamente saudável varia entre 71% e 100%. Estes valores sobem para 95 a 100% quando se considera varicela moderada ou grave.<sup>1</sup> Contudo, a gravidade da varicela para efeitos dos estudos realizados é estabelecida pelo número de vesículas da varicela e não pelo aparecimento ou não de complicações. E estas, as que verdadeiramente nos preocupam, não se relacionam habitualmente com o número de lesões cutâneas. Muitas devem-se a fenómenos imunológicos ou a sobreinfecção bacteriana.

A duração da imunidade conferida pela vacina não é, por enquanto, possível de determinar, já que a persistência de imunidade contra a varicela pode ser devida a contactos

posteriores com o vírus selvagem, ainda muito prevalente na comunidade.

O aparecimento de surtos de varicela em escolas norte-americanas com uma boa cobertura vacinal, em duas delas com uma eficiência determinada de apenas 44% e 59%, levantou recentemente esta questão.<sup>1,6-8</sup>

Admite-se que a eficácia possa ser inferior quando a criança é vacinada abaixo dos 15 meses de idade, se foi vacinada com VASPR nos 28 dias precedentes, se tomou corticoides sistémicos na altura da vacinação ou se passaram mais de três anos da vacinação. Começa a ser considerada a necessidade de reforço vacinal na criança.<sup>6,7,9,10</sup>

### **Quanto ao potencial de erradicação da varicela.**

A taxa de eficácia verificada, aliada ao facto de o vírus selvagem persistir na grande maioria da população actual, podendo reactivar sob a forma de herpes-zoster, torna muito improvável que através desta vacina se consiga erradicar a varicela.<sup>1</sup>

### **Quanto ao risco de alteração epidemiológica e suas possíveis consequências**

Em dois estudos realizados em Coimbra a seroprevalência para VVZ foi de 96,8% em trabalhadores da saúde<sup>11</sup> e de 91,5% em estudantes das áreas de saúde.<sup>12</sup> Na Catalunha (Espanha) a seroprevalência nos grupos etários dos 5-9 anos, 10-14 anos, 15-34 anos e >35 anos foi respectivamente de 85%, 92%, 94% e quase 100%.<sup>13</sup> Resultados semelhantes foram obtidos na Alemanha.<sup>14</sup>

A vacinação contra a varicela vai alterar este padrão epidemiológico, comum aos países de clima temperado. Ao diminuir a prevalência da varicela, não a eliminando, mais crianças chegarão susceptíveis à idade adulta, na qual a infecção se reveste de maior gravidade. Atendendo à relativamente baixa eficácia da vacina, este risco, não é anulado mesmo com a vacinação “universal”. Nos EUA, na era pré vacinação, o número de casos em adultos era inferior a 10%, sendo contudo responsável por cerca de um terço dos internamentos e de metade das mortes.<sup>2</sup>

Admite-se também que a diminuição da circulação do VVZ, ao reduzir os reforços naturais, possa provocar uma diminuição da imunidade que seja responsável por maior incidência de zoster.<sup>15</sup> Eventualmente tal poderia ser obviado por reforços vacinais regulares.

Outra possível consequência é a de os filhos de mães vacinadas que não tiveram varicela estarem menos protegidos por anticorpos maternos, o que pode aumentar o número de casos de varicela e ou a sua gravidade no pequeno lactente – o que pode também motivar o aparecimento de mais casos de zoster na criança.

### **Quanto à varicela na grávida**

Não está ainda esclarecido se na grávida previamente vacinada que contacte com varicela há ou não o risco de embriofetopatia / varicela congénita. Atendendo à taxa de eficácia da vacina, poderemos contudo assistir a um aumento do número destes casos.<sup>16</sup> Actualmente, em Portugal, os casos de embriofetopatia da varicela são extremamente raros e a grande maioria dos pediatras e obstetras nunca observou nenhum.

### **Quanto ao potencial patogénico do vírus vacinal.**

Na criança imunocompetente pode surgir, em cerca de 4% dos casos, uma erupção cutânea causada pelo vírus da vacina. Habitualmente tem um escasso número de lesões que evoluem de forma benigna. Estão documentados casos de zoster vacinal com uma frequência inferior à da vírus selvagem.<sup>1</sup> Nos raros casos de ataxia, encefalite e trombocitopenia, temporalmente associados à administração da vacina da varicela, não foi possível demonstrar relação de causalidade.<sup>17</sup>

Na criança imunodeprimida o panorama é diferente. A erupção associada ao vírus vacinal pode surgir em 50% dos casos de leucémicos em remissão mas ainda sob terapêutica de manutenção. A maioria foi tratada com aciclovir por via oral ou intravenosa.<sup>1</sup> O zoster vacinal é mais frequente que no imunocompetente mas menos frequente que nos imunodeprimidos que tinham tido varicela.<sup>1</sup> Estão descritos casos de complicações graves traduzidas por pneumonite, hepatite, zoster disseminada, polirradiculopatia, em crianças com deficiência de ADA, deficiência de células NK, infecção VIH com imunossupressão grave, neuroblastoma, terapêutica corticosteroide recente.<sup>17-20</sup> Foi recentemente referido o primeiro caso de vírus vacinal resistente ao aciclovir, num doente submetido a terapêutica prolongada por zoster vacinal refractário que posteriormente se disseminou.<sup>18</sup>

### **Quanto à transmissibilidade do vírus vacinal.**

A transmissão do vírus vacinal parece só ocorrer quando se desenvolve erupção cutânea. A transmissibilidade pode, tal como no caso da poliomielite, apresentar a vantagem de com uma menor cobertura vacinal se conseguir imunidade de grupo adequada. Obriga contudo a ter cuidado com os contactos de imunodeprimidos. A situação é pertinente uma vez que se verificou nos EUA que 10% (11/110) dos familiares susceptíveis de crianças com leucemia vacinadas que desenvolveram erupção vacinal tiveram também erupção vacinal. Em 4 de 72 (5,6%) contactos estudados verificou-se seroconversão sem manifestação clínica.<sup>21</sup> O número de casos documentados nos EUA

no quadro da vacinação de crianças saudáveis em larga escala é de apenas quatro. Há contudo que ter em conta dois aspectos: a grande maioria da população está naturalmente imunizada; o vírus pode transmitir-se sem causar erupção.<sup>21</sup>

### Quanto aos estudos custo / benefício.

Os estudos custo / benefício, em termos exclusivamente financeiros, parecem favoráveis em quase todos os países. Contudo, tinham em conta a necessidade de uma administração única na criança, situação que provavelmente a curto prazo virá a ser alterada. Um estudo inglês, ao ter em conta a possibilidade de maior incidência de zoster, por diminuição dos reforços naturais, chegou a resultados desfavoráveis para a vacinação universal das crianças.<sup>14</sup> A melhor relação custo / benefício seria obtida pela vacinação apenas dos adolescentes susceptíveis.

A vacina viva atenuada da varicela apresenta-se assim um pouco longe do que seria uma vacina ideal.

Justifica-se o seu uso? Em que circunstâncias? Que opções para Portugal?

### Necessidade de estudos nacionais.

O conhecimento da realidade nacional relativamente à varicela torna-se assim particularmente importante, tanto para a decisão de vacinar ou não a população portuguesa, como, caso se opte por vacinar, para definir a população alvo e para permitir avaliar a sua eficácia.

Foi realizado um inquérito serológico nacional, que incluiu a varicela e cujos resultados serão provavelmente conhecidos ainda este ano. Ficará a faltar a avaliação das repercussões clínicas e sociais. Recentemente têm sido apresentadas complicações particularmente graves em crianças previamente saudáveis.<sup>22</sup>

### E até à conclusão dos estudos.

Há quem critique os que mantêm dúvidas em relação à vacina da varicela. Que são “velhos do Restelo”, que as mesmas questões se puseram para a vacina do sarampo...

Infelizmente não podemos fazer analogias com a vacina do sarampo. Esta tem uma eficácia muito superior, pode erradicar a doença, o vírus vacinal não persiste no hospedeiro nem causa doença tardia. A polémica que envolve a vacina da varicela é mais semelhante à que há várias décadas envolve a BCG – também um agente atenuado com eficácia inferior à desejada, que causa infecção persistente, que se poderá vir a expressar e causar infecção grave no imunodeprimido. Mas o contexto epidemiológico, clínico e social da varicela é substancialmente diferente

do da tuberculose.

Mais importante, e ainda sem resposta, é saber qual a relação custo / benefício biológico, ao se promover uma alteração da epidemiologia da varicela sem esperança de a erradicar. O risco que esta alteração acarreta não é anulado pela vacinação universal das crianças e adultos susceptíveis; todavia, é substancialmente agravado se for permitida a sua venda em farmácia de oficina para uso facultativo. Se se enveredar por aí, mais que a resolver, estaremos a criar um problema (e a pagar por isso).

Torna-se pois necessária e urgente a elaboração de recomendações sobre a utilização da vacina da varicela, por entidade idónea nacional.

Para minimizar as complicações da varicela devem continuar a ser implementadas as estratégias de profilaxia pós contacto, às quais, em situações particulares (imunodeprimidos, contactos de imunodeprimidos) se poderá justificar utilizar o aciclovir, a iniciar entre o 7º e 11º dia pós contacto com doente infectado. Deve igualmente evitar-se o uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides de forma a minimizar o risco de S. Reye e infecções piogénicas graves.

Saibamos concretizar os nossos estudos e esperar mais uns anos pela avaliação do que se irá passar nos EUA, quando um número significativo de crianças vacinadas e que não contactaram com varicela, atingirem a idade adulta. Ou talvez tenhamos a sorte de, entretanto, surgir uma vacina melhor.

### Bibliografia

1. Gershon A, Takahashi M, Seward J. Varicella Vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines, fourth edition. Saunders, Philadelphia, 2004: 783-23.
2. Jenson H, Leach C. Chickenpox and Zoster. In: Jenson H, Baltimore R, eds. Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2002: 331-42.
3. Seward J, Watson B, Peterson C et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-11
4. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Longterm management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17 suppl 4: 55-8.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child, Best Practice Statement. [www.rcpch.ac.uk](http://www.rcpch.ac.uk).
6. Galil K, Lee B, Strine T et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347: 1909-15.
7. Verstaeten T, Jumaan AO, Mullooly JP et al. a retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003; 112: e98-103.
8. Vazquez M. varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 80-4.
9. Gershon A. Varicella vaccine – are two doses better than one?. *N Engl J Med* 2002; 347: 1962-3.
10. Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al. Ten year follow-up of

- healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23: 132-7.
11. Oliveira J, Cunha S, Côrte-Real R *et al.* Prevalência dos anticorpos anti-sarampo, rubéola, papeira e varicela numa população de trabalhadores da saúde. *Acta Med Port* 1995; 8: 207-16.
  12. Oliveira J, Dias N, Ferreira T *et al.* Determinação da susceptibilidade ao sarampo, rubéola, papeira e varicela nos estudantes das áreas ligadas à saúde. *Acta Med Port* 1999; 12: 155-60.
  13. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, *et al.* Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine* 2001; 19: 183-8.
  14. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S *et al.* seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001; 20: 121-4.
  15. Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 862-9.
  16. Giusti RJ. An outbreak of varicella despite vaccination (comment). *N Engl J Med* 2003; 348: 1405.
  17. Sharrar R, LaRussa P, Galea S *et al.* The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 916-23.
  18. Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A *et al.* development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis* 2003; 188: 954-9.
  19. Levy O, Orange J, Hibberd P *et al.* Disseminated varicella infection due to vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in natural killer T cells. *J Infect Dis* 2003; 188: 945-7.
  20. Kramer J, LaRussa P, Tsai W *et al.* Disseminated vaccine strain varicella as the acquired immunodeficiency syndrome-defining illness in a previously undiagnosed child. *Pediatrics* 2001; 108: 11.
  21. Tsolia M, Gershon A, Steinberg S *et al.* 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.
  22. Gonçalves L, Mendes P, Castro AM. Doença invasiva por estreptococo beta-hemolítico do grupo A. *Rev Port Doenc Infec* 2000; 23: 51-4.