

Recomendações para a vacinação contra a varicela

Sociedade de Infeciologia 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 Infeciologia 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%¹. 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 aciclovir².

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^{3,4}.

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 casos⁵. Também no feto, pode ocorrer a síndrome de Varicela Congénita⁶ 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 reactivação afecta 10-30% da população e está associada a uma morbilidade e mortalidade significativas nos indivíduos idosos e nos imunocomprometidos⁷.

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 acarretar⁸.

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 Suíça⁹⁻¹¹.

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^{12,13}.

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^{12,14-16}.

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 vacinação¹⁷.

Formatted: Not Highlight

Pode verificar-se transmissão secundária de vírus vacinal a pessoas susceptíveis, nas situações em que há erupção cutânea vacinal^{18,19}.

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 selvagem¹⁷. Em 19 de 22 casos de zoster comprovadamente causados pela estirpe Oka não se tinha verificado erupção pós vacinal¹².

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 4 anos de idade e de 74% para todas as idades abaixo dos 50 anos²⁰. 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 anos²¹. A imunidade de grupo provou ser insuficiente verificando-se a transmissão do vírus selvagem entre vacinados²². 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 conclusões²³.

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^{19,20,23,24}.

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 zoster²⁵. 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^{26,27}.

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 anos²⁶. 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 morbilidade nesta população pediátrica e conduzir a benefícios consideráveis para as famílias e sistemas de saúde²⁸. Há no entanto uma necessidade real para que o impacto da sua utilização neste grupo de crianças seja monitorizado²⁹.

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 eficácia³⁰

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 avaliada³¹.

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**³².

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 grávida³³.

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%)³⁴.

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^{28,29} e na criança com infecção VIH com contagem de CD4 \geq 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-efectiva.

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®)^{35,36} ou de 6 a 8 semanas (Varilrix®)³⁷

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(s) novas apareçam num período de 24h³⁴.
- 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 cutâneas e sintomas sistémicos). Se sintomáticos devem ser colocados em licença por doença³⁴.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ulrich H, Seward Jane F. *Varicella*. Lancet, October 14, 2006; 368:1365-176.
2. Feldman S, Lott L(1987). *Varicella in children with cancer : seventy-seven cases*. Pediatrics 56(3):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(2):383-390
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(1991). *Treatment with acyclovir of varicella pneumonia in pregnancy*. Chest 99(4):1045-1047
6. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M(1994). *Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases*. Lancet 343(8912):1548-1551.
- 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).
- 9- Rasch G, Hellenbrand W(2004). *Germany adds varicella vaccine to the national vaccine programme*. Euro surveill 8 (31): 1-2.
- 10- Bernaola Iturbe et al. *Vaccination Schedule of the Spanish Association of Pediatrics : Recommendations 2009*. An Pediatr (Barc). 2009 jan;70(1):72-82.

- 11-Mark H Rozenbaum, Albert Jan van Hoek, Stefan Vegter and marten J Postma. Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature. *Expert Review of Vaccines*. August 2008, vol 7,n°6,753-782.
- 12-Robert G. Sharrar et al. *The postmarketing profile of varicella vaccine*. *Vaccine* 19 (2001) 916-923.
- 13-Elaine Wirell, Michel D. Hill, Taj Jadavji, Adam Kirton, Karen Barlow. *Stroke after varicella vaccination*. *J Pediatr* 2004;145:845-7.
- 14-Ofer Levy, Jordan S. Orange, Patricia Hibberd, Sharon Steinberg, Phillip LaRussa, Adriana Weinberg 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-Myron J. Levin, Karen M. Dahl, Adriana Weinberg, Roger Giller, Amita Patel and Philip R. Krause. *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 Oct; 27 (10):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* 27th ed. Elk Grow Village IL. American Academy of Pediatrics, 2006:711-25.
- 18-Maria Tsolia, Anne A. Gershon, Sharon P. Steiberg, Lawrence Gelb. 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-Richard Grossberg, 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*. *JID* 2008;197(Suppl 2):S71-S75.
- 21- Sandra S Chaves, Paul Gargiullo, John X Zhang, Rachel Civen, Dalya Guris, Lauren Mascola, Jane Seward. *Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time*. *N Engl J Med* 356;11. www.nejm.org march 15,2007:1121.
- 22-Adriana S. Lopez, Dalya Guris, Laura Zimmerman, Linda Gladden, Tamara Moore, Dirk T Haselow 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- Sandra S. Chaves, John Zhang, Rachel Civen, Barbara M Watson, Tina Carbajal, Dana Perella, Jane F Seward. *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 (2003). Genetic variation of varicella-zoster virus : evidence for geographical separation of stains. *J Med Virol* 70(Suppl 1):S42-S47.
- 25- Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. *Varicella Vaccine*. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. *Vaccines*, fifth edition. Saunders Elsevier, 2008:915-58.

26. Brisson M, Gay NJ, Edmund WJ, Andrew NJ (2002). *Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster : implications for mass vaccination against chickenpox*. *Vaccine* 20(19-20):2500-2507.
27. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ (2002). *Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study*. *Lancet* 360(9334).
28. Kitai IC, King S, Gafni A. An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1993 Sep; 17(3):441-7.
- 29- Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr transplant*. 2006 Aug;10(5):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 Actividades 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, B Robalo, M Vieira, I Esteves, M Abrantes, E Rocha, JG Marques. *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. <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>

Grupo redactor: Conceição Neves, Ana Mouzinho, José Gonçalo Marques

Texto revisto pela Comissão de Vacinas SIP/SPP.