

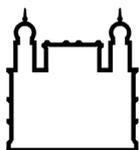
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**ÓBITOS E HOSPITALIZAÇÕES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO  
VÍRUS VARICELA ZOSTER NO PERÍODO ANTERIOR À  
INTRODUÇÃO DA VACINA TETRAVIRAL NO  
PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES NO BRASIL**

**ALESSANDRA DE MARTINO MOTA**

**Rio de Janeiro**  
Dezembro de 2014



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***ALESSANDRA DE MARTINO MOTA***

**Óbitos e hospitalizações associados à infecção pelo vírus varicela zoster no período anterior à introdução da vacina tetraviral no Programa Nacional de Imunizações no Brasil**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

**Orientador:** Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho-Costa

**Rio de Janeiro**  
Dezembro de 2014

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

M917 Mota, Alessandra de Martino

Óbitos e hospitalizações associados à infecção pelo vírus varicela-zoster no período anterior à introdução da vacina tetraviral no Programa Nacional de Imunizações no Brasil / Alessandra de Martino Mota. – Rio de Janeiro, 2014.

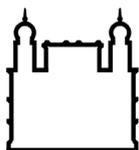
xiv, 68 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2014.

Bibliografia: f. 44-49

1. Vírus varicela zoster. 2. Hospitalizações. 3. Óbitos. I. Título.

CDD 614.525



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***AUTOR: Alessandra De Martino Mota***

**ÓBITOS E HOSPITALIZAÇÕES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO  
VÍRUS VARICELA ZOSTER NO PERÍODO ANTERIOR À  
INTRODUÇÃO DA VACINA TETRAVIRAL NO  
PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES NO BRASIL**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho-Costa**

**Aprovada em: 16/12/2014**

**EXAMINADORES:**

**Profa. Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos - Presidente (IOC - Fiocruz)**

**Prof. Dr. Reinaldo de Menezes Martins (Biomanguinhos - Fiocruz)**

**Prof. Dr. David Eduardo Barroso (IOC - Fiocruz)**

**Prof. Dra. Alexandra Rodrigues de Mendonça Favacho - Suplente (IOC - Fiocruz)**

**Prof. Dr. Marcio Neves Boia - Suplente (IOC - Fiocruz)**

Rio de Janeiro, 16 de dezembro de 2014



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Oswaldo Cruz

## DECLARAÇÃO

Declaramos, para fins curriculares, que Alessandra De Martino Mota, sob orientação do Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa, foi aprovada em 16/12/2014, em sua defesa de dissertação de mestrado intitulada: **“Óbitos e hospitalizações associados à infecção pelo vírus varicela-zoster no período anterior à introdução da vacina tetraviral no programa nacional de imunizações no Brasil”**, área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr<sup>a</sup>. Elba Regina Sampaio de Lemos – IOC/Fiocruz (presidente), Dr. Reinaldo de Menezes Martins – Biomanguinhos/Fiocruz e Dr. David Eduardo Barroso – IOC/Fiocruz e como suplentes: Dr<sup>a</sup>. Alessandra Rodrigues de Mendonca Favacho - IOC/Fiocruz e Dr. Marcio Neves Boia - IOC/Fiocruz.

A Pós-graduação *Stricto sensu* em Medicina Tropical (Mestrado e Doutorado) está credenciada pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, de acordo com Portaria nº. 1740, de 20.12.94, do Ministro de Estado da Educação e do Desporto, e com a Portaria nº. 840, de 22.12.94, tendo validade no Brasil para todos os efeitos legais, e alcançando conceito 5 (cinco) na última avaliação trienal da CAPES.

Informamos ainda que, de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação, a **liberação do Diploma e do Histórico Escolar está condicionada à entrega da versão definitiva da dissertação/tese em capa espiral (1 cópia), juntamente com o termo de autorização de divulgação da dissertação *on line* e o CD-rom com a dissertação completa em PDF.**

Rio de Janeiro, 16 de dezembro de 2014.



Coordenação do Programa de Pós-graduação  
Instituto Oswaldo Cruz / Fiocruz

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Professor Dr Filipe Anibal Carvalho-Costa, pela confiança, disponibilidade e simplicidade ao longo do período de estudo.

Agradeço à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

Agradeço à direção do Instituto Fernandes Figueira (IFF), representada pelo Dr Carlos Maurício Maciel, pelo apoio na realização do trabalho.

Agradeço à funcionária da direção de assistência do IFF, sra Vanessa Fraga, pelo empenho incansável na busca dos prontuários dos pacientes do IFF.

Agradeço ao corpo docente da Pós-graduação em Medicina Tropical, em especial à Professora Dra Elba Regina Sampaio de Lemos, pelo seu compromisso com o nosso aprendizado.

Agradeço aos colegas da turma DIP (Doenças Infecciosas e Parasitárias) de mestrado em Medicina Tropical, pelo convívio, companheirismo e amizade ao longo do período.

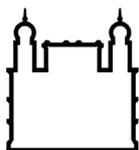
Agradeço aos meus colegas de trabalho do serviço de Clínica Médica do Hospital Central da Polícia Militar, em especial à Dra Maria Célia Carvalho Pereira, pelo constante incentivo.

Agradeço à minha família, meus pais e em especial, ao meu irmão Leandro, pelo exemplo de perseverança.

Agradeço ao Carlos Eduardo, amigo e companheiro.

Agradeço aos meus filhos: Bernardo, Fabricio e Maria Fernanda, razão de tudo.

Agradeço a Deus.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

### **ÓBITOS E HOSPITALIZAÇÕES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO VÍRUS VARICELA ZOSTER NO PERÍODO ANTERIOR À INTRODUÇÃO DA VACINA TETRAVIRAL NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES NO BRASIL**

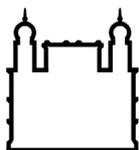
#### **RESUMO**

#### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**Alessandra De Martino Mota**

A varicela é uma doença viral, aguda, causada pela infecção primária pelo vírus varicela zoster (VZV). Embora a maior parte dos casos de varicela seja benigna, a doença pode associar-se a complicações que levam à hospitalização e óbito, como pneumonias, meningoencefalites e infecções bacterianas secundárias. Anos após a infecção primária pelo VZV, pode ocorrer reativação viral, que se manifesta como herpes zoster. Iniciou-se, em 2013, no Brasil, a vacinação universal contra a varicela, através do Programa Nacional de Imunizações. A eficácia da vacina varia entre 70 e 90%. Tem sido considerada a hipótese de que a vacinação universal contra a varicela pode ocasionar mudança no perfil epidemiológico da doença, com aumento do número de casos em adolescentes e adultos, além de influenciar a incidência do herpes zoster. O presente estudo tem como objetivo caracterizar a mortalidade e morbidade hospitalar, associadas ao VZV no período pré-vacinal no Brasil, gerando um diagnóstico de situação que possa ser utilizado para comparações no período pós-vacinal. Foram realizados dois estudos: inicialmente, dados secundários foram coletados a partir do Sistema de Informações de Saúde (Tabnet) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) para cálculo das taxas de mortalidade por varicela por região e por ano, no período entre 1996 e 2011, e das taxas de hospitalização por varicela e herpes zoster por região e por ano, no período entre 2008 e 2013. Os resultados foram estratificados por idade e as distribuições temporal e geográfica caracterizadas. Realizou-se também um estudo de série de casos incluindo 167 das 175 hospitalizações por varicela registradas no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz no período de 1997 a 2013 para a descrição dos aspectos clínicos e epidemiológicos da doença. Foram levantados no DataSUS dados relativos a 2.334 óbitos e 62.246 hospitalizações por varicela. As taxas de mortalidade específica por varicela atingem, em alguns anos, picos algo superiores a 3/100.000 crianças menores de 1 ano e 1,6/100.000 crianças entre 1 e 4 anos. Os óbitos têm uma distribuição bimodal, ocorrendo mais frequentemente em menores de 9 anos, com novo pico após os 80 anos. Nas faixas etárias inferiores, padrão sazonal das hospitalizações pode ser observado. Em idosos, esta sazonalidade não foi observada.

Como conclusões, as taxas de mortalidade por varicela no Brasil são maiores em crianças menores de um ano e nas regiões sudeste e centro-oeste. As hospitalizações seguem um padrão sazonal em crianças. No estudo de série de casos, observamos que a distribuição das hospitalizações segue o padrão sazonal da varicela no Brasil, predominando nos meses entre julho e novembro. A grande maioria das hospitalizações (41,3%) do IFF no período entre 1997 e 2013 ocorreu devido a infecções cutâneas de partes moles. A vacinação universal contribuirá para a redução da morbimortalidade no Brasil.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

### **HOSPITALIZATIONS AND DEATHS ASSOCIATED WITH VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTION IN A PREVIOUS PERIOD OF TETRAVIRAL VARICELLA VACCINE INTRODUCTION IN THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM IN BRAZIL**

#### **ABSTRACT**

#### **OSWALDO CRUZ INSTITUTE GRADUATE PROGRAM IN TROPICAL MEDICINE**

**Alessandra De Martino Mota**

Varicella is a viral disease induced by a primary varicella zoster virus (VZV) infection. While most cases of the disease are benign, it can originate complications leading to hospitalization and death, like pneumonia, secondary bacterial infections and meningoencephalitis. Many years after primary VZV infection, viral reactivation manifested as herpes zoster can occur. Universal varicella vaccination began in 2013 in Brazil through the National Immunization Program. Vaccine efficacy is between 70 and 90%. It has been hypothesized that vaccination against chickenpox can change disease epidemiology, with an increased number of cases in adolescents and adults. There is also concern about the impact of universal vaccination on herpes zoster incidence. The present study aims to characterize the morbidity and hospital mortality associated with VZV in the pre-vaccine period in Brazil, generating a situation analysis that can be used as a benchmark for comparisons in the post-vaccine period. Two studies were performed: initially, secondary data were collected from the Health Information System (Tabnet) of the Department of the Unified Health System (DataSUS) for mortality rates calculation for varicella by region and year between 1996 and 2011, and hospitalization rates for varicella and herpes zoster by region and year, in the period between 2008 and 2013. The results were stratified by age and temporal and geographical distributions characterized. It was also performed a case series study including 167 from 175 hospitalizations for chickenpox recorded in Fernandes Figueira Institute-Fiocruz in the period between 1997 and 2013, to describe clinical and epidemiological aspects of disease complications. Data from 2.334 deaths and 62.246 hospitalizations for chickenpox were collected in DataSUS. The specific mortality rates for varicella reach in certain years, some peaks higher than 3 / 100,000 children under 1 year and 1.6 / 100,000 children between 1 and 4 years. Fatal outcomes have a bimodal distribution, occurring most frequently in individuals younger than 9 years, with a new peak after 80 years. In younger age groups, a seasonal pattern of hospitalizations can be observed. In the elderly, this seasonality was not observed.

In conclusion, mortality rates for varicella in Brazil are higher in children younger than 1 year. These rates are higher in Southeast and Midwest regions. Hospitalizations follow a seasonal pattern in children. In the case series study we observed that the distribution of hospitalizations followed the seasonal pattern of varicella in Brazil, predominantly in the months between July and November. The vast majority of varicella hospitalizations (41.3%) in Fernandes Figueira Institute - Fiocruz between 1997 and 2013 were due to skin infections of soft tissues. Universal vaccination will contribute to the reduction of morbidity and mortality in Brazil.

# ÍNDICE

Resumo .....	vi
Abstract .....	vii
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Varicela .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 <i>Etiologia</i> .....	1
1.1.2 <i>Patogenia</i> .....	1
1.1.3 <i>Epidemiologia</i> .....	2
1.1.4 <i>Quadro clínico</i> .....	5
1.1.5 <i>Diagnóstico</i> .....	9
1.1.6 <i>Controle da doença: histórico do desenvolvimento de vacinas contra varicela</i> .....	9
1.1.7 <i>Países que adotaram o uso da vacina e dados de vigilância pré e pós-vacinação</i> .....	11
<b>1.2 Justificativa .....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
2.1 <b>Objetivo Geral .....</b>	<b>17</b>
2.2 <b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
3.1 <b>Estudo com Dados Secundários do DataSUS .....</b>	<b>18</b>
3.2 <b>Série de Casos de Varicela e Herpes zoster com e sem Complicações ....</b>	<b>19</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
4.1 <b>Estudo com Dados Secundários do DataSUS .....</b>	<b>20</b>
4.2 <b>Estudo de Série de Casos de Varicela e Herpes zoster com e sem Complicações .....</b>	<b>30</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
5.1 <b>Estudo com Dados Secundários do DataSUS .....</b>	<b>36</b>
5.2 <b>Estudo de Série de Casos de Varicela e Herpes zoster com e sem Complicações .....</b>	<b>41</b>

<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>43</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>44</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO A - INSTRUMENTO DE COLETA DO ESTUDO SÉRIE DE CASOS         DE VARICELA COM COMPLICAÇÕES .....</b>	<b>51</b>
<b>ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>	<b>53</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 4.1</b> - Distribuição mensal das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, na população total, 2008 a 2013 .....	<b>20</b>
<b>Figura 4.2</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil por faixa etária, 2008 a 2013 .....	<b>21</b>
<b>Figura 4.3</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil em diferentes faixas etárias de crianças (menores de 1 ano, 1 a 4 anos) e idosos (65 a 69 anos, 70 a 74 anos e 75 a 80 anos), 1998 a 2013 .....	<b>21</b>
<b>Figura 4.4</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em crianças menores de 1 ano, 2008 a 2013 .....	<b>22</b>
<b>Figura 4.5</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em crianças de 1 a 4 anos, 2008 a 2013 .....	<b>22</b>
<b>Figura 4.6</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em idosos de 65 a 69 anos, 2008 a 2013 .....	<b>23</b>
<b>Figura 4.7</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em idosos de 70 a 74 anos, 2008 a 2013 .....	<b>23</b>
<b>Figura 4.8</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em idosos de 75 a 79 anos, 2008 a 2013 .....	<b>24</b>
<b>Figura 4.9</b> - Distribuição mensal das hospitalizações pelo vírus varicela zoster em menores de 1 ano, maiores de 80 anos e na população total, Brasil, 2008 a 2013.....	<b>24</b>
<b>Figura 4.10</b> - Distribuição geográfica das hospitalizações pelo vírus varicela zoster em menores de 14 anos no Brasil, 2008 e 2012 .....	<b>25</b>
<b>Figura 4.11</b> - Distribuição proporcional dos óbitos por varicela por faixa etária no Brasil, 1996 a 2011 .....	<b>25</b>
<b>Figura 4.12</b> - Distribuição dos óbitos por varicela no Brasil por regiões, em número absoluto, 1996 a 2011 .....	<b>26</b>
<b>Figura 4.13</b> - Distribuição anual dos óbitos por varicela por regiões do Brasil, população total, 1996 a 2011.....	<b>26</b>
<b>Figura 4.14</b> - Distribuição anual dos óbitos por varicela por regiões do Brasil, em menores de 1 ano, 1996 a 2011 .....	<b>27</b>
<b>Figura 4.15</b> - Distribuição anual dos óbitos por varicela por regiões do Brasil, em crianças de 1 a 4 anos, 1996 a 2011 .....	<b>27</b>

<b>Figura 4.16</b> - Distribuição dos óbitos por varicela no Brasil nas diferentes faixas etárias de menores de 1 ano, 1996 a 2011 .....	<b>28</b>
<b>Figura 4.17</b> - Taxas de mortalidade específica por varicela em menores de 1 ano no Brasil, por regiões, 1996 a 2011 .....	<b>28</b>
<b>Figura 4.18</b> - Taxas de mortalidade específica por varicela em crianças de 1 a 4 anos, no Brasil, por regiões, 1996 a 2011 .....	<b>29</b>
<b>Figura 4.19</b> - Distribuição dos óbitos por varicela no Brasil por município, em menores de 14 anos, 1996 a 2011 .....	<b>29</b>
<b>Figura 4.20</b> - Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster por faixa etária no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 .....	<b>30</b>
<b>Figura 4.21</b> - Distribuição mensal das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 .....	<b>31</b>
<b>Figura 4.22</b> - Distribuição anual das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 .....	<b>31</b>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 4.1** - Distribuição demográfica, características clínicas e frequência do uso de medicações prévias às hospitalizações dos casos de infecção pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 ..... **32**
- Tabela 4.2** - Condições clínicas prévias à internação das crianças internadas pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 .... **33**
- Tabela 4.3** - Evolução hospitalar das crianças internadas pelo vírus varicela zoster internadas no Instituto Fernandes Figueira, entre 1997 e 2013 ..... **33**
- Tabela 4.4** - Complicações dos casos de infecção pelo vírus varicela zoster em crianças hospitalizadas no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 ... **34**
- Tabela 4.5** - Exames laboratoriais realizados nas crianças hospitalizadas durante o período de internação no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013 ... **35**

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**ACIP** – *Advisory Committee on Immunization Practices*

**ADEM** – Encefalomielite disseminada aguda

**CDC** – *Centers for Disease Control and Prevention*

**CRIE** – Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

**DataSUS** – Departamento de Informática do SUS

**DNC** – Doença de notificação compulsória

**GSK** – GlaxoSmithKline

**IFF** – Instituto Fernandes Figueira

**IgG** – Imunoglobulina G

**IgM** – Imunoglobulina M

**MMRV** – *Measles, Mumps, Rubella and Varicella* (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)

**PCR** – Reação em cadeia da polimerase

**PDP** – Parceria de desenvolvimento produtivo

**PNI** – Programa Nacional de Imunizações

**SARA** – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

**SINAN** – Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)

**Stiko** – *German Advisory Committee on Vaccinations*

**SUS** – Sistema Único de Saúde

**UTI** – Unidade de Tratamento Intensivo

**VZV** – Vírus varicela zoster

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Varicela

### 1.1.1 Etiologia

A varicela é uma doença infecciosa, aguda, febril, exantemática e contagiosa, que ocorre principalmente na infância (Bozolla et al. 2012). É causada pelo vírus varicela zoster (VZV), um alpha herpes vírus da família Herpesviridae (Heininger et al. 2006, Arvin 2012), um dos oito herpesvírus conhecidos por causar doença em humanos e alguns não humanos (Heininger et al. 2006), também chamado herpesvírus humano 3 (Pereira & Ferreira 2005, Peña-Rey et al. 2009). Seu genoma é formado por uma molécula de DNA de dupla fita, localizado em um capsídeo icosaédrico, composto por 162 capsômeros. O capsídeo é circundado por material proteico amorfo, encapsulado por envelope contendo poliaminas, lipídeos e glicoproteínas. As glicoproteínas conferem propriedades ao vírus e representam os antígenos, aos quais o hospedeiro é capaz de reagir (Steiner et al. 2007). O genoma do DNA de dupla fita do vírus é capaz de codificar mais de 70 proteínas, incluindo as proteínas estruturais regulatórias e do vírion, tais como glicoproteínas envoltórias. Sua replicação geralmente envolve a síntese da timidinacinaase viral, tornando o vírus susceptível à inibição por agentes antivirais (Arvin 2012). O VZV se replica predominantemente em células e tecidos humanos, fato que difere suas características estruturais das características dos herpes simples (HSV1 e HSV2), também vírus humanos neurotrópicos. Esse fato parece estar relacionado à especificidade dos diferentes receptores das superfícies celulares humanas e animais para as proteínas de ligação viral (Steiner et al. 2007).

### 1.1.2 Patogenia

A varicela é originada pela infecção primária pelo vírus varicela zoster, cuja contagiosidade é extremamente alta. A infecção tem início através da inoculação do vírus na mucosa, transferência pela via respiratória ou pelo contato direto com lesões de pele de pacientes com varicela ou herpes zoster, causando a viremia primária. Os vírus se multiplicam no sistema monocítico fagocitário, incluindo fígado e baço. Após a multiplicação, a viremia secundária transporta o vírus até a pele, onde se desenvolve nas células capilares endoteliais e epiteliais. A resposta imune ao vírus leva a aumento da permeabilidade capilar, extravasamento dos componentes plasmáticos e

formação das vesículas características da doença (Ozaki 2013). Os tecidos linfoides da orofaringe acometidos iniciam então o processo de viremia, uma vez que os linfócitos T das tonsilas, revestidas de células epiteliais, são altamente susceptíveis à infecção. O vírus estabelece infecção latente nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal, podendo reativar-se após alguns anos e causar o herpes zoster (Heininger et al. 2006, Breuer et al. 2011, Arvin 2012). A infecção primária pelo vírus varicela zoster envolve superfícies muco-cutâneas, as quais funcionam como porta de entrada para as partículas virais chegarem ao sistema nervoso central. Além disso, mesmo que a infecção primária frequentemente ocorra nas primeiras duas ou três décadas de vida, a reativação pode ocorrer em qualquer fase da vida do indivíduo, frequentemente em idades avançadas (Steiner et al. 2007). Embora os mecanismos de imunidade humoral e celular na proteção contra a infecção pelo vírus varicela zoster não estejam completamente elucidados, a imunidade celular parece ter maior importância do que a imunidade humoral no contexto da infecção (Heininger et al. 2006). A importância da imunidade celular para o curso da infecção primária, prevenção de infecções recorrentes e reativação da infecção têm sido demonstrada indiretamente por: i) aumento da gravidade da doença em crianças com deficiências originadas pela imunidade celular; ii) ausência de doença grave em indivíduos com hipogamaglobulinemia; iii) aumento do risco de desenvolver herpes zoster associado à disfunção e perda da imunidade celular em indivíduos idosos e iv) aumento do risco de desenvolvimento de herpes zoster em crianças infectadas pelo VZV intraútero, ou pouco tempo após o nascimento. Entretanto, a imunidade humoral complementa a proteção da imunidade celular, como pode ser observado através do uso bem-sucedido da imunização passiva com imunoglobulina específica (Heininger et al. 2006).

### **1.1.3 Epidemiologia**

A varicela é uma doença restrita ao hospedeiro humano e ocorre mundialmente em países de climas temperado e tropical (Arvin 2012), nos quais costuma exibir características distintas. Apresenta peculiaridades endêmicas em muitas populações (Heininger et al. 2006). Em regiões de clima temperado acomete mais de 90% dos indivíduos antes da adolescência. Entretanto, nas regiões de clima tropical, a doença é adquirida mais tardiamente, sendo os adultos frequentemente acometidos (Reis et al. 2003, Heininger et al. 2006, Steiner et al. 2007). Em países de clima temperado, na ausência da vacinação em massa, a doença adquire um comportamento quase universal, e a infecção na infância torna-se relativamente comum, apresentando elevada morbidade e baixa letalidade (Masuet-Aumatell et al. 2013).

Estudos de soroprevalência realizados em países tropicais demonstraram grande proporção de indivíduos adolescentes e adultos susceptíveis à varicela com elevado risco de complicações, quando comparados aos países temperados (Lafer et al. 2005). As variações epidemiológicas podem estar relacionadas às diferenças na densidade populacional e ao risco de exposição. Diferenças na transmissibilidade ocorrem também em função da termolabilidade do vírus ao calor, das condições de umidade, de fatores sociais ou da combinação de todos.

A varicela apresenta sazonalidade nos climas temperado e tropical, com pico de incidência no período mais frio e nos meses mais secos do ano, durante o inverno ou primavera. Nos países de clima temperado, a incidência da doença pode chegar a 13 a 16 casos por 1.000 pessoas por ano, com importante variação anual. Epidemias tendem a ocorrer em intervalos de 2 a 5 anos (Heininger et al. 2006). Nestes países, a maioria dos surtos da doença é registrada no final do inverno e início da primavera (Bricks et al. 2006). Antes da introdução da vacinação, estima-se que cerca de 4 milhões de casos de varicela ocorriam anualmente nos Estados Unidos (Arvin 2012). Em países de clima temperado, 90 a 95% dos indivíduos adquirem o vírus na infância, como resultado de epidemias do inverno e primavera. Adultos com herpes zoster representam um contínuo repositório do vírus na comunidade, possibilitando a transmissão para os contactantes susceptíveis. A partir de casos esporádicos de varicela, a infecção dissemina-se para mais crianças susceptíveis através da via respiratória. A taxa de ataque para contactantes expostos à varicela é de aproximadamente 90%, enquanto a taxa de transmissão em escolas ou hospitais é de 12 a 33% (Arvin 2012). A varicela é uma doença da infância, com incidência maior na faixa etária de 1 a 9 anos. Idade avançada e comprometimento do sistema imune são os fatores de risco mais importantes associados à gravidade da doença e ao desfecho letal.

Em países desenvolvidos, as taxas médias brutas de mortalidade variaram de 0,3 a 0,5 por 100.000 pessoas, e a letalidade foi de 2 a 4 por 100.000 casos. O comportamento da doença em alguns países parece estar relacionado com as diferentes medidas de vigilância e sistemas de cuidado em saúde adotados (Heininger et al. 2006). Mais de 90% dos indivíduos não imunizados se tornam infectados e doentes, entretanto, a infecção se dá em diferentes faixas etárias nas diferentes partes do mundo.

Acima de 80% das pessoas adquirem a doença em torno dos 10 anos de idade nos Estados Unidos, Inglaterra e Japão. Na Índia, sul da Ásia oriental e Índias ocidentais, a infecção acomete indivíduos entre 20 e 30 anos (Breuer et al. 2011).

Em Cingapura, a varicela é considerada uma doença endêmica, com períodos de surto em creches e instituições de ensino. Durante o período de 2008 a 2010, foi conduzido inquérito sorológico envolvendo 1.200 crianças e 3.293 adultos, com o objetivo de avaliar indivíduos susceptíveis à infecção pelo VZV. Verificou-se uma soroprevalência global de anticorpos contra o VZV de 55,3% entre indivíduos de 1 a 17 anos, em contraste com 84% encontrada nos adultos jovens (18 a 29 anos) e 96,4% nos indivíduos de idade mais avançada (70 a 79 anos). Os resultados desse estudo foram semelhantes aos realizados em outros países tropicais da região, como Malásia, Filipinas, Tailândia, e Índia, que demonstraram maior soroprevalência ao final da adolescência e vida adulta (Fatha et al. 2013).

No ano de 2010, foi realizado no México um estudo retrospectivo de soroprevalência de anticorpos contra o VZV e outros dois agravos (vírus herpes simples e citomegalovírus). Foram utilizados os registros e amostras de sujeitos participantes de inquérito nacional realizado em 2006. A soroprevalência global de anticorpos contra o VZV foi de 85,8% no México. Na faixa etária de 1 a 4 anos, a soroprevalência foi de 42,8%. Nas faixas etárias de 5 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos, os valores foram 69,3%, 81,2% e 87,8%, respectivamente. A população na área urbana apresentou maiores soroprevalências do que as populações rurais do México. Além disso, foi observada maior soroprevalência nos grupos de melhor nível socioeconômico, fato atribuído às migrações das comunidades rurais para os grandes centros urbanos. É possível que as altas taxas de ataque da varicela na infância tenham resultado em elevada soroprevalência nas crianças mais velhas e adultos (Conde-Glez et al. 2013).

Estudo italiano na região da Sicília, realizado após a introdução da vacinação universal, demonstrou mudanças no perfil epidemiológico da varicela. Durante 9 anos, verificou-se tendência de redução temporal do número de casos da doença (1,1/1.000 indivíduos em 2003 para 0,1/1.000 indivíduos em 2012). Foi observada também uma redução importante no risco de hospitalização pela doença no mesmo período (4,8/100.000 para 0,8/100.000 pessoas-ano). Estudo de soroprevalência verificou positividade de 80% na população avaliada, maior com o aumento da faixa etária em ambos os sexos (Amodio et al. 2014).

No Brasil, foi realizado estudo de soroprevalência de anticorpos IgG contra o vírus varicela zoster no período anterior à introdução da vacinação contra a varicela no calendário de vacinação dos povos indígenas, avaliando dois grupos de etnia indígena mais populosos no Parque Nacional Indígena do Xingu. Além da soroprevalência, foram determinados os valores preditivos positivo e negativo da história prévia de

infecção da varicela, com o objetivo de identificar potenciais candidatos para vacinação contra a doença nesta população. A prevalência global de presença de anticorpos IgG observada foi de 80,8%. O valor preditivo positivo da história prévia da doença foi de 98% e o valor preditivo negativo foi de 41% (Lafer et al. 2005). Outro estudo de soroprevalência realizado na América Latina entre abril de 1996 e maio de 1997 envolveu o Brasil e outros 5 países (Argentina, Chile, República Dominicana, México e Venezuela). No Brasil, foram incluídos indivíduos de 1 a 40 anos de 4 regiões: Norte (Manaus-AM), Nordeste (Fortaleza-CE), Sudeste (Rio de Janeiro e Nova Friburgo-RJ) e Sul (Porto Alegre-RS). A taxa global de prevalência de anticorpos IgG contra o vírus varicela zoster no Brasil foi de 85,4%, valor maior do que o observado nos demais países. As soroprevalências observadas na faixa etária de 1 a 5 anos foram 54,6% no Rio de Janeiro (RJ e Nova Friburgo), 54,4% em Porto Alegre, 47,2% em Manaus e 52,5% em Fortaleza. As soroprevalências globais observadas no Rio de Janeiro (RJ e Nova Friburgo), Porto Alegre, Manaus e Fortaleza foram de 83,3%, 83,7%, 90,7% e 89%, respectivamente. Diferente do que ocorre no México, as crianças avaliadas nesse estudo apresentaram soroprevalência mais baixa quando pertencentes ao grupo de nível socioeconômico médio e alto (Clemens et al. 1999, Conde-Glez et al. 2013). No Brasil, em estudo realizado por Reis et al. com o objetivo de avaliar a soroprevalência de anticorpos anti-VZV em adultos jovens (21 a 30 anos) em 5 cidades das diferentes regiões climáticas do país, verificou soroprevalência global de 94,2%. A menor prevalência observada foi de 88,7% em Fortaleza, e a maior foi de 99,5% em Curitiba. As prevalências observadas em Salvador, Porto Alegre e São Paulo foram 90,2%, 94% e 98,5%, respectivamente. Nesse estudo, as soroprevalências mais elevadas verificadas nas cidades de clima temperado e mais baixas nas cidades de clima tropical apontam para a influência do fator climático na epidemiologia da doença (Reis et al. 2003). Estudo realizado no Brasil por Semenovitch et al demonstrou soroprevalência de 58,1% em população pediátrica atendida em dois hospitais universitários no Rio de Janeiro, cuja faixa etária variou entre 5 meses e 12 anos e meio. Foi verificada uma correlação linear positiva entre idade e sorologia positiva para o VZV. História prévia de varicela também demonstrou associação (Semenovitch et al. 2003).

#### **1.1.4 Quadro clínico**

A doença apresenta um período de incubação que varia entre 10 e 21 dias, habitualmente 14 a 16 dias (Heininger et al. 2006, Arvin 2012). É caracterizada pelo início de febre, concomitante ao surgimento de exantema vesicular, pruriginoso e autolimitado (Heininger et al. 2006). Aproximadamente metade das crianças

apresentam sinais e sintomas prodrômicos, incluindo febre, mal-estar, anorexia, cefaleia e ocasionalmente dor abdominal leve, entre 24 e 48 horas antes do surgimento do exantema (Heininger et al. 2006, Arvin 2012), período que pode se estender até 5 dias (Pereira &Ferreira 2005). Os sintomas constitucionais são proeminentes durante 24 a 72 horas após o desenvolvimento das primeiras lesões cutâneas, e sintomas respiratórios ou gastrointestinais importantes são incomuns. As lesões têm início no couro cabeludo, face ou tronco. Vesículas ou pequenas úlceras são comuns nas membranas mucosas da orofaringe, conjuntiva e vagina (Arvin 2012). Nos estágios iniciais, o diagnóstico clínico da varicela pode ser difícil. Pode ser confundida com estrófulo, urticária papular, escabiose, dermatite herpetiforme, herpes simples em hospedeiro imunocomprometido, riquetsiose variceliforme, impetigo, farmacodermia e síndrome pé-mão-boca, causada por enterovírus (Pereira &Ferreira 2005, Arvin 2012).

O exantema inicial consiste em máculas, que progridem rapidamente para pápulas e vesículas, antes de iniciar a formação de crostas, geralmente em 24 a 48 horas para cada lesão. As vesículas surgem em momentos distintos, de forma que nas mais variadas partes do corpo o exantema pode se apresentar em estágios diferentes. As lesões têm uma distribuição central e se concentram mais na face e tronco do que nos membros. São lesões superficiais, que desaparecem em 7 a 14 dias. Frequentemente deixam áreas de hipopigmentação cutânea, que podem durar muitos meses ou originar cicatrizes persistentes (Heininger et al. 2006, Arvin 2012). Quando acomete indivíduos previamente imunizados, a doença se manifesta de forma leve, com menos de 50 vesículas. Nos indivíduos imunologicamente saudáveis, surgem em torno de 200 a 400 vesículas (Heininger et al. 2006). Nos imunocomprometidos, o número de lesões pode chegar ou ultrapassar 1.500 a 2.000, frequentemente com base hemorrágica (Pereira &Ferreira 2005).

A extensão das complicações é dependente do estado imune do indivíduo e de patologias de base, tais como lesões cutâneas crônicas, patologias pulmonares ou terapia imunossupressora prévia. Embora seja geralmente considerada uma doença leve na infância, pode ser grave em neonatos, adultos e indivíduos imunocomprometidos (Preblud 1981). Tais indivíduos, especialmente os que apresentam alterações nas células-T, têm risco elevado de disseminação do vírus para órgãos internos, como pulmões, fígado, cérebro, coração e rins. Entretanto, indivíduos saudáveis também podem cursar com tais complicações.

As complicações mais frequentes da doença são infecções bacterianas secundárias, principalmente causadas por *Streptococcus β-haemolyticus* do grupo A ou *Staphylococcus aureus*, geralmente comprometendo a pele e partes moles

(Bozzola et al. 2012). A doença estreptocócica do grupo A invasiva grave é definida a partir do isolamento de *Streptococcus pyogenes* em sítios corporais normalmente estéreis (sangue, líquido, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido articular, tecido ósseo e líquido escrotal) em indivíduos não institucionalizados e menores de 18 anos (Factor et al. 2005). A infecção pelo vírus varicela zoster está fortemente associada com a doença estreptocócica invasiva do grupo A (Laupland et al. 2000, Factor et al. 2005, Tyrrell et al. 2005), sendo observado um risco de associação 58 vezes maior em alguns estudos (Laupland et al. 2000). Quando está presente a associação, as manifestações da doença bacteriana têm início a partir do terceiro dia da doença viral, com febre persistente, vômitos e edema localizado. Também podem ocorrer dor e eritema local, letargia e irritabilidade (Vugia et al. 1996).

A ocorrência da varicela em adultos corresponde a 2% de todos os casos da doença, porém seu curso é mais grave nessa população (Shirai et al. 1996, Benjelloun et al. 2013). As complicações pulmonares causadas pelo VZV têm seu pior prognóstico em adultos, por motivos não definidos. O risco de dano pulmonar é 25 vezes maior no adulto, quando comparado a crianças (Benjelloun et al. 2013). A incidência de envolvimento pulmonar no adulto com varicela pode ultrapassar 50%, e em 10% dos pacientes pode ser necessária intubação orotraqueal. A mortalidade pode chegar a 25% nos indivíduos não tratados (Davis et al. 1997). No adulto tabagista, o risco de dano pulmonar atinge 40%. Nessa população, a pneumonia é a complicação mais frequente e mais grave. Em estudo francês, sua incidência é estimada entre 16 e 33% e a mortalidade atinge valores entre 20 e 50% (Benjelloun et al. 2013). A maioria dos pacientes acometidos se encontram na segunda e terceira décadas de vida, não havendo diferença entre os sexos. Condições de imunodepressão podem predispor a doença, incluindo leucemia, linfomas malignos e corticoterapia prévias. Constituem fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia pelo VZV: tabagismo, idade avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica e exantemas cutâneos graves (Shirai et al. 1996, Lee et al. 2004). Os achados radiológicos são variados. Podem ser observadas consolidações irregulares e difusas, nódulos pulmonares, derrame pleural e micronódulos disseminados (Shirai et al. 1996). Os achados típicos de pneumonia pelo VZV na tomografia de tórax de alta resolução são nódulos pequenos na sua maioria, centrolobulares, circundados por infiltrado lobular (“imagem em vidro fosco”), podendo coalescer em alguns casos (Taga et al. 2014). Os achados histopatológicos são compatíveis com acometimento intersticial: espessamento intersticial decorrente de edema, congestão capilar e infiltração inflamatória celular. Em alguns casos pode ocorrer hiperplasia de pneumócitos tipo 2

e desenvolvimento de exsudato proteico (Shirai et al. 1996). A pneumonia pelo VZV cursa de forma pouco sintomática na maioria dos casos, mas em raras situações, pode evoluir com o desenvolvimento de SARA (Lee et al. 2004).

As complicações neurológicas variam de ataxia cerebelar benigna a manifestações neurológicas graves, como meningoencefalite, meningite ou vasculite. As complicações neurológicas agudas são definidas como aquelas ocorridas no período de até 4 semanas após a infecção pelo vírus varicela zoster. No caso da isquemia cerebral relacionada ao vírus, pode ser considerado o período de até 6 meses da infecção, de acordo com a imagem radiológica e após exclusão de outras etiologias (Science et al. 2014). Em Ontario, Canadá, durante período de observação de 13 anos, ataxia cerebelar aguda, encefalite e convulsões foram as complicações neurológicas mais observadas. Entretanto, encefalite e encefalomielite disseminada aguda (ADEM) foram as complicações que cursaram com o pior prognóstico (Science et al. 2014).

A varicela em gestantes apresenta baixa incidência, estimada em 1/1.000 gestações. Entretanto, tem seu curso mais grave nessa população. O risco de desenvolver pneumonia pelo VZV não é maior nas gestantes, mas a doença apresenta um curso muito grave (Charlier et al. 2014). A incidência de pneumonia como complicação da varicela na gestação varia de 1/2.000 a 1/10.000 casos. Quando surge no terceiro trimestre, evolui com pior prognóstico (Baljic et al. 2012).

A síndrome da varicela congênita é uma complicação possível em neonatos de mães que tiveram infecção primária pelo vírus varicela zoster nas primeiras 20 semanas de gestação, podendo ocorrer em até 28 semanas (Heininger et al. 2006, Arvin 2012). As manifestações incluem: i) alterações cutâneas, tais como hipopigmentação, cicatrizes e lesões bolhosas; ii) alterações nas extremidades, como membros hipoplásicos, denervação e atrofia muscular, anormalidades articulares, ausência ou malformação dos dedos; iii) oculares, como coriorretinite, microftalmia e anisocoria; iv) lesões do sistema nervoso central, tais como encefalite intrauterina com atrofia cortical, convulsões e retardo mental; v) anormalidades do trato urinário, como hidronefrose ou hidroureter e vi) alterações do trato gastrointestinal, como dilatação ou refluxo esofageano (Arvin 2012). Outra complicação é a varicela neonatal, que ocorre quando a doença materna manifesta-se no período de 5 dias antes a 2 dias após o parto, resultando em varicela grave no neonato em até 30% dos casos, por contágio, sem que haja tempo para passagem de anticorpos maternos protetores em quantidade suficiente. Cursa com lesões extensas e comprometimento visceral, com letalidade elevada (Arvin 2012, Waldorf et al. 2013).

### **1.1.5 Diagnóstico**

O diagnóstico da varicela é clínico e epidemiológico na grande maioria das vezes. Entretanto, devemos considerar que a ocorrência da doença em indivíduos previamente vacinados pode cursar com lesões menos características, em menor número, mais transitórias e mais frequentemente maculo-papulares, ao invés do exantema vesicular clássico (Leung et al. 2010).

Os testes laboratoriais também são recomendados para confirmação diagnóstica em situações de surtos, na necessidade de se atribuir o diagnóstico da doença à causa de eventual óbito, para determinar a susceptibilidade à doença e para determinar se a cepa vacinal é responsável por algum possível evento adverso originado pela vacina (<http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/lab-tests.html#testing>).

O método mais sensível para confirmar o diagnóstico de varicela, considerado conveniente e preciso, é o uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do VZV em vesículas, crostas e lesões maculo-papulares (Leung et al. 2010).

A sorologia IgM através do método ELISA é menos sensível que a PCR, uma vez que resultados falso-negativos não são raros. Além disso, a sorologia IgM positiva, mesmo quando sugestiva de infecção primária, não exclui reinfecção ou reativação do vírus latente. A sorologia IgG positiva isoladamente não pode ser usada para confirmação de caso da doença. Entretanto, a sorologia pareada na fase de convalescença mostrando títulos de anticorpos quatro vezes maiores do que na fase aguda, tem excelente especificidade para varicela, porém, menor sensibilidade do que a PCR das lesões de pele para o diagnóstico da doença. Indivíduos com história de vacinação ou história pregressa de varicela podem ter os títulos de IgG elevados já na fase aguda, não chegando à elevação de quatro vezes na fase de convalescença (<http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/lab-tests.html#testing>).

### **1.1.6 Controle da doença: histórico do desenvolvimento de vacinas contra varicela**

A vacina de vírus ativo contra varicela foi criada no Japão em 1974, por Takahashi e colaboradores (Takahashi et al. 1974, Heininger et al. 2006, Arvin 2012, Ozaki 2013). Foi desenvolvida na Universidade de Osaka e utilizada pela primeira vez no *Chukyo Hospital*, em Nagoya, Japão, para prevenir a disseminação do vírus em crianças hospitalizadas (Takahashi et al. 1974). O vírus varicela zoster foi isolado de um paciente de três anos, de sobrenome Oka. O vírus foi submetido à atenuação pela

passagem seriada por células embrionárias pulmonares humanas, células embrionárias de cobaias e células diploides humanas (Takahashi et al. 1974, Flatt et al. 2012, Ozaki 2013). A vacina de vírus vivo atenuado, a partir da cepa Oka, foi a primeira vacina de herpesvírus humana licenciada para uso clínico em diversos países (Arvin 2012, Flatt et al. 2012). Estudos foram realizados no Japão, Europa e Estados Unidos, fornecendo dados de eficácia e segurança vacinais. Em 1984, a vacina foi aprovada em muitos países da Europa para uso em crianças de alto risco. Em 1985, a cepa Oka foi selecionada pela OMS como a mais desejável cepa de vacina de vírus vivo atenuado contra varicela. Atualmente, todas as vacinas contra varicela usadas mundialmente para imunizar aproximadamente 32 milhões de indivíduos por ano, possuem a cepa Oka. No Japão, foi aprovada em setembro de 1986, sendo comercializada a partir de março de 1987 (Ozaki 2013). Na Austrália, foi aprovada em 1999 e licenciada em 2005 (Ward et al. 2013). Foi aprovada no Canadá em 1998 e seu uso recomendado em 1999 para indivíduos previamente saudáveis e susceptíveis maiores de um ano. A vacinação contra varicela em Alberta, Canadá, iniciou-se em 2001, para crianças de um ano e em 2002 para as crianças pré-escolares (Russell et al. 2013). Em Ontario, a vacinação universal teve início em setembro de 2004 (Science et al. 2014).

As vacinas contra varicela disponíveis mundialmente possuem o vírus único ou são combinadas com os vírus do sarampo, caxumba e rubéola, constituindo uma vacina tetravalente (MMRV). As vacinas constituídas de vírus único são VARIVAX (MerckSharpDohme, NJ, USA), VARILRIX (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium) e OKAVAX (Biken, Osaka, Japan). A vacina contra varicela de vírus único foi licenciada em vários países para uso em crianças imunocompetentes maiores de 9 meses (VARILRIX) ou maiores de 12 meses (VARIVAX e OKAVAX) (Ozaki 2013). A vacina VARIVAX foi licenciada primeiramente nos Estados Unidos para uso clínico em 1995, em dose única, para crianças maiores de 12 meses. Em 2006, foi recomendado o uso em duas doses, pelo *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP, CONITEC 21 MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012). As vacinas constituídas de vírus da varicela combinados aos do sarampo, caxumba e rubéola são a PROQUAD (MerckSharpDohme), licenciada nos Estados Unidos em 2005 para uso em crianças entre 12 meses e 12 anos e a PRIORIX-TETRA (GlaxoSmithKline), licenciada na Alemanha e Austrália, no mesmo ano, desenvolvida para uso em crianças maiores de 12 meses. A vacina PROQUAD caracteriza-se por conter maior teor de vírus varicela zoster do que a vacina de vírus único (Heininger et al. 2006, Flatt et al. 2012).

Os eventos adversos são na sua maioria fenômenos locais e transitórios no sítio da injeção. A incidência de efeitos adversos foi de 3,4 por 10.000 doses da

vacina. Eventos neurológicos, como meningite asséptica e ataxia cerebelar foram descritos em 30 dos 16.683 eventos adversos registrados. A meningoencefalite é considerada um evento adverso raro (Flatt et al. 2012). Em alguns casos pode ocorrer febre baixa e exantema leve. Entretanto, reações alérgicas relacionadas à gelatina, usada como estabilizador, têm sido descritas (Ozaki 2013). Existe a possibilidade da reativação do vírus vacinal causar herpes zoster, porém numa frequência mais baixa do que a infecção pelo vírus selvagem. A falha vacinal é definida como surgimento da doença causada por uma cepa não vacinal, após transcorridos 42 dias da vacinação (Flatt et al. 2012). O exantema relacionado ao vírus selvagem ocorre em média 8 dias após a vacinação, enquanto o exantema relacionado ao vírus vacinal surge em torno de 21 dias após a vacinação. O exantema de surgimento após 42 dias da vacinação (*Breakthrough varicella*) foi relacionado, na maioria dos casos, ao vírus selvagem, e não apresentou gravidade clínica (Galea et al. 2008, Weinmann et al. 2008). A doença é usualmente leve, de curta duração, com poucos sintomas sistêmicos e cursa com menos de 50 lesões, em algumas situações, chega a cursar com menos de 10 lesões (Lopez et al. 2008).

No Brasil, até 2013, as vacinas disponíveis para uso em situações especiais e em clínicas privadas de vacinação, desde 2000, eram as vacinas de vírus único (VARIVAX, VARILRIX e OKAVAX). A partir de 2013, a vacina tetravalente contendo os vírus do sarampo, caxumba, rubéola e varicela passou a estar disponível em toda a rede pública, através da sua inclusão no calendário básico de vacinação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, contemplando crianças de 15 meses de idade (<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/13083/162/vacina-contracatapora-passa-a-ser-ofertada-no-sus.html>).

### **1.1.7 Países que adotaram o uso da vacina e dados de vigilância pré e pós-vacinação**

No Japão, não há dados acurados sobre a cobertura vacinal em crianças, uma vez que a vacina não está incluída no programa de vacinações de rotina determinado pela Lei de Vacinação Preventiva. Entretanto, para estimar a cobertura vacinal, leva-se em consideração a relação entre o número de vacinas vendidas e o número de nascimentos no ano anterior. A taxa de cobertura vacinal foi estimada em 20% nos primeiros 15 anos, com posterior aumento gradual. Em 2011 e 2012, variou em torno de 50% (Ozaki 2013).

Na China, a vacina contra a varicela está disponível no setor privado de saúde para crianças maiores de 12 meses desde 1998, em dose única. A partir de

dezembro de 2006, passou a ser doença de notificação compulsória em Beijing. Além da vacina monovalente contra varicela licenciada em 1998 (Varilrix-GlaxoSmithKline), outras duas vacinas estão disponíveis no país desde 2000, ambas produzidas na China. Embora não possua programa expandido de imunizações, o país disponibiliza a vacinação gratuitamente para o controle de surtos em escolas chinesas. Em Beijing, foi verificado o aumento no número de casos registrados de varicela de 15.544 em 2007 para 18.256 em 2010, porém com uma incidência estável, de 1,0 a 1,1 casos por 1.000 pessoas. Entretanto, verificou-se a redução na incidência da doença em crianças na faixa etária de 1 a 4 anos, de 6,2 por 1.000 crianças em 2007 para 4,4 por 1.000 crianças em 2010. Nos indivíduos maiores de 20 anos, foi observado aumento no número e proporção de casos, de 2.557 (16,5%) em 2007 para 4.277 (23,4%) em 2010. A cobertura vacinal aos 2 anos de idade aumentou de 62,4% em 2005 para 74,1% em 2010. Na faixa etária de 3 a 6 anos, foi de 80,4% em 2010 (Lu et al. 2013).

Os Estados Unidos foram o primeiro país a implementar a imunização de rotina contra varicela (Streng et al. 2013).

A vacina foi licenciada em 1995 nos EUA, e desde julho de 1996 existe um programa de vacinação universal contra a doença, recomendado pelo ACIP do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), para todas as crianças de 12 a 18 meses de idade (Coplan et al. 2001, Lopez et al. 2008). Nos 5 anos anteriores à implementação da vacinação contra a varicela, ocorriam nos Estados Unidos em torno de 4 milhões de casos por ano da doença, resultando na média anual de 11.000 hospitalizações e 100 óbitos (Seward et al. 2002). Desde a introdução da vacinação contra varicela na infância, o número de casos, admissões hospitalares e óbitos reduziram-se em mais de 80% em crianças, com uma menor redução em adultos e neonatos, demonstrando a proteção da vacina por efeitos indiretos (imunidade de rebanho) nessas faixas etárias (Bricks et al. 2006, Heininger et al. 2006). No ano 2000, quando a cobertura vacinal em crianças atingiu 74 a 84%, os casos de varicela reduziram em torno de 71 a 84%, em locais de vigilância ativa. Entre 1999 e 2001, a taxa de óbito por varicela foi 92% mais baixa na faixa etária entre 1 e 4 anos, quando comparada aos 5 anos que precederam a implantação do programa de vacinação (1990-1994). Durante o mesmo período, a taxa de mortalidade por varicela foi reduzida entre 74 e 89% em crianças menores de um ano e indivíduos entre 5 e 49 anos. A equivalente queda na taxa de óbito por varicela em adultos maiores de 50 anos foi de 16%. Em 2002, as admissões hospitalares por varicela reduziram em 88% quando comparadas às taxas de 1994 e 1995 (Heininger et al. 2006). Em 2003, a cobertura vacinal na faixa etária de crianças entre 19 e 35 meses foi de 85% (Streng et al. 2013). Em 2004, a cobertura vacinal em

crianças nesta mesma faixa etária atingiu 88% no país. Surtos foram registrados em populações escolares vacinadas, porém em menores proporções do que na era pré-vacinal (Heininger et al. 2006). Nos Estados Unidos, a taxa de cobertura vacinal em crianças foi de 90,4% em 2010. Durante os 15 anos de observação a partir de 5 estudos transversais conduzidos na Califórnia, observou-se que a incidência de varicela na faixa etária de 5 a 9 anos reduziu de 25,8 para 1,3 casos por 1.000 pessoas-ano, redução que também ocorreu nas faixas etárias de 10 a 14 anos e 15 a 19 anos. Além disso, as taxas de hospitalização por 100.000 pessoas-ano reduziram de 2,13 para 0,25 na população geral, correspondendo a um declínio de aproximadamente 90% (Coplan et al. 2001, Baxter et al. 2014). Estudos de efetividade da vacina demonstraram que a administração de uma dose foi capaz de prevenir a doença de qualquer gravidade, em média, em 80 a 85%. A efetividade da vacina em prevenir doença grave, com apenas uma dose, foi maior do que 95% (Tugwell et al. 2004, Lopez et al. 2008).

Outros países também adotaram a vacinação contra varicela na rotina de vacinação na infância: Uruguai, Catar, algumas regiões da Itália, Espanha, Israel, Taiwan, Alemanha, Austrália, Canadá, Coreia do Sul, Nova Zelândia e Grécia (Quian et al. 2008, Flatt et al. 2012). Muitos países europeus recomendam a vacina apenas para grupos específicos de risco: imunocomprometidos, profissionais da área da saúde, adolescentes e adultos susceptíveis, como ocorre na Suíça (Heininger et al. 2006, Peña-Rey et al. 2009, CONITEC 21 MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012).

A Alemanha foi o primeiro país europeu a introduzir a vacinação contra varicela no calendário de vacinação infantil de rotina. Em 2004, o *German Advisory Committee on Vaccinations* (STIKO) passou a recomendar a vacinação em dose única para crianças de 11 a 14 meses de idade, e a vacinação de resgate preconizada para crianças e adolescentes susceptíveis, com duas doses para os maiores de 13 anos. Neste mesmo ano, as vacinas disponíveis eram as monovalentes. Em 2006, foi disponibilizada na Alemanha a vacina tetraviral, licenciada para uso em duas doses, em todos os grupos etários. Em 2009, as autoridades em saúde alemãs passaram a recomendar a segunda dose da vacina preferencialmente entre 15 e 23 meses de idade. Apesar das limitações, uma vez que a varicela não era doença de notificação compulsória no país até março de 2013, dados de vigilância alemães sugerem que o país tenha atingido, em 2009, cobertura vacinal de 80% em crianças de 24 meses de idade (Streng et al. 2013).

A região da Sicília, Itália, introduziu a vacinação universal contra a varicela na infância em 2003. Estudos verificaram rápido aumento nas taxas de cobertura vacinal, de 40% em 2001 para 81% em 2010 (Amodio et al. 2014).

Na Espanha, a varicela é uma doença de notificação obrigatória desde 1997, sendo necessária notificação semanal dos casos. Nesse mesmo ano, apenas os indivíduos de alto risco eram vacinados (Peña-Rey et al. 2009). No período entre 1995 e 1998, verificou-se incidência anual de hospitalizações por varicela de 2,8 por 100.000 indivíduos. Um total de 58% das hospitalizações por varicela na Espanha acometeram crianças de idade menor ou igual a 10 anos e 33% incluíram adultos entre 21 e 50 anos. A mortalidade neste período foi de 1,5 óbitos por ano nos referidos anos. A taxa de mortalidade nos pacientes hospitalizados foi de 1,6 óbitos para cada 1.000 hospitalizações por varicela (Gil et al. 2002). A partir de 2005, algumas localidades espanholas incluíram a vacina contra varicela no calendário vacinal para indivíduos entre 10 e 14 anos susceptíveis e em 2008, as demais localidades já haviam incorporado a vacinação universal aos 15 meses de idade no programa de vacinação de rotina na infância. Foi verificada a redução na incidência da doença desde 2005. Entretanto, torna-se difícil avaliar o impacto da vacinação nesse período em função da carência de informação quanto à cobertura vacinal, associada ao pico de incidência da doença registrado em 2004 (Peña-Rey et al. 2009).

Na Austrália, as duas vacinas monovalentes foram registradas em 1999. Seu uso clínico entrou em vigor após a introdução no Programa Nacional de Imunizações para crianças de 18 meses em novembro de 2005, com a estratégia de resgate na adolescência. A implementação da vacina no programa australiano causou impacto na epidemiologia da doença, com significativa redução das taxas de hospitalização em indivíduos maiores de 40 anos. Nas crianças de 1 a 4 anos, as hospitalizações reduziram de 34,1 por 100.000 na era pré-vacinal para 9,4 por 100.000, após quatro anos e meio do início do programa (Ward et al. 2013).

Nos países em desenvolvimento, o elevado custo da saúde causado por outras doenças costuma ser maior do que pela varicela. Portanto, a vacinação contra esta doença e sua inserção em programas nacionais de imunização não têm sido prioridade de alguns governos (Heininger et al. 2006).

O programa de vacinação contra varicela tem o potencial de mudar a sua epidemiologia e a do herpes zoster (Heininger et al. 2006). Entre os países em desenvolvimento, o Uruguai se destaca por apresentar uma política de imunizações moderna e eficaz. A vacinação universal contra varicela foi introduzida em 1999, visando à imunização de crianças uruguaias de 12 meses de idade. Em 2005, as hospitalizações decorrentes da doença reduziram-se em 63% nas crianças menores de 1 ano, 94% na faixa etária de 1 a 4 anos, 73% na faixa etária de 5 a 9 anos e 65% nas crianças de 10 a 14 anos. Houve uma redução de 81% no total das hospitalizações

nos primeiros seis anos após a introdução da vacina no calendário de imunizações do Uruguai (Quian et al. 2008).

No Brasil, a varicela não é uma doença de notificação compulsória (DNC) em todos os estados (CONITEC 21 MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012), embora os surtos devam ser notificados às secretarias municipais e estaduais de saúde. Em situações de surto, estes casos devem ser notificados e registrados através do módulo de notificações de surto do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Em 2010, foram registrados 5.766 surtos e, em 2011, até a semana epidemiológica nº35 (28/08 a 03/09), ocorreram 1.423 surtos (INFORME TÉCNICO MINISTÉRIO DA SAÚDE SVS PNI 2013). Em 1994, a notificação individual dos casos de varicela foi introduzida em Santa Catarina. O município de Florianópolis é o único que contempla, desde 2002, todas as crianças com até 2 anos de idade para vacinação contra varicela, com a vacina monovalente em dose única. Após cinco anos do início da vacinação em Florianópolis, verificou-se a redução da incidência de varicela na capital, em comparação com o interior do estado, na faixa etária de 1 a 4 anos (Kupek et al. 2009).

A vacina contra varicela está disponível no Brasil desde 2000 nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para indivíduos susceptíveis em situação de pré-exposição, indivíduos sem história de varicela e com maior risco de desenvolver doença grave e ou complicações associadas. É também utilizada em situações de pós-exposição, para indivíduos imunocompetentes susceptíveis e comunicantes intra-hospitalares de casos de varicela. Desde 2002, a vacina consta no Calendário de Vacinação dos Povos Indígenas (CONITEC 21 MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012). A partir de julho de 2013, a varicela passou a ser agravo de notificação compulsória no Estado do Rio de Janeiro (DOERJ 16/07/13).

Como relatado acima, em setembro de 2013, o Ministério da Saúde passou a oferecer a vacina contra varicela em toda a rede pública, após sua inclusão no calendário básico do Programa Nacional de Imunizações (PNI). É oferecida universalmente a vacina tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela), já presente no PNI, sendo destinada à imunização de crianças de 15 meses de idade (INFORME TÉCNICO MINISTÉRIO DA SAÚDE SVS PNI 2013).

## **1.2 Justificativa**

Em 2012, uma parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) no âmbito do Ministério da Saúde, envolvendo a indústria farmacêutica GlaxoSmithkline (GSK)

possibilitou a produção, no Instituto Nacional de Tecnologia de Imunobiológicos (BioManguinhos), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), da vacina tetraviral, contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Desta forma, iniciou-se, em setembro de 2013, no Brasil, a vacinação universal contra a varicela, através do Programa Nacional de Imunizações. Considerando-se que: i) a eficácia da vacina contra a varicela varia entre 70 e 90%; e ii) muitos anos após a vacinação pode ocorrer a reativação do VZV vacinal latente, que se manifesta como herpes zoster em pessoas que representam potenciais fontes de infecção e manutenção da transmissão, existe uma possibilidade de mudança do perfil epidemiológico da varicela associada à vacinação universal de crianças, com o deslocamento da transmissão para adolescentes e adultos, população que apresenta maior risco de doença grave. Além disso, tem sido relatado que a infecção natural (e talvez repetida) pelo VZV selvagem é capaz de reforçar a imunidade (*efeito booster*) contra este vírus, prevenindo a reativação e consequentemente o herpes zoster (Reynolds et al. 2008). Assim, tem sido sugerido que com a redução da circulação de VZV selvagem, seria formado um pool de adultos não protegidos contra o herpes zoster, o que levaria a um aumento da incidência desta doença anos após o início da vacinação (Ferguson et al. 1996, Brisson et al. 2002).

Esta potencial mudança no perfil epidemiológico da varicela ocasionada pela vacinação, aponta para a necessidade de um diagnóstico de situação, que sirva como parâmetro para comparações no período pós-vacinal.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Descrever padrões de mortalidade e morbidade hospitalar associados ao VZV, no período pré-vacinal no Brasil, que possam servir de parâmetros para avaliação do impacto da vacina no período pós-vacinal.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever a frequência, a distribuição temporal e a sazonalidade dos óbitos e hospitalizações associadas ao VZV no período pré-vacinal.
- Descrever a distribuição geográfica dos óbitos e hospitalizações associadas ao VZV no período pré-vacinal.
- Caracterizar a distribuição por faixa etária dos óbitos e hospitalizações associadas ao VZV no período pré-vacinal.
- Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos das crianças hospitalizadas por varicela em um centro de referência em pediatria do Rio de Janeiro, Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2013.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizados dois estudos com dados secundários. O primeiro estudo utilizou dados obtidos no Departamento de Informática do SUS (DataSUS). As informações referentes às hospitalizações foram obtidas no período entre 2008 e 2013, e as informações sobre os óbitos, entre 1996 e 2011. O segundo, um estudo de série de casos de varicela e herpes zoster com e sem complicações, de crianças hospitalizadas em um centro de referência em pediatria na cidade do Rio de Janeiro, Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), no período entre janeiro de 1997 e dezembro de 2013.

#### 3.1 Estudo com Dados Secundários do DataSUS

A fonte de dados utilizada foi o DataSUS (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>). Foram acessadas a sessão *Morbidade Hospitalar do SUS em Informações Epidemiológicas e Morbidade e a sessão Mortalidade em Estatísticas Vitais*. O levantamento do número de hospitalizações por varicela e herpes zoster foi realizado no período de 2008 a 2013, e o levantamento do número de óbitos por varicela foi realizado no período de 1996 a 2011. Taxas de mortalidade específica e de hospitalização associadas ao VZV foram calculadas e comparadas com relação à região e período. A distribuição geográfica e temporal dos óbitos e hospitalizações foi descrita, assim como a distribuição dos casos por faixa etária. A avaliação das variáveis foi realizada, considerando, sem qualquer alteração ou recodificação, o banco de dados de hospitalizações e de mortalidade. O banco de dados de hospitalizações é composto pelas seguintes variáveis: região e unidade federativa em que está estabelecida a unidade hospitalar, faixa etária (menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 54 anos, 55 a 59 anos, 60 a 64 anos, 65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos, 80 anos ou maiores, idade ignorada) e ano e mês de processamento da internação. O banco de dados de mortalidade é composto pelas seguintes variáveis: regiões do Brasil e unidades da federação da localidade de residência do óbito, ano do óbito e faixa etária (menores de 24 horas de vida, menores de 7 dias, 8 dias a 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos, 80 anos ou maiores, idade ignorada). Os dados foram analisados com o software SPSS versão 16.0. Médias mensais e anuais de óbitos e hospitalizações foram calculadas,

com o objetivo de se caracterizar a sazonalidade da doença. A distribuição dos casos por município, assim como diferentes taxas de mortalidade, nas diferentes regiões brasileiras, são apresentadas em mapas construídos com o software TabWin.

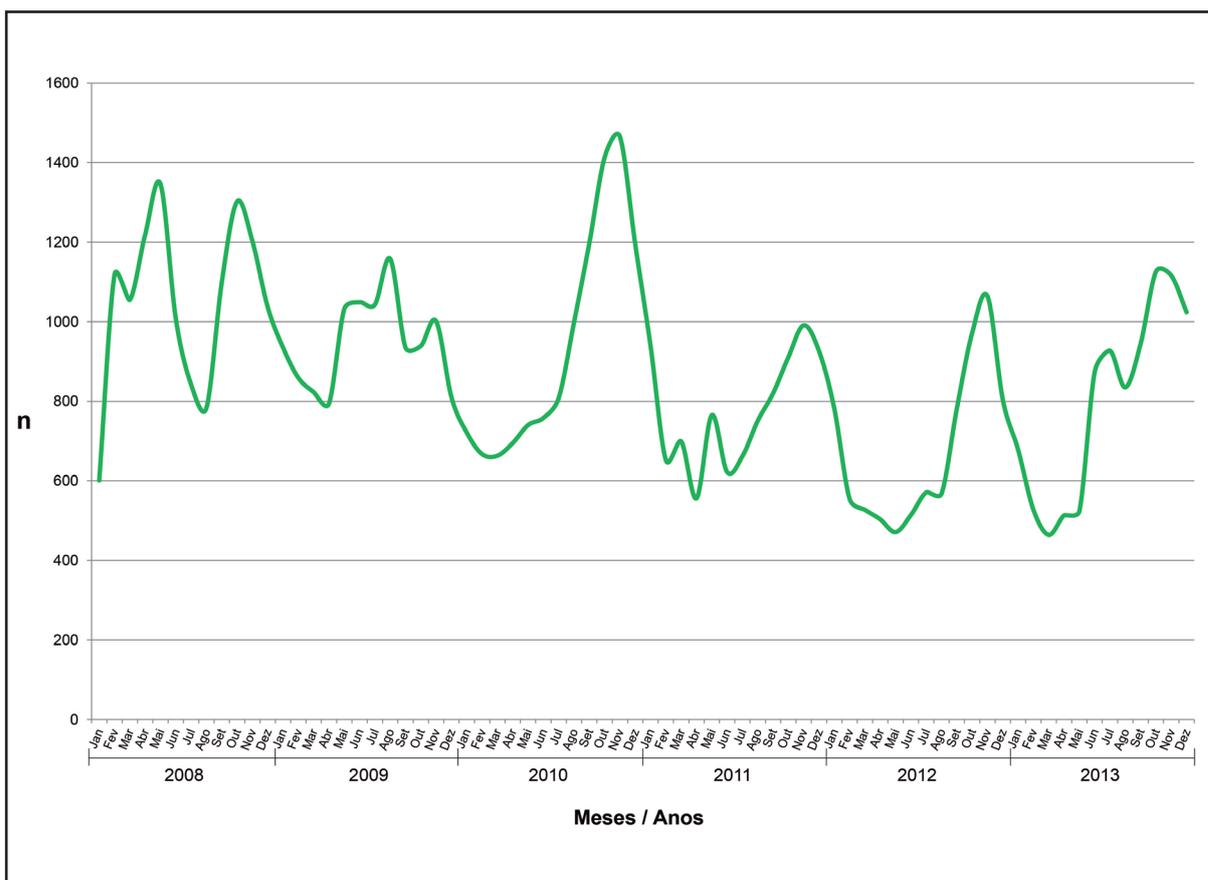
### **3.2 Série de Casos de Varicela e Herpes zoster com e sem Complicações**

As fontes de dados utilizados foram os prontuários médicos de 167 das 175 crianças hospitalizadas com varicela e herpes zoster no Instituto Fernandes Figueira-Fiocruz (IFF), no período de 1997 a 2013. Foi definido como caso todas as crianças internadas com varicela e herpes zoster no período em questão. Foi elaborado questionário para coleta de dados dos prontuários (instrumento de coleta do Anexo A), constando: município de residência, idade, comorbidades associadas (coinfecção pelo vírus HIV, doenças hematológicas, Diabetes mellitus, neuropatias, pneumopatias, anomalias congênitas, presença de Síndrome metabólica), uso de medicações prévias (antibióticos, corticoides, imunossupressores, anti-inflamatórios não esteroidais, ácido acetil salicílico), sintomas da doença (febre, exantema, tosse, cefaleia, hiporexia, adinamia, dificuldade de alimentação, desidratação), complicações (cutâneas: abscesso, celulite ou impetigo; neurológicas: meningoencefalite, meningite, convulsões, ataxia cerebelar, vasculite; hemorrágicas: lesões púrpuro-petequiais, epistaxe, hematúria, sangramento gastrointestinal; renais: síndrome nefrítica, síndrome nefrótica, síndrome hemolítico-urêmica; outras: artrite viral, miocardite, pericardite, pancreatite, orquite, conjuntivite, hepatite, pneumonia, Síndrome de Reye, sepse), tratamento instituído (uso de aciclovir, duração do tratamento e dose), desfecho (alta hospitalar, transferência ou óbito) e tempo de internação. Foi observado se o paciente foi contactante de caso índice e se houve internação em centro de tratamento intensivo. Foram analisados exames laboratoriais de amostras de sangue coletadas evolutivamente durante a internação. Foram analisados: hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucograma, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltransferase ( $\gamma$ GT), eletrólitos, glicose, uréia, creatinina, albumina, tempo de atividade da protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativada (PTT). Foram analisados exames de urina para avaliação de elementos anormais e exame líquórico, para avaliação de complicações neurológicas. Foi elaborado banco de dados utilizando-se a ferramenta FORMSUS, posteriormente analisado com o software SPSS versão 16.0. As frequências das variáveis categóricas e as médias e desvios-padrão das variáveis contínuas são apresentadas.

## 4 RESULTADOS

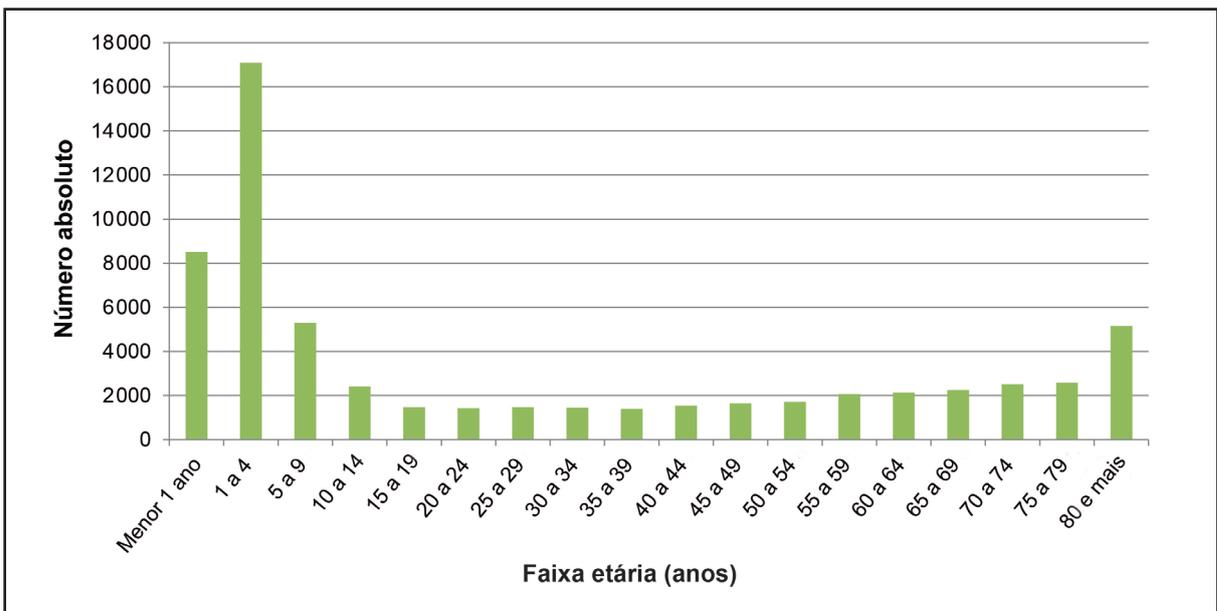
### 4.1 Estudo com Dados Secundários do DataSUS

O número total de hospitalizações associadas ao VZV no Brasil foi de 62.246, no período entre 2008 e 2013. Observa-se uma variação mensal de 464 a 1.465 hospitalizações neste período, em todas as faixas etárias (Figura 4.1).



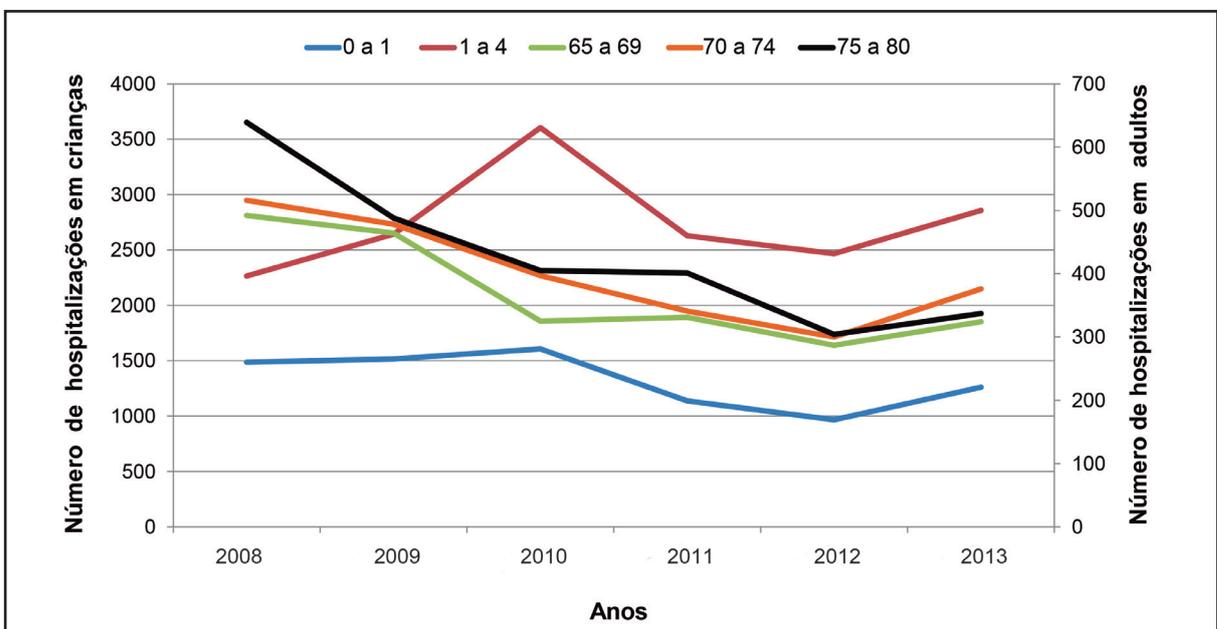
**Figura 4.1:** Distribuição mensal das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, na população total, 2008 a 2013.

O número de hospitalizações associadas ao VZV por faixa etária no período prévio à introdução da vacina tetraviral no Brasil, de 2008 a 2013, pode ser observado na Figura 4.2. Foram registradas 8.507 hospitalizações na faixa etária de menores de um ano, 17.088 hospitalizações na faixa etária de 1 a 4 anos e 5.151 em maiores de 80 anos. Nota-se que a maior parte das hospitalizações ocorre até os 9 anos de idade, com pico na faixa etária de 1 a 4 anos. O número de hospitalizações volta a se elevar após os 55 anos, com novo pico após os 80 anos, possivelmente associados à reativação do VZV. A distribuição apresenta uma tendência bimodal.



**Figura 4.2:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil por faixa etária, 2008 a 2013.

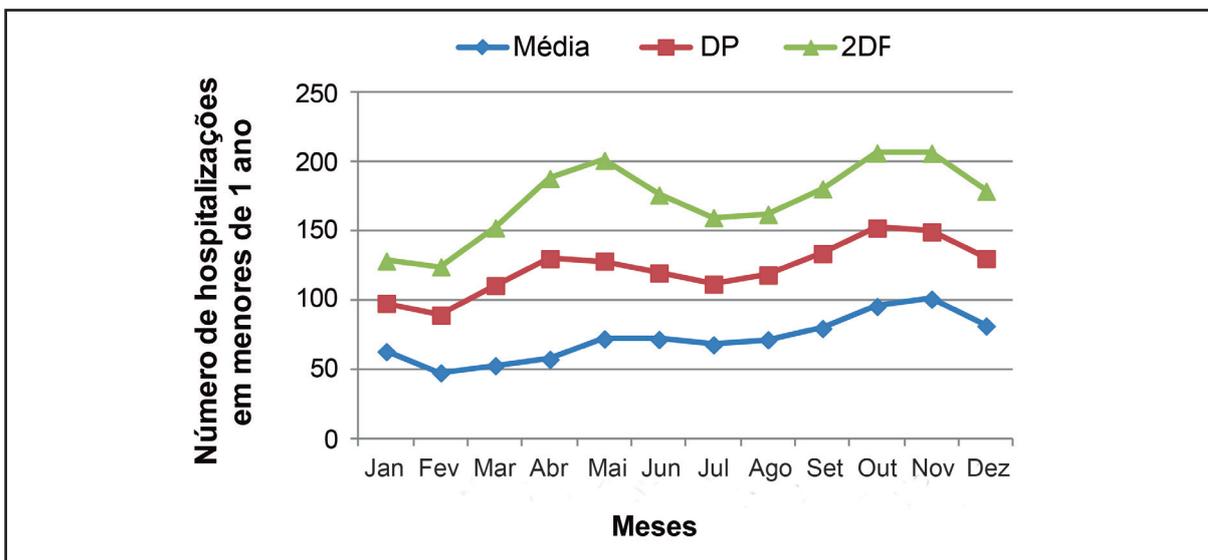
Assumindo-se que abaixo de 4 anos de idade a grande maioria das hospitalizações associadas ao VZV representa casos de varicela e que acima dos 65 anos a grande maioria representa casos de reativação (herpes zoster), foi elaborado o gráfico da Figura 4.3. Nele são apresentados os números de hospitalizações associadas ao VZV, sendo a varicela em duas faixas etárias pediátricas e o herpes zoster em três faixas etárias de idosos.



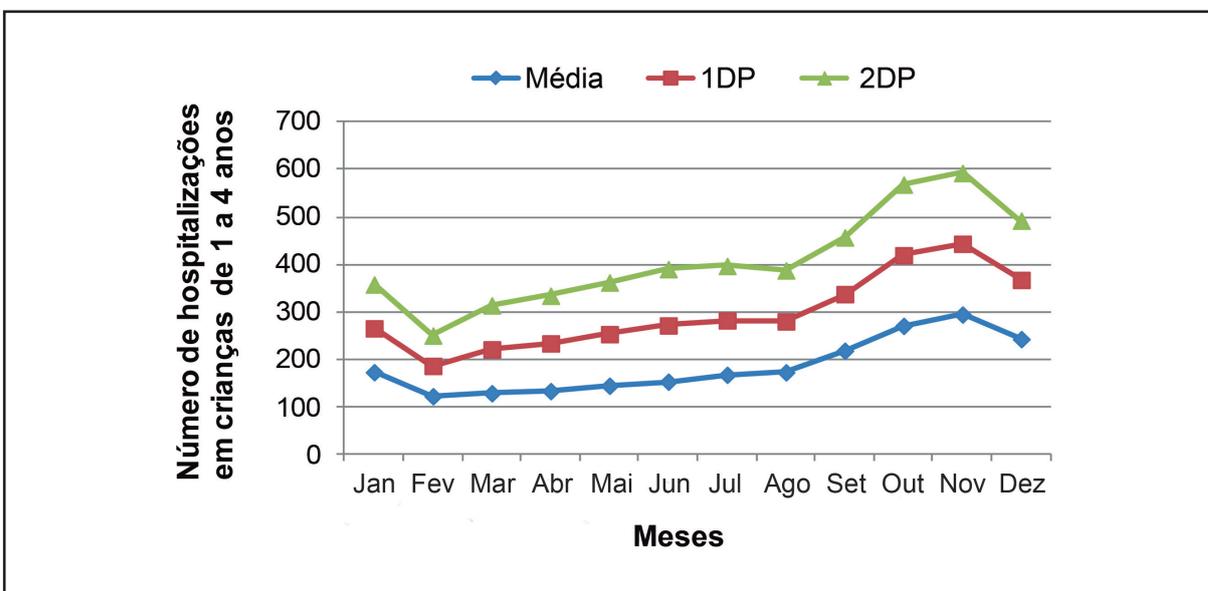
**Figura 4.3:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil em diferentes faixas etárias de crianças (menores de 1 ano, 1 a 4 anos) e idosos (65 a 69 anos, 70 a 74 anos e 75 a 80 anos), 1998 a 2013.

As Figuras 4.4 a 4.8 apresentam as médias mensais e respectivos desvios-padrão do número de hospitalizações por varicela, no período de 2008 a 2013, em

cinco faixas etárias: menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 65 a 69 anos, 70 a 74 anos e 75 a 79 anos. De acordo com as Figuras 4.4 e 4.5, podemos observar médias mensais mais baixas em fevereiro e março, atingindo médias mais elevadas em outubro e novembro, chegando a 100 e 300 hospitalizações mensais nas faixas etárias de menores de um ano e de 1 a 4 anos, respectivamente, nestes meses. As Figuras podem demonstrar a sazonalidade das hospitalizações por varicela nas faixas etárias citadas.



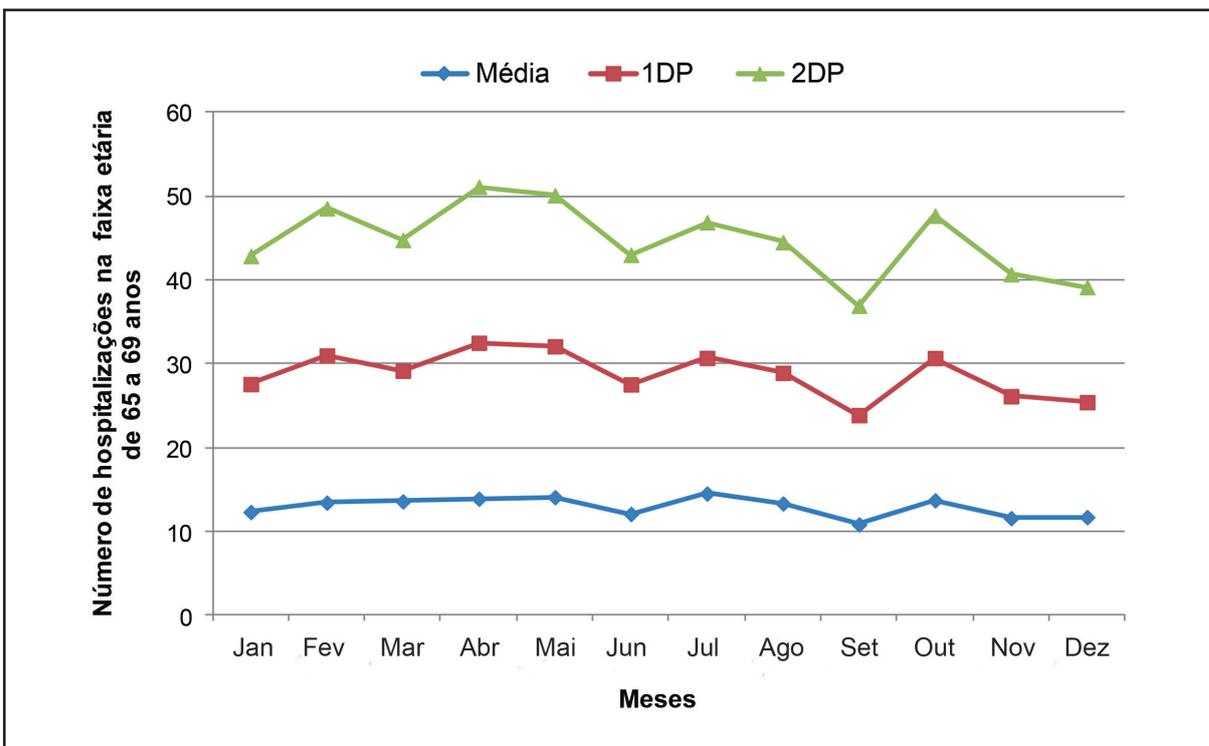
**Figura 4.4:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em crianças menores de 1 ano, 2008 a 2013.



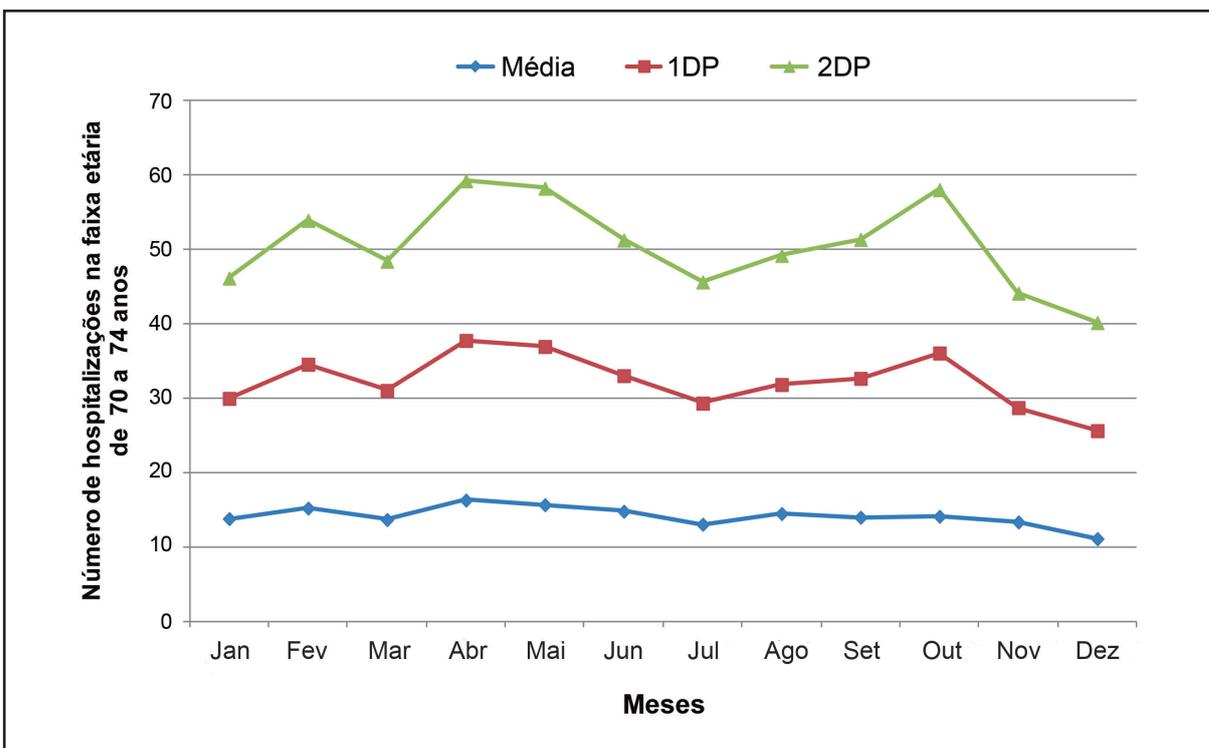
**Figura 4.5:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em crianças de 1 a 4 anos, 2008 a 2013.

Diferindo do que ocorre com as crianças, não se observa sazonalidade nas hospitalizações por VZV em adultos, no período de 2008 a 2013. As médias mensais são semelhantes em todos os meses, uma vez que as hospitalizações nestas faixas

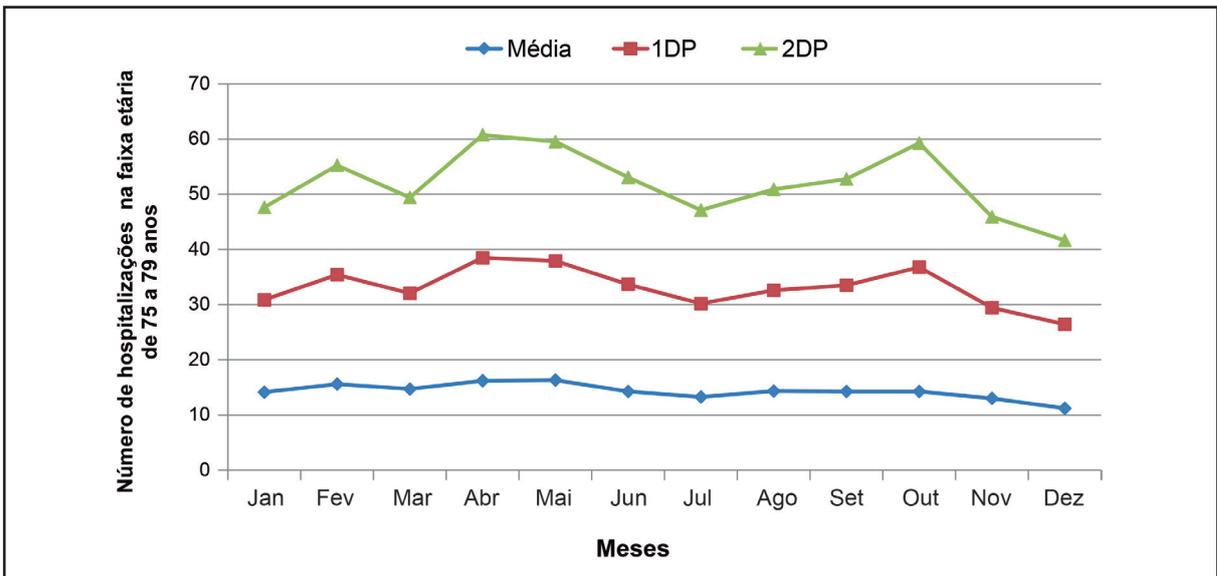
etárias são predominantemente por herpes zoster, sugerindo reativação do VZV, e não através de transmissão sazonal, como podemos observar nas Figuras 4.6, 4.7 e 4.8.



**Figura 4.6:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em idosos de 65 a 69 anos, 2008 a 2013.

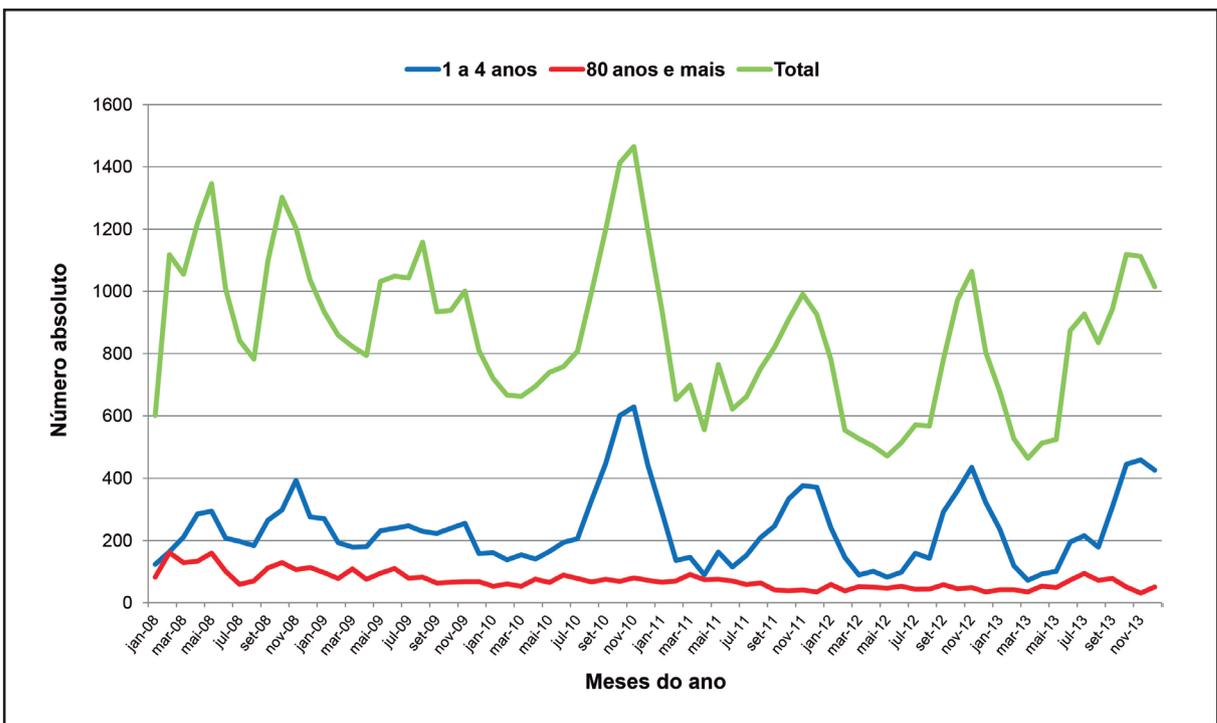


**Figura 4.7:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em idosos de 70 a 74 anos, 2008 a 2013.



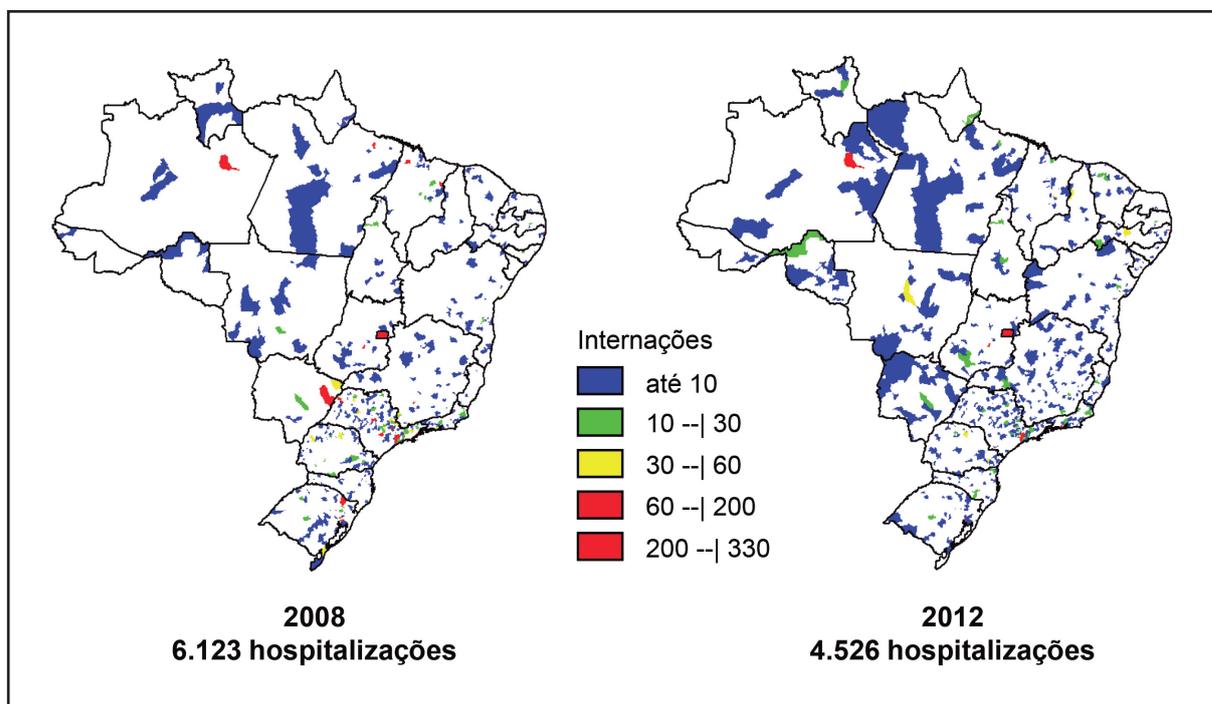
**Figura 4.8:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Brasil, em idosos de 75 a 79 anos, 2008 a 2013.

A sazonalidade das hospitalizações associadas ao VZV pode ser observada também na Figura 4.9, que apresenta a distribuição mensal entre 2008 e 2013, total e em duas faixas etárias: 1 a 4 anos e maiores de 80 anos. Observa-se a ocorrência de picos em determinados meses e comportamento sazonal. Há registros de mais de 1.400 hospitalizações em determinados meses. A sazonalidade na faixa de 1 a 4 anos segue a sazonalidade do total. Entretanto, em maiores de 80 anos, a distribuição mensal é homogênea, sem evidência de sazonalidade.



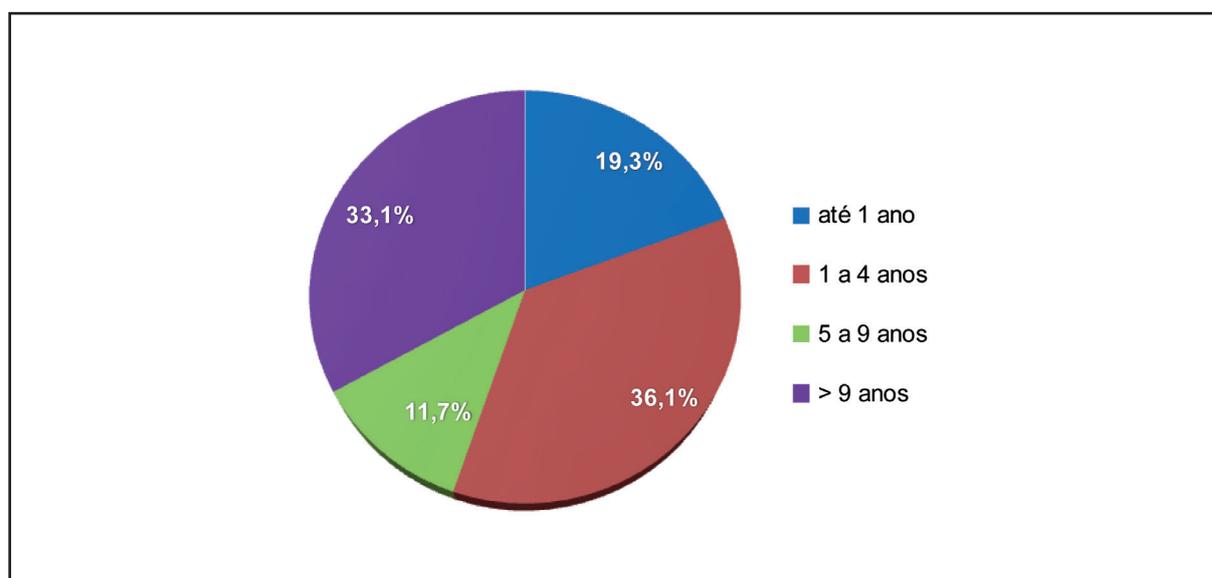
**Figura 4.9:** Distribuição mensal das hospitalizações pelo vírus varicela zoster em menores de 1 ano, maiores de 80 anos e na população total, Brasil, 2008 a 2013.

O mapa da Figura 4.10 demonstra a distribuição das hospitalizações por municípios. A maioria dos municípios registrou até 10 hospitalizações de menores de 14 anos nos anos de 2008 e 2012.



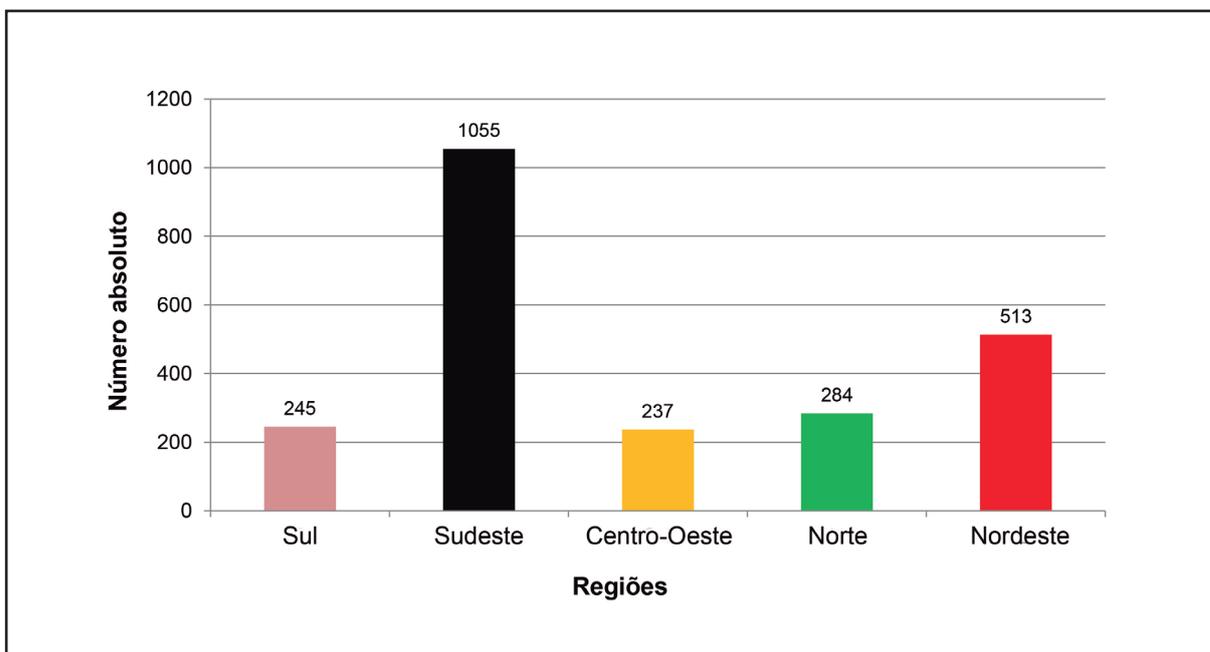
**Figura 4.10:** Distribuição geográfica das hospitalizações pelo vírus varicela zoster em menores de 14 anos no Brasil, 2008 e 2012.

O levantamento dos óbitos por varicela identificou 2.334 registros no período entre 1996 e 2011. Destes, 19,28% (n=450) ocorreram em menores de um ano, 35,99% (n=840) em crianças de 1 a 4 anos, 11,70% (n=273) em crianças de 5 a 9 anos e 33,03% (n=771) em maiores de 9 anos de idade (Figura 4.11).



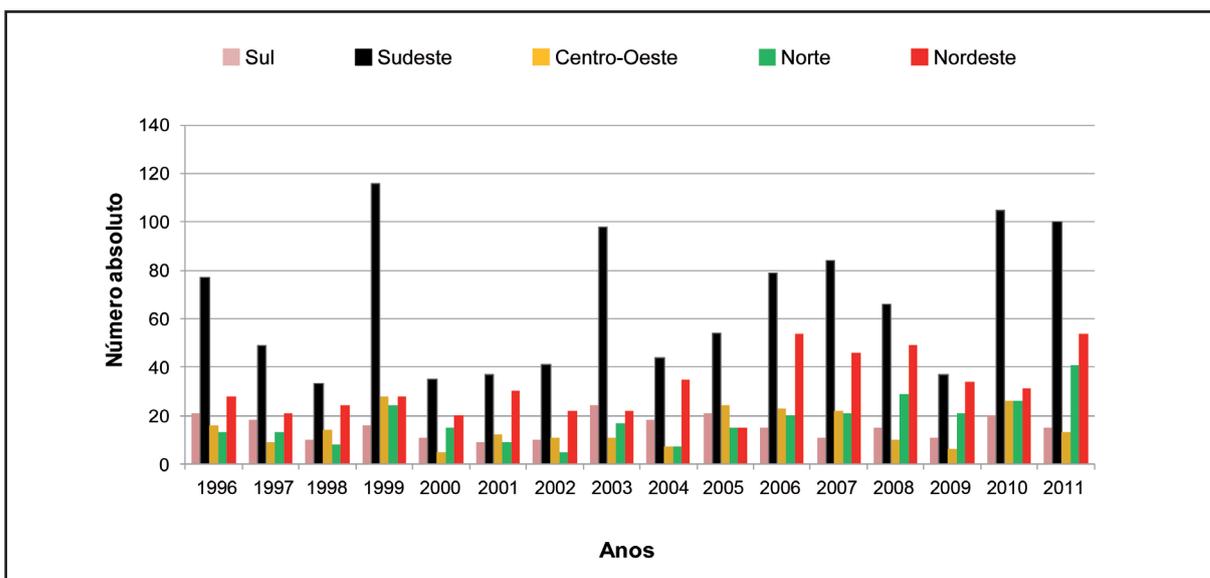
**Figura 4.11:** Distribuição proporcional dos óbitos por varicela por faixa etária no Brasil, 1996 a 2011.

Com relação às regiões brasileiras, os óbitos apresentaram a seguinte distribuição: 10,5% (n=245) ocorreram na região sul, 45,2% (n=1.055) na região sudeste, 10,2% (n=237) na região centro-oeste, 12,2% (n=284) na região norte e 22% (n=513) na região nordeste, como pode ser observado na Figura 4.12.



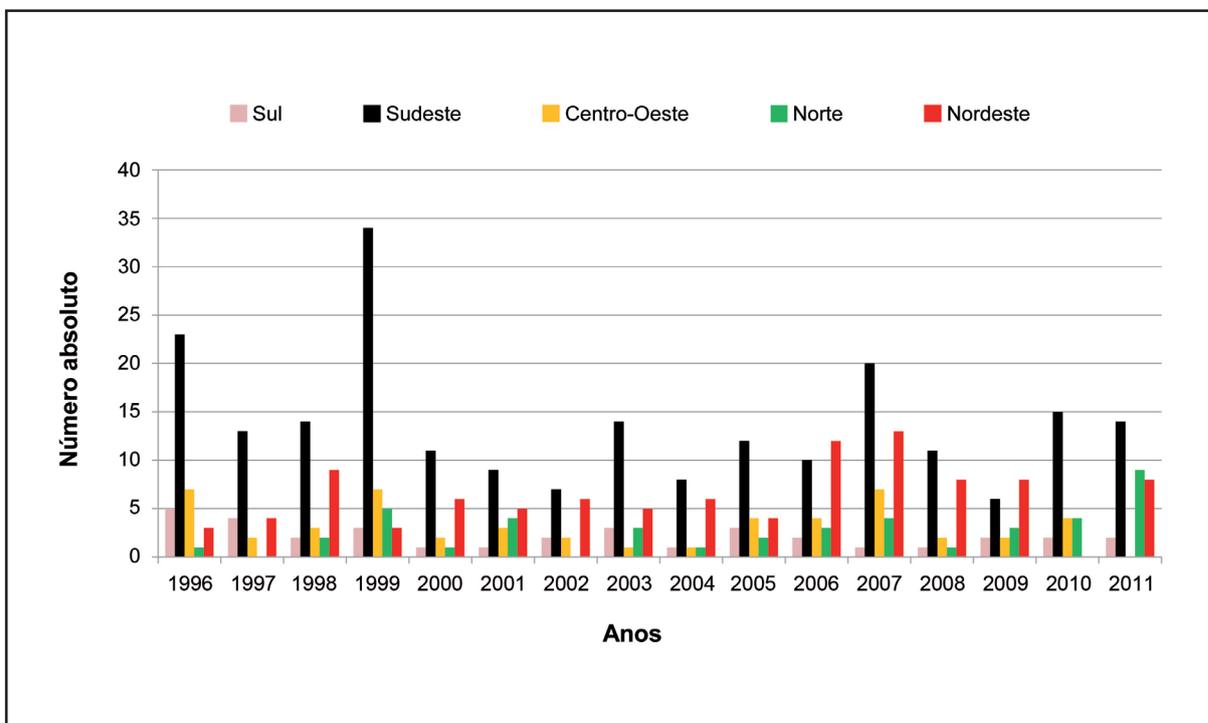
**Figura 4.12:** Distribuição dos óbitos por varicela no Brasil por regiões, em número absoluto, 1996 a 2011.

A Figura 4.13 apresenta a distribuição anual dos óbitos por varicela no Brasil, na população total, em número absoluto, por regiões, de 1996 a 2011. Podemos observar o maior número de óbitos na região sudeste, em todos os anos. O menor número foi registrado na região centro-oeste.

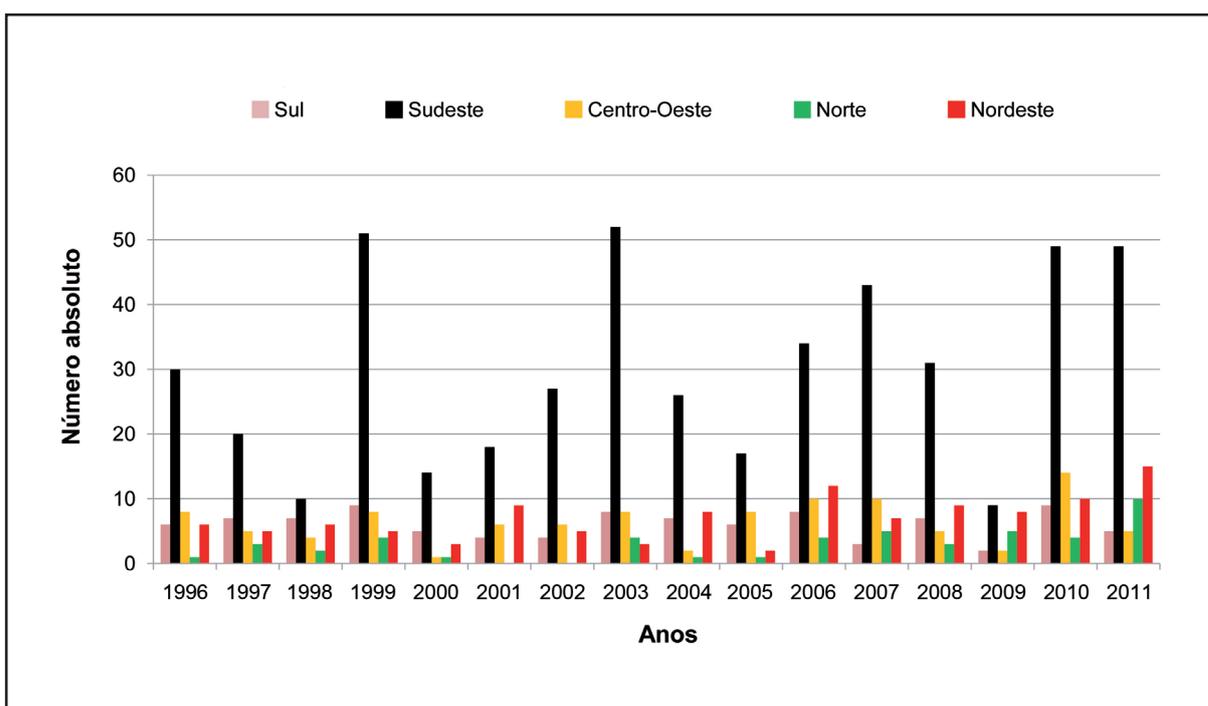


**Figura 4.13:** Distribuição anual dos óbitos por varicela por regiões do Brasil, população total, 1996 a 2011.

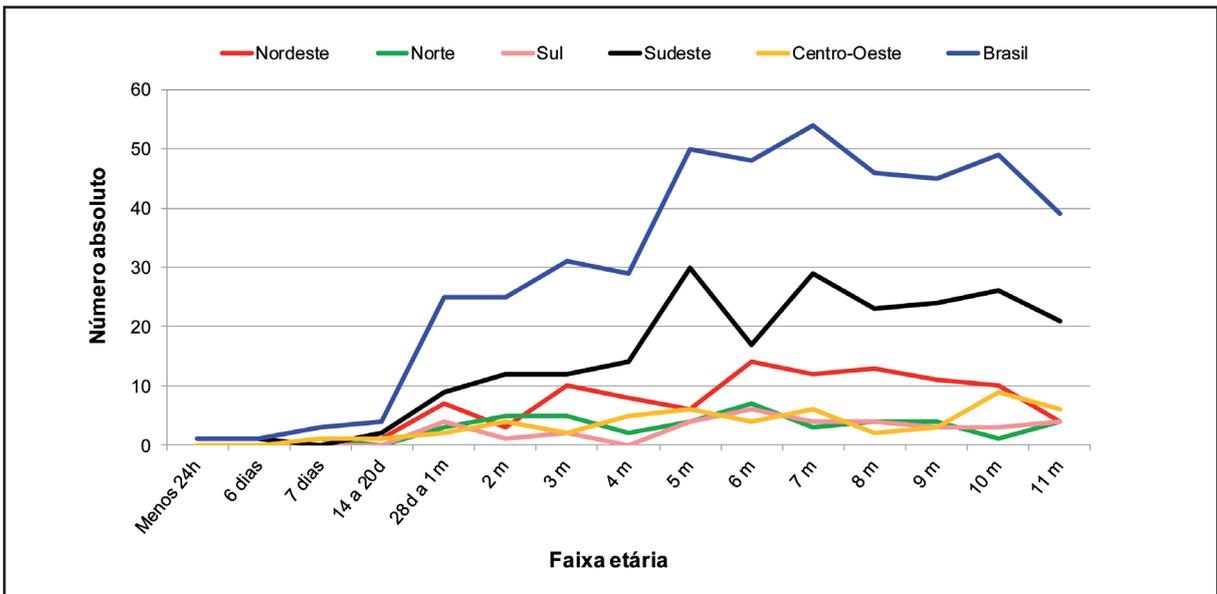
A distribuição anual dos óbitos por varicela nas diferentes regiões, em número absoluto, nas crianças menores de 1 ano e na faixa etária de 1 a 4 anos pode ser observada nas Figuras 4.14 e 4.15. Nas crianças menores de 1 ano, nota-se que a grande maioria dos óbitos ocorre após 4 meses de idade (Figura 4.16).



**Figura 4.14:** Distribuição anual dos óbitos por varicela por regiões do Brasil, em menores de 1 ano, 1996 a 2011.

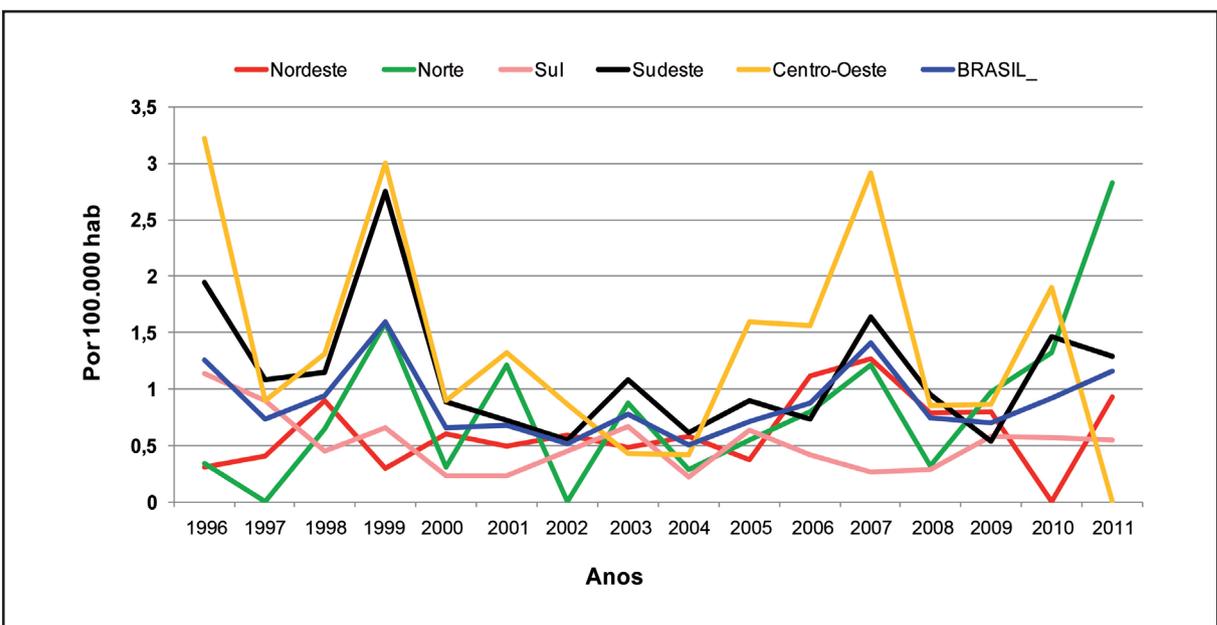


**Figura 4.15:** Distribuição anual dos óbitos por varicela por regiões do Brasil, em crianças de 1 a 4 anos, 1996 a 2011.



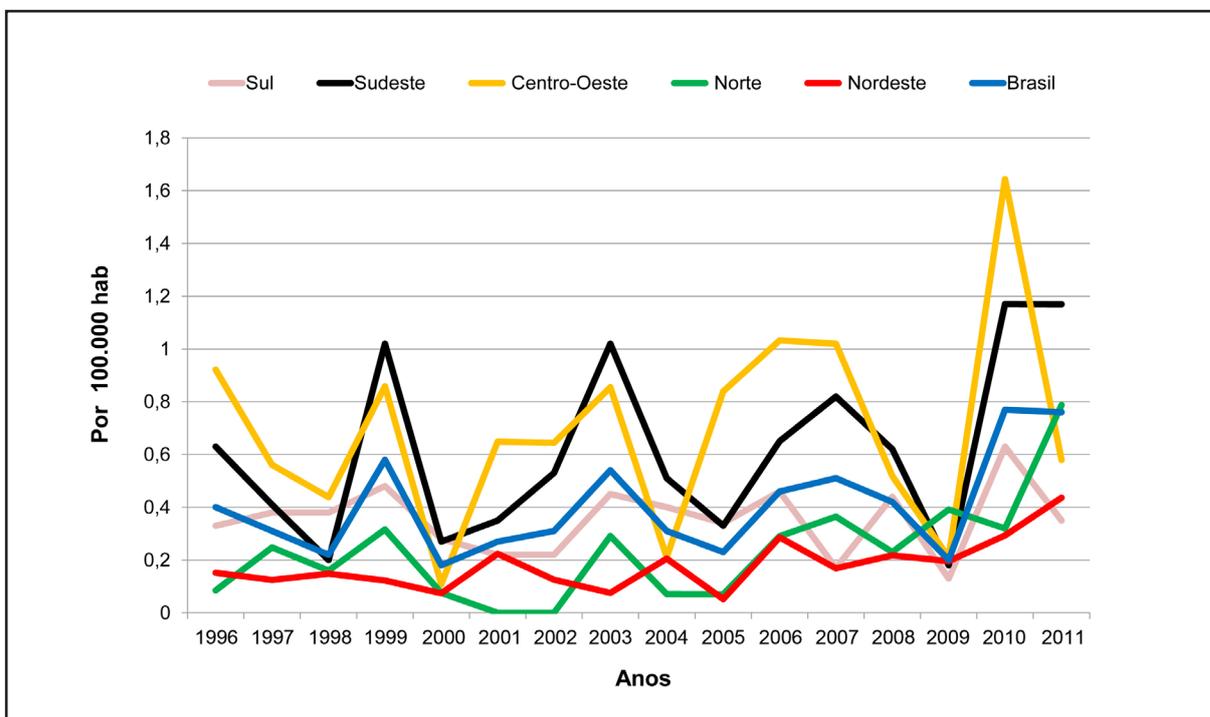
**Figura 4.16:** Distribuição dos óbitos por varicela no Brasil nas diferentes faixas etárias de menores de 1 ano, 1996 a 2011.

As Figuras 4.17 e 4.18 apresentam as taxas de mortalidade específica por varicela nas faixas etárias das crianças menores de 1 ano e na faixa etária de 1 a 4 anos, nas diferentes regiões do Brasil, no período entre 1996 e 2011. Nas crianças menores de 1 ano, as taxas de mortalidade por varicela variam, nas diferentes regiões do Brasil, de 0 a 3,2/100.000/ano, sendo maiores na região centro-oeste e menores na região sul. Em alguns anos, há picos na taxa de mortalidade pela doença, que superam 3/100.000 crianças. As taxas de mortalidade observadas no sudeste são mais elevadas do que as do Brasil, como pode ser observado na Figura 4.17.



**Figura 4.17:** Taxas de mortalidade específica por varicela em menores de 1 ano no Brasil, por regiões, 1996 a 2011.

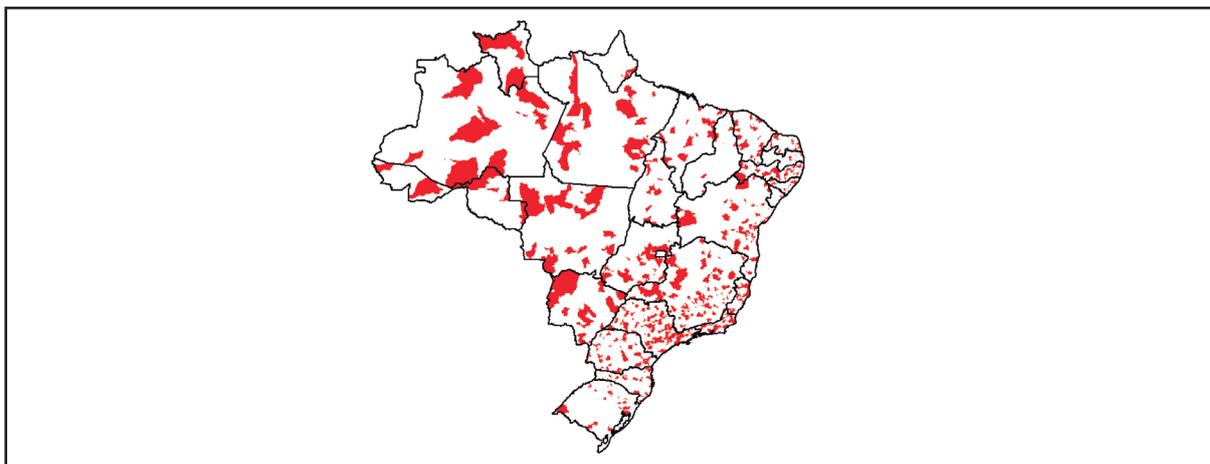
Na faixa etária de 1 a 4 anos, as taxas de mortalidade por varicela variam de 0 a 1,64/100.000/ano, sendo maiores na região centro-oeste e menores na região nordeste. As taxas de mortalidade pela doença no sudeste também são mais elevadas do que no Brasil, conforme mostra a Figura 4.18.



**Figura 4.18:** Taxas de mortalidade específica por varicela em crianças de 1 a 4 anos, no Brasil, por regiões, 1996 a 2011.

Observa-se que as taxas de mortalidade anuais médias por varicela no Brasil são 0,88/100.000 em crianças menores de 1 ano e 0,40 em /100.000 em crianças com idade entre 1 e 4 anos.

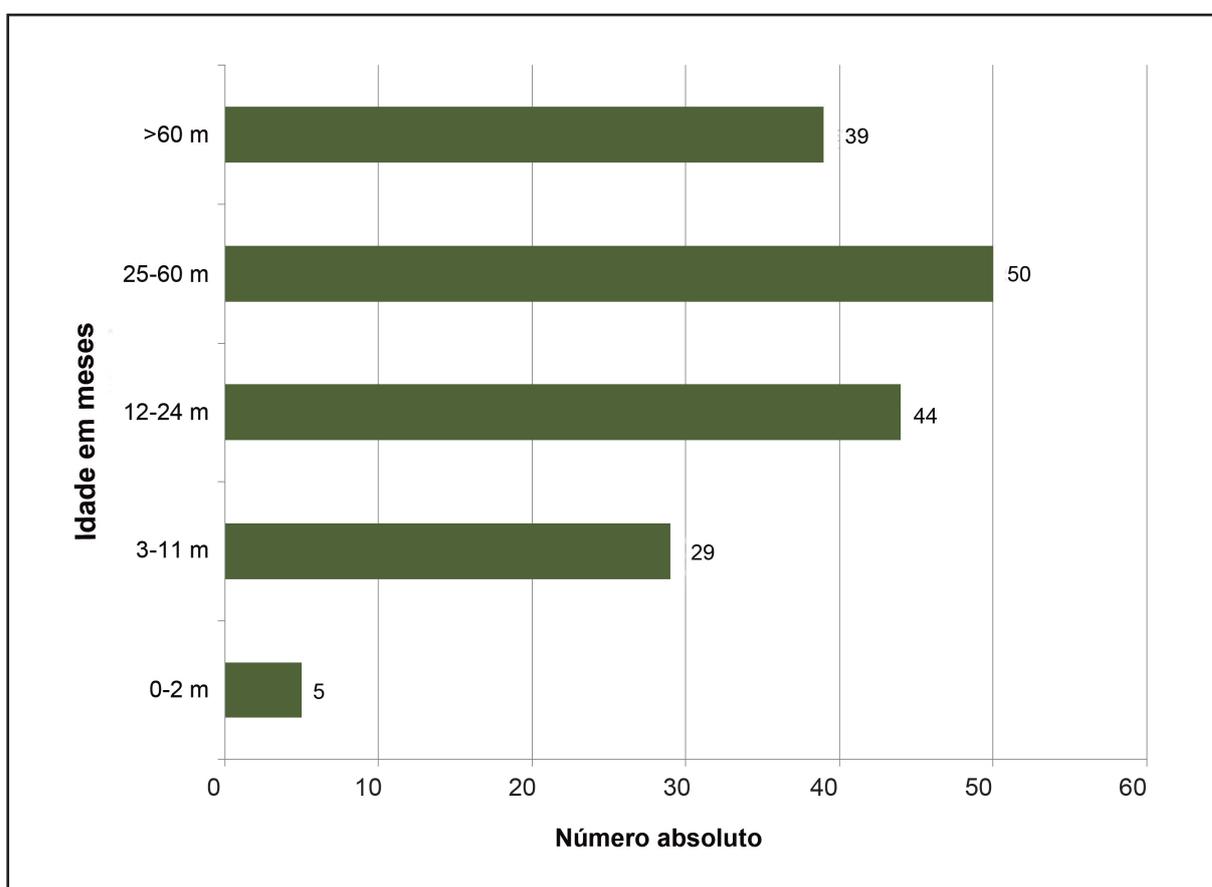
O mapa apresentado na Figura 4.19 demonstra os municípios brasileiros que registraram ao menos um óbito por varicela em menores de 14 anos, no período de 1996 a 2011.



**Figura 4.19:** Distribuição dos óbitos por varicela no Brasil por município, em menores de 14 anos, 1996 a 2011.

## 4.2 Estudo de Série de Casos de Varicela e Herpes zoster com e sem Complicações

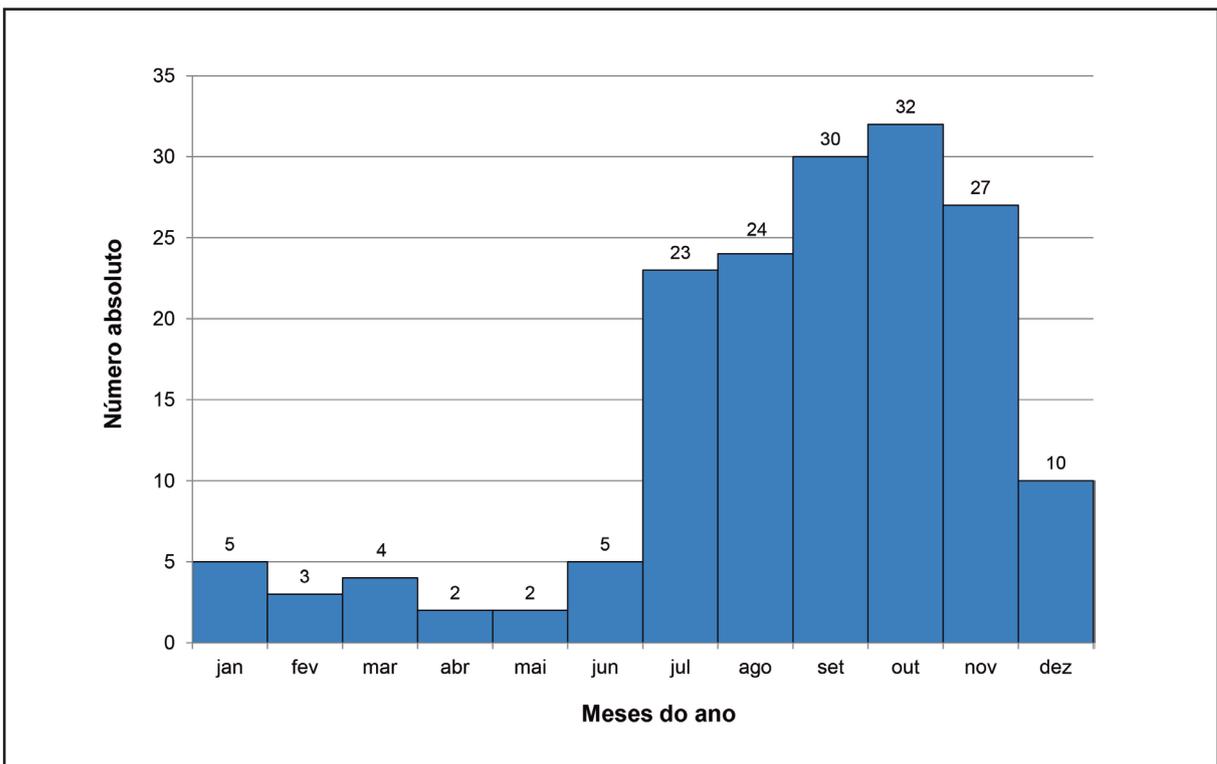
Foram estudados 167 (95,43%) dos 175 casos de varicela com complicação, hospitalizados no Instituto Fernandes Figueira, entre 1997 e 2013. Não foram obtidos os prontuários de 8 pacientes. A média  $\pm$ desvio-padrão de idade dos pacientes foi de  $39,4 \pm 36,1$  meses para o sexo feminino e  $38,8 \pm 34,7$  meses para o sexo masculino. As idades variaram entre 10 dias e 13 anos. A distribuição por faixa etária foi de 5 recém-nascidos com até 2 meses (3%), 29 lactentes com idade entre 3 e 11 meses (17,4%), 44 lactentes com idade entre 12 e 24 meses (26,3%), 50 pré-escolares com idade entre 25 e 60 meses (29,9%) e 39 escolares com idade entre 5 e 13 anos (23,4%), como pode ser observado na Figura 4.20. Entre os pacientes, 81 (48,5%) eram meninas e 86 (51,5%) eram meninos.



**Figura 4.20:** Distribuição das hospitalizações pelo vírus varicela zoster por faixa etária no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013.

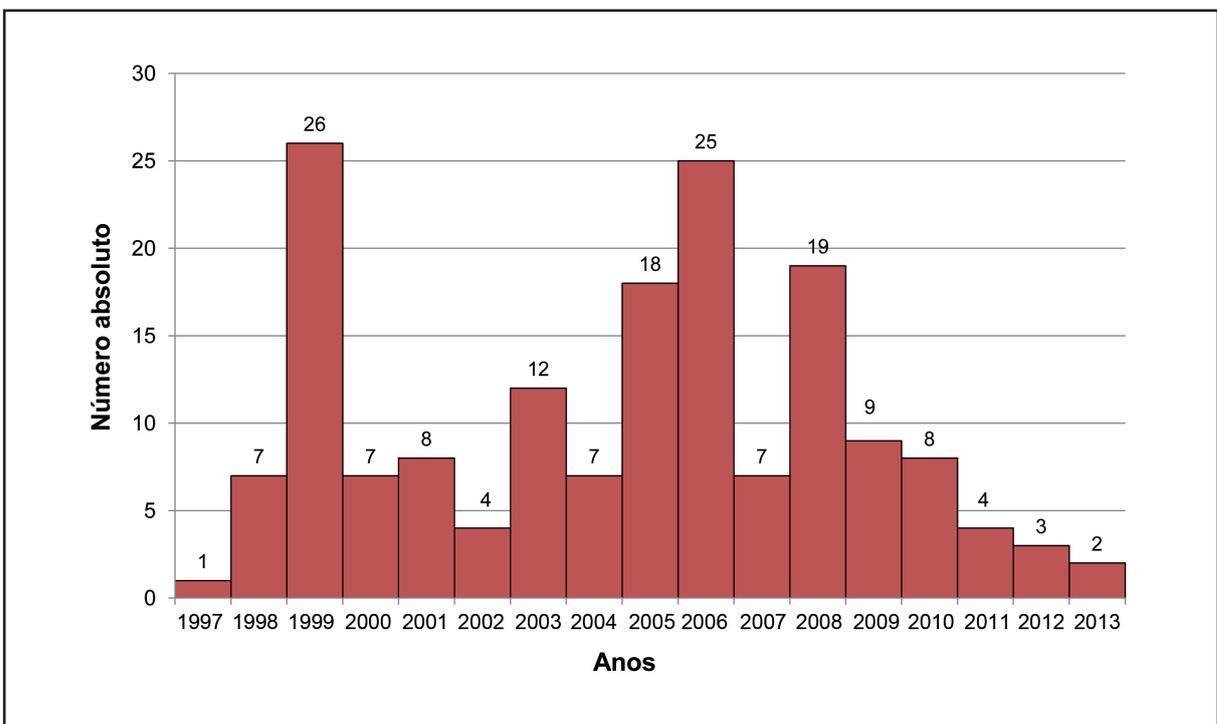
Observou-se que 5 pacientes (3%) tiveram o diagnóstico de herpes zoster, enquanto 162 (97%) apresentaram o quadro de varicela.

A distribuição dos casos por mês demonstra que, embora as crianças sejam hospitalizadas por varicela em todos os meses do ano, 81% (n=136) dos casos foram admitidos entre julho e novembro (Figura 4.21).



**Figura 4.21:** Distribuição mensal das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013.

A distribuição anual demonstra alguns anos com picos no número de hospitalizações por varicela no IFF, como 1999 e 2006, anos em que houve 26 e 25 internações pela doença, respectivamente (Figura 4.22).



**Figura 4.22:** Distribuição anual das hospitalizações pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013.

Dos casos de internação decorrente de infecção pelo VZV, pode-se observar que 59 casos (35,3%) foram contactantes secundários conhecidos de casos índice de varicela. Com relação às manifestações clínicas, em 140 crianças hospitalizadas (83,8%), febre foi o sinal mais relatado à admissão hospitalar. Entre os 167 casos, 16 (9,6%) necessitaram ser transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica da unidade hospitalar, tendo ocorrido um (0,9%) óbito em uma criança de 11 meses, com quadro inicial de celulite complicado com pneumonia e sepse. O tempo médio de duração das hospitalizações foi de 8,5 dias, variando de 1 a 62 dias. O tempo médio de duração das hospitalizações na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI) foi de 7,1 dias, variando de 0 a 14 dias. A letalidade da doença na população estudada foi de 0,6%. A Tabela 4.1 apresenta aspectos demográficos, clínicos e frequência do uso das principais medicações utilizadas durante as hospitalizações.

**Tabela 4.1:** Distribuição demográfica, características clínicas e frequência do uso de medicações prévias às hospitalizações dos casos de infecção pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013

Aspectos demográficos		
	Masculino	Feminino
Sexo n (%)	86 (51,5%)	81 (48,5%)
Idade em meses (média± DP)	38,8±34,7	39,4± 36,1
Aspectos clínicos		
	n	%
Varicela	162	97
Herpes zoster	5	3
Febre à admissão	140	83,3
Contactantes conhecidos	59	35,3
Frequência do uso de medicações		
	n	%
Aciclovir	52	31,1
Antibioticoterapia	56	33,5

A frequência do uso contínuo de corticosteroides previamente à internação foi de 11 (6,6%). Destes, 8 eram de uso sistêmico, 2 eram de uso inalatório e 1 de uso tópico. Das crianças internadas, 6 (3,6%) faziam uso de medicação imunossupressora antes da hospitalização. Entre os pacientes hospitalizados, 14(8,4%) tinham infecção

pelo HIV, tendo recebido aciclovir venoso e evoluído favoravelmente, obtendo alta hospitalar. Três pacientes (21,4%) com HIV apresentaram herpes zoster e 11 (78,6%) cursaram com varicela. Em sete pacientes, havia informação sobre contagem de linfócitos CD4, que era superior a 350 em cinco pacientes. Os dados relativos às condições prévias à internação hospitalar podem ser observados na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2:** Condições clínicas prévias à internação das crianças internadas pelo vírus varicela zoster no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013

Frequência do uso prévio de medicações		
	n	%
Corticosteroide	11	6,6
Imunossupressor	6	3,6
Associação com HIV		
	n	(%)
Varicela	11	78,6
Herpes zoster	3	21,4

Entre as crianças internadas, 56 (33,5%) fizeram uso de antibioticoterapia por via oral ou venosa. A frequência de uso do aciclovir foi de 52 (31,1%) crianças. A Tabela 4.3 apresenta dados relativos à evolução hospitalar das internações por varicela e herpes zoster no IFF, entre 1997 e 2013.

**Tabela 4.3:** Evolução hospitalar das crianças internadas pelo vírus varicela zoster internadas no Instituto Fernandes Figueira, entre 1997 e 2013

Tempo de hospitalização dos pacientes (média em dias)	
Tempo de Internação	8,5 dias (1-62 dias)
Tempo na UTI	7,1 dias (0-14 dias)
Necessidade de internação em UTI n (%)	
Internação na UTI	16 (9,6%)
Desfecho n (%)	
Óbitos	1 (0,6%)
Altas	166 (99,4%)
Exame complementar na complicação neurológica n (%)	
Complicação neurológica	16 (9,6%)
Avaliação LCR	7 (43,8%)
Alteração presente	2 (28,6%)

A causa mais frequente de internação foi infecção cutânea de partes moles, observada em 69 crianças (41,3%). Destas, 56 infecções foram celulites, 13 foram abscessos e 9 crianças apresentaram ambas as condições. A frequência das manifestações neurológicas foi de 16 casos (9,6%). Durante a internação, 16 crianças (9,6%) cursaram com pneumonia, 3 crianças (1,8%) com SARA (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda) e 12 crianças (7,2%) apresentaram quadro de sepse. Entre os 16 pacientes que cursaram com manifestações neurológicas, 7 (43,8%) foram submetidos à punção lombar para avaliação líquórica e 2 (28,6%) apresentaram alterações no líquido. Os achados no exame do líquido do paciente 4, foram: aspecto límpido e incolor, 920 células/mm<sup>3</sup>, com 70% de polimorfonucleares e 30% de mononucleares, dosagem de proteínas maior de 1 g/dl e Glicose de 20 mg/dl. O LCR do paciente 83 evidenciou: aspecto xantocrômico, 10 células/mm<sup>3</sup>, com 100% de mononucleares, dosagem de proteínas normal (0,3 g/dl) e Glicose de 64 mg/dl. Os dois pacientes apresentaram tomografias computadorizadas do crânio normais, e o paciente 83 cursou com alterações na condução nas regiões posteriores do crânio ao eletroencefalograma. Ambos tiveram evolução clínica satisfatória. A Tabela 4.4 demonstra a distribuição das complicações, por faixa etária, dos casos de infecção pelo VZV das crianças internadas no IFF, no período entre 1997 e 2013. Os resultados dos exames laboratoriais realizados nos pacientes durante o período de internação, valores máximos, mínimos, médias e desvios-padrão, podem ser observados na Tabela 4.5.

**Tabela 4.4:** Complicações dos casos de infecção pelo vírus varicela zoster em crianças hospitalizadas no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013

Complicações		Faixa etária (meses)				
		0-2 m	3-11 m	12-24 m	25-60 m	+60 m
Cutâneas	Abscesso	-	2	5	4	2
	Celulite	-	6	19	26	5
	Impetigo	-	5	7 <sup>a</sup>	2 <sup>ab</sup>	1
Neurológicas	Encefalite	-	1	-	1	3
	Cerebrite	-	-	-	1	1
	Ataxia	-	-	-	2	3
	Convulsão	-	2	-	-	-
	Meningite	-	1	-	-	-
	Oftalmoplegia	-	-	-	-	1
	Pulmonares	Pneumonia	-	5	-	5
SARA		-	-	1	2	-
Cardiológicas	Endocardite	-	-	1	-	-
	Miopericardite	-	-	-	1	-
Geniturinárias	S. Nefrítica	-	-	-	-	1
	Orquiepididimite	-	1	-	-	-
Hematológicas	Lesões purpuropetequiais	-	2	-	2	1
Hepatite		-	-	1	1	1
Artrite		-	-	-	-	1
Otite		-	-	1	-	-
Sepse		-	2	5	4	1

<sup>a)</sup>Miosite; <sup>b)</sup>Fascíte necrotizante

**Tabela 4.5:** Exames laboratoriais realizados nas crianças hospitalizadas durante o período de internação no Instituto Fernandes Figueira, 1997 a 2013

Exame		n	Mín	Máx	Média±DP
Hct (%)	máx	157	17,7	51,2	32±5
	mín	45	8,2	36,1	27,9±5,4
Hb (g/dl)	máx	153	5,7	25,2	10,6±2,2
	mín	44	5,6	12,3	9,2±1,62
Plaq (/mm <sup>3</sup> )	máx	149	18.000	831.000	283.047±152.324,4
	mín	37	25.000	484.000	181.027±113.441,5
Leuco (/mm <sup>3</sup> )	máx	155	2.900	44.770	14.304,7±7.898,3
	mín	41	1.100	188.000	15.018,1±28.693,1
PCR (mg/dl)	máx	111	0,5	44	7,07±7,5
	mín	31	0,5	15	4,2±4,4
Glicose (mg/dl)	máx	104	62	951	120,8±120,2
	mín	16	31	130	81,2±20,9
Ureia (mg/dl)	máx	101	8	133	24,9±17,7
	mín	15	4	67	17,2±15,9
Creatinina (mg/dl)	máx	136	0,1	2,3	0,5±0,32
	mín	21	0,07	1,03	0,41±0,21
Albumina (g/dl)	máx	90	1,7	5,11	3,54±0,61
	mín	11	1,6	3,7	2,42±0,67
TGO (U/l)	máx	94	13	388	51,8±50,1
	mín	19	10	101	35±23,3
TGP (U/l)	máx	67	5	836	59,1±109,2
	mín	16	11	208	38,9±46,8
FA (U/l)	máx	82	79	2003	442,2±254,3
	mín	15	117	716	379,5±184,4
GamaGT (U/l)	máx	65	5	1244	76,9±163,4
	mín	13	12	817	168,1±281,4
TAP (%)	máx	23	31	100	78±21,3
	mín	7	81	81	54,1±26,7
PTT (seg)	máx	23	13	125	53,1±26,5
	mín	7	0	58	33,1±21,1
Lactato (mmol/l)	máx	20	0,5	2,5	1,2±0,5
	mín	4	0,5	0,9	0,73±0,17
Na (mEq/l)	máx	124	117	146	134,4±4,3
	mín	28	100	139	128,8±8,1
K (mEq/l)	máx	125	3,2	5,6	4,3±0,6
	mín	28	2	4,8	3,7±0,7
Mg (mEq/l)	máx	69	0,8	3,2	1,9±0,4
	mín	3	1,6	2	1,8±0,2
Ca (mg/dl)	máx	91	2,3	19,1	8,2±2,4
	mín	17	3,8	7,8	4,9±1,3
Cl (mEq/l)	máx	77	78	118	103,9±6,5
	mín	17	90	108	99,7±4,9
P (mg/dl)	máx	49	1,6	9,6	4,3±1,4
	mín	2	1,9	4,2	3,1±1,7

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Estudo com Dados Secundários do DataSUS

O presente estudo demonstrou, durante o período pré-vacinal, que as taxas de mortalidade específicas por varicela oscilam de 0 a 3,2/100.000/ano nas diferentes regiões brasileiras. Foram observados 540 óbitos em crianças menores de um ano durante o período estudado, cerca de 20% do total de óbitos. Entretanto, a vacina contra varicela no Programa Nacional de Imunizações no Brasil é aplicada em crianças de 15 meses de idade. Este fato leva a crer que apesar do esforço para imunizarem-se todas as crianças a partir desta idade com a vacina tetraviral, as crianças de 12 meses não são contempladas com a vacinação. Desta forma, a doença não seria prevenível nesta faixa etária. Ainda são observados casos de varicela complicados, e mesmo óbitos, em crianças com idade inferior a 15 meses, apesar da imunidade de rebanho. Os óbitos ocorrem na sua grande maioria após os 4 meses de idade no primeiro ano de vida, possivelmente por fatores de proteção materna ainda presentes nos primeiros meses de vida. É interessante notar que em alguns países que praticam a vacinação universal contra varicela, administra-se a vacina mais precocemente, aos 12 meses de idade, como nos EUA, Canadá, Japão, China e Uruguai (Quian et al. 2008, Marin et al. 2010, Lu et al. 2013, Ozaki 2013, Russell et al. 2013).

Embora o maior número de óbitos ocorra na faixa etária de 1 a 4 anos (em torno de 36% do total de óbitos), a taxa de mortalidade é maior na faixa etária dos menores de 1 ano. Estas taxas superiores em crianças com idade inferior a 1 ano nos permitem inferir que o risco de uma criança vir a falecer com varicela é o dobro, caso ela tenha menos de um ano de idade, quando comparada a crianças de 1 a 4 anos. Este pode ser considerado mais um motivo para afirmarmos que muitos óbitos não podem ser evitados com a vacinação tetraviral fornecida aos 15 meses de idade.

Por que aos 15 meses de idade? De acordo com fontes de comunicação pessoal, na ocasião da introdução da vacina tríplice viral no PNI, havia uma dificuldade da GSK na produção em larga escala de duas doses da vacina monovalente contra a varicela. Houve ainda necessidade de desvincular as vacinas, a tríplice viral da vacina contra a varicela, necessidade esta imposta por recomendação do CDC. O objetivo era minimizar o risco de desenvolver crises convulsivas, uma vez que estudo norte-americano verificou associação da vacina tetraviral com tais complicações, quando a vacina tetraviral era administrada em crianças abaixo de 2 anos. Verificou-se ainda que a eficácia vacinal da vacina contra caxumba variava entre 70 e 75%, e não atingia 95% de proteção como previamente citado. Além disso, foi verificado que durante o

segundo reforço da vacina tríplice viral entre 4 e 5 anos, a cobertura vacinal era baixa, uma vez que é mais difícil levar um pré-escolar para vacinar quando comparado a um lactente. Desta forma, ficou definida a idade de 15 meses para imunização infantil com a vacina contra varicela, para as crianças que já haviam sido imunizadas com a tríplice viral aos 12 meses. Abaixo dessa faixa etária, a população infantil seria protegida pela imunidade de rebanho (Comunicação pessoal de Reinaldo de Menezes Martins).

A região que apresentou a maior taxa de mortalidade em menores de um ano foi a região centro-oeste, e a menor taxa de mortalidade foi observada na região sul. Na faixa etária de 1 a 4 anos, as taxas foram maiores na região centro-oeste e menores na região nordeste.

Com relação às hospitalizações pelo vírus varicela zoster, foram registradas durante o período entre 2008 e 2013, 8.507 casos em menores de 1 ano e 5.151 em maiores de 80 anos, com uma variação mensal de 464 a 1.465 hospitalizações por mês neste período. As hospitalizações adquiriram um caráter sazonal nas faixas etárias mais jovens, com picos de setembro a dezembro, fato que não foi observado nas faixas etárias mais elevadas, em que as médias mensais das hospitalizações se mantiveram constantes. Este comportamento pode ser considerado a linha de base das hospitalizações pelo vírus varicela zoster.

Observaremos, a partir de 2013, um aumento na coorte de crianças imunizadas, que será progressivo ao longo dos anos, até que as crianças de hoje se tornem adultos imunizados. Isto levará à redução da circulação do VZV entre as crianças imunizadas, o que beneficiará as crianças menores de 1 ano através da chamada imunidade de rebanho, como descrito por Streng et al (2013). Deve ser levado em consideração, porém, que a potencial reativação do vírus em adultos representa uma possibilidade de repositório constante, em longo prazo, da circulação viral. Neste caso, crianças com idade inferior a 15 meses estarão susceptíveis a infecção. É difícil imaginar, portanto, que a varicela seja passível de eliminação entre a população infantil em uma comunidade que adota a vacinação universal.

Embora tenha sido observada a redução significativa do número de casos e de hospitalizações pela doença em países que adotaram a vacinação universal contra varicela, como os EUA, nota-se que, em longo prazo, surtos podem continuar a ocorrer. Apesar de as estimativas de eficácia vacinal variarem entre 80 e 90% com uma dose da vacina, a varicela em crianças vacinadas continuou ocorrendo sob a forma de múltiplos surtos em torno de 2000, após 5 anos de implementação do programa de vacinação universal norte-americano contra a varicela. Por esta razão, foi recomendada pelo

ACIP nos EUA, a segunda dose da vacina, administrada entre 4 e 6 anos de idade a partir de 2006 (Baxter et al. 2014). Uma possível explicação para a permanente ocorrência de surtos em creches e escolas acometendo crianças vacinadas, seria considerar uma falha vacinal primária, uma vez que dados demonstram que 15 a 20% das crianças vacinadas não respondem imunologicamente após uma dose da vacina. É possível que uma dose da vacina não consiga fornecer estímulo imunológico suficiente para garantir uma resposta da memória celular de longa duração. Desta forma, muitos pacientes não soroconvertem e desenvolvem varicela não modificada (geralmente forma leve) ou perdem rapidamente anticorpos detectáveis e desenvolvem infecções muito modificadas, a chamada *breakthrough* varicela (Gershon et al. 2008, Behrman et al. 2013). Consequências da falência imunológica são potencialmente sérias devido à transmissão contínua do VZV “selvagem” e o acúmulo de adultos jovens susceptíveis à doença, como resultado da falência primária ao longo dos anos (Gershon et al. 2008). Por este motivo, tem sido discutida a necessidade de uma segunda dose da vacina contra varicela em alguns países (Prymula et al. 2014).

Tem sido proposto que em localidades com baixa cobertura vacinal, casos de varicela “selvagem” continuem a ocorrer, fornecendo *boosters* à população vacinada, aumentando assim, artificialmente, a “efetividade da vacina” (Brunell et al. 1988). Por outro lado, a efetividade da vacina pode ser menor caso não haja circulação do vírus selvagem atuando como *booster*. Em população que apresenta elevada cobertura vacinal, a imunidade de alguns indivíduos pode declinar decorrente da falta de exposição natural à doença (FDA 1995).

Segundo Goldman et al. 2013, dados de sistema de vigilância epidemiológica da varicela e herpes zoster demonstram um aumento significativo da incidência de herpes zoster ao longo dos anos que seguiram após a implementação do programa de vacinação universal contra a varicela nos EUA, concomitante ao declínio na incidência da varicela. O pico de eficácia da vacina contra varicela atingiu 96% após o quarto ano do programa, chamado pelos autores de “período de lua de mel”. Argumenta-se que o impacto positivo na incidência do herpes zoster anularia totalmente os benefícios da vacinação. Esse aumento estaria relacionado à baixa circulação do VZV em uma população vacinada. A circulação do VZV “selvagem” seria fundamental atuando como *booster*, aumentando a resposta imune ao VZV e prevenindo sua reativação a partir do sistema nervoso. Os autores argumentam ainda que a vacina progressivamente teria sua efetividade reduzida, uma vez que cerca de 20% dos vacinados apresentam a chamada *breakthrough* varicela, o que estaria motivando a necessidade de uma segunda dose da vacina. A imunidade de longa duração conferida pela vacina em 20 anos, segundo

estudo japonês, é também questionada, uma vez que no Japão não há programa de vacinação financiado pelo governo, sendo apenas 20% das crianças japonesas imunizadas. Desta forma, a incidência natural da varicela permanece elevada, funcionando como *booster* imunológico para os vacinados, quando eles são expostos a crianças com a doença (Goldman et al. 2013).

Apesar da existência dos programas de vacinação em vários países ricos e em desenvolvimento, permanece a questão a ser discutida: vacinar ou não vacinar as crianças contra varicela? Os autores que são contrários à vacinação argumentam que a varicela é uma doença geralmente benigna, acometendo pré-escolares e escolares, que se tornarão adultos já tendo experimentado o contato com o VZV, levando consigo imunidade duradoura, uma vez que a reexposição protege contra a reativação viral. É considerado ainda que a vacinação universal das crianças levaria a um comprometimento da imunidade, fornecendo 70 a 90% de proteção. Além disso, existe a preocupação por parte dos autores contrários à vacinação, com o aumento da morbidade relacionada ao herpes zoster. Questionam-se também os efeitos adversos da vacina, o custo com a vacinação adicional para as crianças e a necessidade de vacinação contra o herpes zoster para os adultos, no intuito de compensar os limitados benefícios associados à redução da varicela (Yih et al. 2005, Goldman et al. 2013). Os autores favoráveis à vacinação defendem que as taxas de incidência da varicela reduziram de forma impactante após a vacinação universal, enquanto as taxas de incidência de herpes zoster se mantiveram constantes, em populações de crianças e adultos. Além disso, defendem que a exposição ao VZV reforça a imunidade contra o herpes zoster, acreditando que o vírus “selvagem” é mais apontado na reativação viral do que o vírus vacinal (Jumaan et al. 2005, Mullooly et al. 2005, Baxter et al. 2013).

Diferente do que ocorre nos EUA, a varicela no Brasil não pode ser considerada uma doença benigna, uma vez que é responsável por uma média de 155 óbitos por ano, ocorrendo praticamente um óbito a cada dois dias pela doença, gerando uma média de 34 hospitalizações por dia. Quando observamos a população de crianças na faixa etária de 1 a 4 anos, verificamos uma média de 9 hospitalizações por dia pela doença. Esse cenário nos leva a crer que a varicela, em países em desenvolvimento, sobreposta a fatores como pobreza, desnutrição e carência no acesso ao sistema de saúde, cursa frequentemente com necessidade de hospitalização, podendo levar ao óbito. Além disso, deve-se levar em consideração ainda os custos indiretos pela doença, como ausência no trabalho até a completa convalescença dos adultos

doentes ou dias perdidos de trabalho dos parentes e cuidadores. Segundo Valentim et al. 2008, a estimativa do custo médio de dia de trabalho perdido de uma mãe com um filho menor de 15 anos com varicela foi de R\$ 15,65 em 2004. Além disso, o custo em reais por paciente hospitalizado com varicela variou de R\$ 353,59 em menores de 1 ano a R\$ 585,88 nos maiores de 65 anos. Estudo realizado na cidade de Taubaté, São Paulo, avaliou antecedentes de varicela em crianças menores de 5 anos matriculadas em creches. Verificou-se que o absenteísmo materno no trabalho atingiu 53,1% quando seus filhos apresentavam a doença (Valentim et al. 2008). Desta forma, a vacinação universal contra a varicela das crianças no Brasil está plenamente justificada.

Durante 14 anos a vacinação contra varicela esteve presente em clínicas particulares de vacinação, sendo largamente utilizada pela população das classes média e alta no Brasil. A cobertura vacinal possivelmente atingia mais de 80% em crianças que frequentavam creches e escolas particulares. Entretanto, havia circulação de VZV “selvagem” neste período, o que expunha a população vacinada, no Brasil, a *boosters* que impediam a perda da imunidade após a vacinação. Interroga-se até que ponto as crianças vacinadas poderiam estar sendo beneficiadas, neste período. A partir do início da vacinação universal, no Brasil, como pode evoluir a efetividade da vacina?

As respostas a estas questões virão dos dados de vigilância epidemiológica da varicela. Como a varicela não era, até julho de 2013, uma doença de notificação compulsória, a única maneira de monitorar sua morbidade é através das hospitalizações e óbitos. Neste sentido, a geração de uma linha de base é fundamental, reconhecendo-se ainda as potenciais diferenças regionais.

Como discutido, é preciso monitorar também a morbidade associada ao herpes zoster. A metodologia aqui empregada não permite distinguir, no quesito hospitalizações, a varicela do herpes zoster. Entretanto, é razoável admitir que as hospitalizações ocorridas em menores de 9 anos e aquelas registradas em maiores de 40 anos são associadas, na maior parte dos casos, à varicela e ao herpes zoster, respectivamente. O presente estudo demonstra que a frequência de hospitalizações por herpes zoster oscila entre 4.378, 5.084 e 5.151 casos por mês no Brasil nas faixas de 60-69, 70-79 e maiores de 80 anos. Esta poderia ser, portanto, considerada uma linha de base para comparações no período pós-vacinal.

## 5.2 Estudo de Série de Casos de Varicela e Herpes zoster com e sem Complicações

O estudo de série de casos hospitalizados no IFF revela que a maioria das crianças internadas por varicela, no período estudado, tinha entre 25 e 60 meses de idade, faixa etária em que ocorre a maioria das hospitalizações por varicela no Brasil e no mundo. A distribuição mensal das hospitalizações por mês indica que o período do ano em que ocorreu a maioria das hospitalizações no IFF foi entre julho e novembro, coincidindo com a sazonalidade das hospitalizações por VZV no Brasil, na faixa etária de 1 a 4 anos, em que há elevação do número de hospitalizações em agosto, atingindo um pico em novembro. Com relação à distribuição anual das hospitalizações, ocorreu um pico em 1999, traduzindo o panorama da doença no Brasil.

Entre os pacientes internados, 35,3% das crianças apresentavam história de contato com casos índice de varicela. Esse fato é de grande importância epidemiológica e assistencial, uma vez que casos secundários a contactantes domiciliares tendem a ser mais graves do que os casos índice da doença (Heininger et al. 2006). A taxa de ataque para contatos domiciliares ainda não infectados expostos à varicela varia de 65 a 90% (Lopez et al. 2008, Arvin 2012).

Grande parte das hospitalizações esteve associada à infecção de partes moles (41,3%), principalmente estreptococcias e estafilococcias, que necessitaram de antibioticoterapia venosa (Carvalho et al. 1999). Uma criança apresentou fascíte necrotizante, permanecendo 6 dias internada na UTI e 42 dias de internação hospitalar, evoluindo com desfecho favorável. Chama a atenção o fato de que essas complicações são responsáveis pelo aumento da morbidade em crianças previamente híidas (Arvin 2012). Existem algumas hipóteses para justificar o motivo pelo qual a varicela aumenta o risco de desenvolvimento de infecções estreptocócicas invasivas: i) as lesões da varicela ocasionariam um desarranjo da barreira cutânea, favorecendo a infecção; ii) o VZV seria responsável por alterações do sistema imune; e iii) redução da imunidade humoral. Febre foi relatada em 83,8% (n=140) das crianças. É um sinal de extrema importância quando observado cronologicamente, uma vez que a persistência de febre após o terceiro dia de doença indica critério para doença estreptocócica invasiva (Laupland et al. 1996, Vugia et al. 1996). No presente estudo, não foi possível fazer esta correlação.

Em relação às manifestações neurológicas, foram observados 16 casos (9,6%). As crianças hospitalizadas cursaram com as seguintes complicações neurológicas:

i) encefalite; ii) cerebrite; iii) ataxia de marcha; iv) convulsão; v) meningite; e vi) oftalmoplegia. As manifestações neurológicas mais observadas foram: i) ataxia de marcha; ii) convulsão; e iii) oftalmoplegia.

Entre as crianças hospitalizadas, 11 (6,6%) faziam uso de corticoide prolongado previamente à internação e 6 (3,6%) usavam medicação imunossupressora. Das 8 crianças que faziam uso de corticoide sistêmico, apenas uma cursou com quadro de celulite, e entre as 6 que usavam medicação imunossupressora, uma apresentou infecção bacteriana secundária. Apesar das evidências favoráveis ao uso prolongado do corticoide sistêmico como fator de risco para varicela complicada (Arvin 2012, Bricks et al. 2006), o presente estudo não foi capaz de demonstrar tal afirmativa. No estudo, 31,1% dos pacientes foram tratados com aciclovir. Os pacientes infectados pelo HIV, assim como os demais pacientes portadores de quadros de imunossupressão de variadas etiologias, recém-nascidos de mães com varicela adquirida 5 dias antes e 2 dias depois do parto e pacientes com quadros complicados, têm indicação de tratamento com aciclovir nas infecções pelo VZV (Heininger et al. 2006).

## 6 CONCLUSÕES

- As taxas de mortalidade específica por varicela variaram nos diferentes anos, apresentando picos em determinados anos.
- As taxas de mortalidade específica por varicela em menores de 1 ano são o dobro daquelas observadas entre 1 e 4 anos, embora o número absoluto seja maior nesta última faixa etária.
- As taxas de mortalidade específica por varicela maiores em crianças menores de um ano indicam que uma criança menor de um ano, quando acometida pela doença, tem duas vezes o risco de morrer de varicela, quando comparada a crianças da faixa etária de 1 a 4 anos.
- As taxas de mortalidade específica por varicela são maiores nas regiões centro-oeste e sudeste.
- As hospitalizações têm uma distribuição bimodal, com picos em menores de 9 anos e maiores de 80 anos.
- Há um padrão sazonal nas hospitalizações por varicela em crianças, com maiores médias mensais de setembro a novembro. Este padrão não foi observado em adultos, o que pode estar relacionado a um padrão não sazonal de reativação do VZV, associado ao herpes zoster.
- As principais causas de hospitalizações por varicela e herpes zoster em hospital de referência pediátrica no Rio de Janeiro, Brasil, são as infecções cutâneas de partes moles, incluindo celulite, impetigo, abscessos cutâneos, miosite e fasciíte necrotizante.
- Pelo fato de ser a varicela uma doença que mata um indivíduo a cada dois dias no Brasil, e ser uma doença que tem seu pior prognóstico em países em desenvolvimento, concluimos que a vacinação universal contra a varicela no Brasil está plenamente justificada.
- Faz-se necessário o acompanhamento epidemiológico dos casos de *breakthrough* varicela e de herpes zoster, que possivelmente ocorrerão, com mais frequência, nos próximos anos.
- Será importante discutir a inclusão de uma segunda dose da vacina contra a varicela no Programa Nacional de Imunizações no Brasil, assim como a redução da idade para administração da vacina tetraviral.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amodio E, Tramuto F, Cracchiolo M, Sciuto V, De Donno A, Guido M, Rota MC, Gabutti G, Vitale F 2014. The Impact of ten years of infant universal Varicella vaccination in Sicily, Italy (2003-2012). *Hum Vaccin Immunother* 11(1):236-239.
- Arvin AM 2012. Varicella-zoster Virus. In SS Long, LK Pickering, CG Prober (eds), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, Elsevier Saunders, Philadelphia, p.1035-1044.
- Baljic R, Hadzovic M, Mehanic S, Lukovac E, Koluder-Cimic N, Baljic N, Imsirovic B 2012. Varicella Pneumonia in a 39-year-old Female in Third Trimester Twin Pregnancy. *Mat Soc Med* 24 (Suppl 1): 16-17.
- Baxter R, Ray P, Tran T N, Black S, Shinefield H R , Coplan PM, Lewis E, Fireman B, Saddier P 2013. Long-Term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14 Year, Prospective Cohort Study. *Pediatrics* 131(5):1389-1396.
- Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, Saddier P 2014. Impact of Vaccination on the Epidemiology of Varicella: 1995-2009. *Pediatrics* 134:24-30.
- Beherman A, Lopez AS, Chaves SS, Watson BM, Schmid S 2013. Varicella Immunity in vaccinated workers. *J Clin Virol* 57:109-114.
- Benjelloun H, Zaghba N, Yassine N, Bakhatar A, Bahlaoui A 2013. Varicella pneumonia associated with bilateral pleurisy in an immunocompetent adult. *Rev Pneumol Clin* 69: 287-290.
- Bozolla E, Tozzi AE, Bozzola M, Krzysztofiak A, Valentini D, Grandin A, Villani A 2012. Neurological Complications of Varicella in Childhood: Case series and a Systematic Review of the Literature. *Vaccine* 30: 5785-5790.
- Breuer J, Fifer H 2011. Chickenpox. *Clinical Evidence* (Online) (4):912-940.
- Bricks LF, Sato H K, Oselka G W 2006. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *J Pediatr (Rio J)* 82 (Suppl 3):101-108.
- Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ 2002. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 20: 2500-2507.
- Brunell PA, Novelli VM, Lipton SV, Pollock B 1988. Combined Vaccine Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella. *Pediatrics* 81: 779-784.
- Carvalho ES, Martins RM 1999. Varicela: aspectos clínicos e prevenção. *J Pediatr (Rio J)* 75 (Suppl 1): 126-134.

Centers for Disease Control and Prevention Chickenpox (varicella), Interpreting Laboratory tests. Acesso em 15/09/14. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/lab-tests.html#testing>>

Centers for Disease Control and Prevention. Use of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. Recommendations of the *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP).MMRV.2010 (59): 1-12.

Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermovant-Duchemin E, Frange P, Postaire M, Lortholary O, Lecuit M, Leruez-Ville M 2014. Varicella-zoster virus and pregnancy. *Presse Med* 43: 665-675 (doi: 10.1016/j.lpm.2014.04.001).

Clemens SAC, Azevedo T, Fonseca JC, Silva AC, Silveira TR, Clemens R 1999. Soroepidemiologia da varicela no Brasil-resultados de um estudo prospectivo e transversal. *J Pediatr (Rio J)* 75(6):433-441.

Cohen NJ, Lauderdale DS, Shete PB, Seal JB, Daum RS 2003. Physician Knowledge of Catch-up Regimens and Contraindications for Childhood Immunizations. *Pediatrics* 111 (5): 925-932.

Conde-Glez C, Lazcano-Ponce E, Rojas R, DeAntonio R, Romano-Mazzotti L, Cervantes Y, Ortega-Barria E 2013. Seroprevalences of varicela-zoster vírus, herpes simplex vírus and cytomegalovirus in a cross-sectional study in Mexico. *Vaccine* 31: 5067-5074.

Coplan P, Black S, Rojas C, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Guess H 2001. Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease. *Pediatr Infect Dis J* 20:641-645.

Davis T A, Angel J 1997. Varicella pneumonia in pregnancy. *IJOA* 6:274-278.

Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff S, Wright C, Schwartz B, Schuchat A 2005. Risk Factors for Pediatric Invasive Group A Streptococcal Disease. *Emerg Infect Dis* 40 (Suppl 7): 1062-1066.

Fatha N, Ang LW, Goh KT 2013.Changing seroprevalence of varicella zoster virus infection in a tropical city state, Singapore. *Int J Infect Dis* 22:73-77.

Ferguson NM, Anderson RM, Garnett GP 1996.Mass vaccination to control chickenpox: The influence of zoster. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:7231-7235

Flatt A, Breuer J 2012. Varicella vaccines. *British Medical Bulletin* 103:115-127.

- Galea SA, Sweet A, Beniger P, Steinberg SP, LaRussa PS, Gershon AA, Sharrar RG 2008. The Safety Profile of Varicella Vaccine: A 10-Year Review. *J Infect Dis* 197 (Suppl2):165-169.
- Gershon AA, Katz SL 2008. Perspective on Live Varicella Vaccine. *J Infect Dis* 197 (Suppl 2): 242-245.
- Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, González A 2002. Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine* 20:295-298.
- Goldman GS, King PG 2013. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. *Vaccine* 31: 1680-1694.
- Heininger U, Seward JF 2006. Varicella. *Lancet* 368:1365-76.
- Informe Técnico de Introdução da Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela-atenuada) Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde-Departamento de Vigilância Epidemiológica-Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações 2013.
- Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF 2005. Incidence of Herpes-Zoster, Before and After Varicella-Vaccination- Associated Decreases in the Incidence of Varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 191: 2002-2007.
- Kupek E, Tritany EF 2009. Impact of vaccination against varicella on the reduction of the disease incidence in children and adolescents from Florianópolis, Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 85(4):365-368.
- Lafer MM, Moraes-Pinto MI, Weckx LY 2005. Prevalence of IgG varicella zoster virus antibodies in the Kuikuro and Kaiabi indigenous communities in Xingu National Park, Brazil, before varicella vaccination. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 47(3): 139-142.
- Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schawrtz B, Green K 2000. Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association With Varicella-zoster Virus Infection. *Pediatrics* 105:1-7.
- Lee S, Ito N, Inagaki T, Okajima T, Muramatsu A, Ito Y, Dojo M, Yamazaki Y, Azuma T, Kuriyama M 2004. Fulminant Varicella Infection Complicated with Acute Respiratory Distress Syndrome, and Disseminated Intravascular Coagulation in an Immunocompetent Young Adult. *Intern Med* 43:1205-1209.
- Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Health K, Loparev V, Vázquez M, Watson BM, Schmid S 2010. Evaluation of Laboratory Methods for Diagnosis of Varicella. *Clin Infect Dis* 51: 23-32.
- Lopez AS, Marin M 2008. Strategies for the Control and Investigation of Varicella Outbreaks 2008. Acesso em 02/10/13. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/chickenpox/outbreaks/downloads/manual.pdf>>

- Lu L, Wang C, Suo L, Li J, Liu W, Pang X, Seward JF 2013. Varicella Disease in Beijing in the Era of Voluntary Vaccination, 2007 to 2010. *Pediatr Infect Dis J* 32 (8):314-318.
- Marin M, Broder KR, Temte JR, Snider DE, Seward JF 2010. Use of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and Reports* 59: 1-16.
- Martins, Reinaldo de Menezes (Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz). Comunicação pessoal durante participação como avaliador da banca de defesa de mestrado de Alessandra De Martino Mota (Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz), Rio de Janeiro, RJ. 2014 Dez 16.
- Masuet- Aumatell C, Ramon-Torrel JM, Casanova-Rituerto A, Banqué-Navarro M, Dávalos-Gamboa MR, Montaña-Rodríguez SL 2013. Seroprevalence of varicella-zoster virus infection in children from Cochabamba: tropical or temperate pattern? *Trop Med Int Health* 18(3):296-302.
- Mullooly JP, Kiedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H 2005. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol Infect* 133: 245-253.
- Ozaki T 2013. Varicella Vaccination in Japan: Necessity of implementing a routine vaccination program. *J Infect Chemother* 19:188-195.
- Peña-Rey I, Aragón MVM, Hueso AV, Arellano MT, Cabero EA, Rodríguez BS 2009. Epidemiología de la Varicela em España em los Períodos Pre y Post Vacunación. *Rev Esp Salud Publica* 83:711-724.
- Pereira ACM, Ferreira RAX 2005. Varicela-CID 10(B01). In Coura JR, *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, Guanabara Koogan S A, Rio de Janeiro, vol II, p. 1911-1917.
- Portal da Saúde Sistema Único de Saúde [homepage na internet]. Rio de Janeiro, 2013. [atualizado em 06/09/2013 ; acesso em 17/11/2013]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/13083/162/vacina-contra-catapora-passa-a-ser-ofertada-no-sus.html>
- Preblud S R 1981. Age-Specific Risks of Varicella Complications. *Pediatrics* 68:14-17.
- Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N, Stefkovicova M, Usonis V, Wysocki J, Douha M, Vassilev V, Nicholson O, Innis BL, Willems P 2014. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 383:1313-1324.
- Quián J, Ruttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, Greenberg M, Verstraeten T 2008. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child* 93:845-850.
- Reis AD, Pannuti CS, Souza VAUF 2003. Prevalência de anticorpos para o vírus da varicela-zoster em adultos jovens de diferentes regiões climáticas brasileiras. *Rev Soc Bras Med Trop* 36 (3): 317-320.

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC 21- Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela) Ministério da Saúde 2012.

Reynolds AM, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF 2008. The Impact of Varicella Program on Herpes Zoster Epidemiology in the United States: A Review *J Infect Dis* 197(Suppl 2):224-227.

Rio de Janeiro (Estado). Resolução da Secretaria do Estado de Saúde, nº674 de 12 de julho de 2013. Redefine a relação de doenças e agravos de notificação compulsória no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro (DOE). 16 de julho de 2013.

Russell ML, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW 2013. Shingles in Alberta: Before and after publicly funded varicella vaccination. *Vaccine* 32: 6319-6324.

Science M, MacGregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A 2014. Central Nervous System Complications of Varicella-Zoster-Virus. *J Pediatr* 165 (4): 779-785.

Semenovitch I, Lupi O 2003. A seroepidemiologic survey of the prevalence of varicella-zoster virus in the pediatric population in two university hospitals in Brazil. *Int J Dermatol* 42:193-196.

Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ, Goldman GS, Tabony LJ, Brodovicz KG, Jumaan AO, Wharton M 2002. Varicella Disease After Introduction of Varicella Vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* (287) 5: 606-611.

Shirai T, Sano K, Matsuyama S, Honjo Y, Takashima M, Sasada Y, Takayanagi S, Nagamatsu K, Nawano M, Fushimi M, Imokawa S, Sato A 1996. Varicella Pneumonia in a Healthy Adult Presenting with Severe Respiratory Failure. *Intern Med* 35: 315-318.

Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AR 2007. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet* 6:1015-1028.

Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG 2013. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology – results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infectious Diseases* Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/303>>

Taga S, Nakamura S, Makita M, Nishiyama O 2014. Adult Primary Varicella Pneumonia: High-resolution Computed Tomography Findings. *Intern Med* 53: 331-332. (doi:10.2169/internalmedicine.53.1521).

Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S 1974. Live Vaccine Used to Prevent the Spread of Varicella in Children in Hospital. *Lancet* 30:1288-1290.

Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR 2004. Chickenpox Outbreak High School Population. *Pediatrics* 113:455-459.

- Tyrrell GJ, Lovgren M, Kress B, Grimsrud K 2005. Varicella-Associated Invasive Group A Streptococcal Disease in Alberta, Canada-2000-2002. *Clin Infect Dis* 40:1055-1057.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Merck & Co.1995.Varicella Virus Vaccine Live. Summary of Basis of Approval. Reference No 93-0395. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/biologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142826.pdf>>
- Valentim J, Sartori AMC, Soárez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HMD 2008. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine* 26:6281-6291.
- Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Kim KS, Arrieta A, Schlievert PM, Kaplan EL, Werner SB 1996. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children with in Varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J* 15(2):146-150.
- Waldorf KMA, McAdams RM 2013. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 146:151-152. (doi: 10.1530/rep-13-0232)
- Ward K, Dey A, Hull B, Quinn HE, Macartney K, Menzies R 2013. Evaluation of Australia's varicella vaccination program for children and adolescents. *Vaccine* 31: 1413-1419.
- Weinman S, Colleen C, Mullooly JP, Riedlinger K, Houston H, Loparev VN, Schmid S, Seward JF 2008.Laboratory Diagnosis and Characteristics of Breakthrough Varicella in Children. *J Infect Dis* 197:132-138.
- Yih WK, BrooksDR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF 2005. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. *BMC Public Health*.147: 2458-2468.

## **8 ANEXOS**

**A - INSTRUMENTO DE COLETA DO ESTUDO SÉRIE DE CASOS DE VARICELA COM COMPLICAÇÕES.**

**B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.**

# ANEXO A - INSTRUMENTO DE COLETA DO ESTUDO SÉRIE DE CASOS DE VARICELA COM COMPLICAÇÕES

## Identificação:

Prontuário:  
Iniciais:  
DN:  
Nome da mãe:  
Bairro:

## Contactante:

- Sim  
 Não

## Quadro Clínico:

Data de início dos primeiros sintomas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Sintomas:

- |                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Febre     | <input type="checkbox"/> Dificuldade de alimentação |
| <input type="checkbox"/> Exantema  | <input type="checkbox"/> Adinamia                   |
| <input type="checkbox"/> Tosse     | <input type="checkbox"/> Desidratação               |
| <input type="checkbox"/> Cefaleia  | <input type="checkbox"/> Outros                     |
| <input type="checkbox"/> Hiporexia |   |

Início do exantema: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Comorbidades associadas:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> HIV                 | <input type="checkbox"/> Anomalia congênita  |
| <input type="checkbox"/> Doença hematológica | <input type="checkbox"/> Síndrome Metabólica |
| <input type="checkbox"/> DM                  | <input type="checkbox"/> Pneumopatia         |
| <input type="checkbox"/> Neuropatia          | <input type="checkbox"/> Outros              |

### Medicações usadas antes da internação:

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ATB                | Corticoide                          |
| <input type="checkbox"/> Imunossuppressores | <input type="checkbox"/> Tópico     |
| <input type="checkbox"/> AINE               | <input type="checkbox"/> Inalatório |
| <input type="checkbox"/> AAS                | <input type="checkbox"/> Sistêmico  |
| <input type="checkbox"/> Outras             |                                     |

### Evolução hospitalar:

Data de IH: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

UTI

- Sim  
 Não

Internação na UTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Alta da UTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Tratamento

#### Aciclovir:

- Não  
 Sim

Dose do Aciclovir:

- 80mg/kg 4 doses 5 dias  
 30 mg/kg 3 doses 7 dias  
 1,5g/m<sup>2</sup>/dia 7 dias

#### Outros:

Início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Término: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Complicações:**

Cutâneas

- Abscesso
- Celulite
- Impetigo

Neurológicas

- Meningoencefalite
- Meningite
- Convulsões
- Ataxia cerebelar
- Vasculite

Hemorrágicas

- Lesões purpuro-petequiais
- Sangramento gastrointestinal
- Epistaxe
- Hematúria

Renais

- .Nefrítica
- S.Nefrótica
- S.Hemolítico-urêmica

Outras

- Pancreatite
- Orquite
- Conjuntivite
- Hepatite
- Pneumonia
- Artrite viral
- Miocardite
- Pericardite
- S. de Reye

**Saída:**

Data:

- Alta \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Transferência \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Óbito \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**LABORATÓRIO**

	DATA 1	DATA 2	DATA 3
HEMATÓCRITO			
HEMOGLOBINA			
PLAQUETAS			
LEUCOGRAMA			
TGO			
TGP			
GLICOSE			
URÉIA			
CREATININA			
ALBUMINA			
TAP			
PTT			
EAS			
LCR			

## ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -  
FIOCRUZ/IOC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Óbitos e hospitalizações associados à infecção pelo vírus varicela-zoster no período anterior à introdução da vacina tetraviral no Programa Nacional de Imunizações no Brasil

**Pesquisador:** Filipe Anibal Carvalho Costa

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 27704214.3.0000.5248

**Instituição Proponente:** Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 835.143

**Data da Relatoria:** 14/10/2014

#### **Apresentação do Projeto:**

Emenda submetida para inclusão do Instituto Fernandes Figueira como Instituição coparticipante. Estudo principal aprovado sob número 699.747, datado de 26 de junho de 2014.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Emenda submetida para inclusão do Instituto Fernandes Figueira como Instituição coparticipante. Estudo principal aprovado sob número 699.747 datado de 26 de junho de 2014.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Emenda submetida para inclusão do Instituto Fernandes Figueira como Instituição coparticipante. Estudo principal aprovado sob número 699.747 datado de 26 de junho de 2014.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda submetida para inclusão do Instituto Fernandes Figueira como Instituição coparticipante. Estudo principal aprovado sob número 699.747 datado de 26 de junho de 2014.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Emenda submetida para inclusão do Instituto Fernandes Figueira como Instituição coparticipante. Estudo principal aprovado sob número 699.747 datado de 26 de junho de 2014.

**Endereço:** Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3882-9011

**Fax:** (21)2561-4815

**E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -  
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 835.143

**Recomendações:**

Sem recomendação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), em sua 198ª Reunião Ordinária, realizada em 14.10.2014, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Apresentar relatórios parciais (anuais) e relatório final do projeto de pesquisa é responsabilidade indelegável do pesquisador principal.

Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à apreciação do CEP Fiocruz/IOC.

RIO DE JANEIRO, 17 de Outubro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Maria Regina Reis Amendoeira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Brasil 4036, Sala 705 (Campus Expansão)  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.040-360  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br