

# Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine

*Vacinas contra varicela e vacina quádrupla viral*

Lucia Ferro Bricks<sup>1</sup>, Helena Keico Sato<sup>2</sup>, Gabriel Wolf Oselka<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivos:** Apresentar uma revisão atualizada sobre os estudos de eficácia, eventos adversos e esquema vacinal da vacina contra varicela e a nova apresentação combinada com a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola.

**Fontes dos dados:** Revisão bibliográfica utilizando a base de dados MEDLINE e LILACS no período de 1999 a 2006.

**Síntese dos dados:** A vacina contra varicela tem uma eficácia entre 70 a 90% contra a infecção e 95 a 98% de proteção contra as formas graves. É uma vacina bem tolerada e pouco reatogênica. Após o seu licenciamento, foram comprovados apenas três casos de transmissão do vírus vacinal de pessoas previamente saudáveis para contatos domiciliares, que desenvolveram doença leve. Apesar das evidências de que a proteção conferida pela vacina pode diminuir com o passar dos anos, ainda não é possível afirmar que seja necessário, no momento, a aplicação de uma segunda dose, tendo em vista a exposição ao vírus selvagem. Após a vacinação universal, as chances de estímulo natural deverão diminuir, e muito provavelmente será necessário a aplicação de doses de reforço. Recentemente foi licenciada a vacina quádrupla viral, um produto combinado com a vacina contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela com elevadas taxas de soroconversão.

**Conclusão:** A vacina contra varicela é recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) para as crianças a partir de 1 ano de idade. Esperamos que, em breve, a vacina quádrupla viral esteja disponível no Brasil, pois o uso de vacinas combinadas possibilita uma maior cobertura vacinal.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S101-8: Varicela, eventos adversos, eficácia, esquema vacinal, vacina quádrupla viral.*

## Introdução

A varicela é causada pelo vírus varicela-zóster (VVZ), que infecta apenas humanos e alguns primatas superiores. A aquisição da doença depende da idade, condição imunológica, condição de vacinação e tipo de exposição. A transmissão ocorre por contato íntimo com doentes, desde 2 dias

## Abstract

**Objectives:** To present an up-to-date review of studies investigating the efficacy, adverse events and vaccination regimens of the varicella vaccine and the new presentation combined with the vaccine for measles, mumps and rubella.

**Sources of data:** Bibliographic review of the MEDLINE and LILACS databases covering the period 1999 to 2006.

**Summary of the findings:** The varicella vaccine protects 70 to 90% of immunized children against any form of varicella zoster infection, but the efficacy against severe forms is higher (95 to 98%). This is a well-tolerated vaccine that causes few reactions. Since the vaccine was licensed, there have been three confirmed cases of transmission of the vaccine virus by domestic contacts to previously healthy people, who went on to develop mild disease. Despite evidence that the protection offered by this vaccine can wane over a number of years, it is not yet possible to state that a second dose is warranted, bearing in mind exposure to wild virus. After universal vaccination the chances of natural stimulation should drop and it is very probable that booster doses will become necessary. A measles, mumps, rubella, and varicella vaccine has recently been licensed that combines vaccines for measles, mumps, rubella and varicella in a single product with high rates of seroconversion.

**Conclusions:** The Brazilian Society of Pediatrics recommends the varicella vaccine for children from 1 year on. We hope that the measles, mumps, rubella, and varicella vaccine will soon be available in Brazil, since combined vaccines facilitate wider vaccination coverage.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S101-8: Varicella; adverse events; efficacy; vaccination schedule; measles, mumps, rubella, and varicella vaccine.*

antes até 5 dias após o surgimento das vesículas. As manifestações clínicas surgem 10 a 21 dias após contato e mais de 80% têm febre. Apenas 6% dos infectados não apresentam exantema, o restante apresenta lesões cutâneas que aparecem em grupos e evoluem rapidamente de máculas, para pápulas, vesículas e crostas. Normalmente, 5 a 6 dias após o surgimento do exantema, todas as lesões estão na fase de crosta e, na ausência de infecção secundária, a varicela não deixa cicatrizes. Nos casos primários, o número de lesões cutâneas é mais baixo do que nos casos secundários (250 versus 500, em média) e, geralmente, a doença é mais leve. A mortalidade é baixa (6,7/100.000), porém a letalidade varia com a idade e condição imunológica, sendo mais elevada nos grupos de risco para complicações (Tabela 1)<sup>1-4</sup>.

1. Professora Doutora, Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP. Médica assistente, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, SP.
2. Diretora técnica, Divisão de Imunização, Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP. Doutora, Departamento de Pediatria, FMUSP, São Paulo, SP.
3. Professor associado, Dep. de Pediatria, FMUSP, São Paulo, SP.

**Como citar este artigo:** Bricks LF, Sato HK, Oselka GW. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S101-8.

**Tabela 1** - Grupos de risco para complicações da varicela

Grupo de risco	Comentários
- Pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, como infectados pelo HIV; uso de corticosteróide em doses altas, por tempo prolongado ( $\geq 2$ mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, por tempo superior a 14 dias); neoplasias malignas; transplantados de medula óssea ou órgãos sólidos; submetidos a quimioterapia ou radioterapia	- Uso de corticóide inalatório, em dose baixa, intra-articular ou por curtos períodos (< 14 dias) não aumenta o risco de complicações, mas casos graves ocorrem em crianças que recebem corticosteróide oral, recomendando-se suspender esses medicamentos na vigência da doença, sempre que possível
- Gestantes	- 10 a 20% têm pneumonia, com letalidade de até 40%; maior risco de parto prematuro e abortamento. Nas primeiras 16 semanas, 0,4 a 2% dos fetos irão desenvolver a síndrome da varicela congênita
- Bebês cuja mãe apresenta varicela 5 dias antes até 2 dias após o parto	- Maior risco para complicações e zóster
- Prematuros com peso de nascimento inferior a 1.000 g ou gestação < 28 semanas expostos à varicela no período neonatal	- A transmissão de IgG da mãe para o bebê só ocorre de forma efetiva no último trimestre de gestação
- Crianças menores de 1 ano	- Maior risco de complicações e zóster
- Adolescentes adultos	- Letalidade em crianças é de 1-2 por 100.000 e, em adultos, atinge 25/100.000
- Casos secundários no domicílio, creche ou enfermarias	- Maior número de lesões e chances de complicações

As complicações mais comuns são as infecções bacterianas secundárias nas mucosas, pele, tecidos moles e vias aéreas superiores e inferiores, que ocorrem em mais de 5% das crianças. Complicações mais graves, como pneumonia e encefalite, são mais raras, porém de maior gravidade; ocorrem em maior proporção em alguns grupos de risco (Tabela 1), mas em números absolutos atingem principalmente as crianças previamente saudáveis. A reinfecção pelo VVZ parece ser rara em pessoas imunocompetentes<sup>1-4</sup>.

O VVZ permanece latente no organismo após a infecção primária, e sua reativação leva ao surgimento do zóster, que se manifesta por lesões semelhantes às da varicela, porém mais localizadas, seguindo trajeto de um ou mais nervos. A incidência de zóster na infância é baixa (20 a 60 casos/100.000 pessoas/ano), mas aumenta com a idade e em condições associadas à imunodepressão, tais como leucemia, transplante e infecção pelo HIV<sup>1-4</sup>.

A maioria dos casos de varicela ocorre em crianças. Estudos de inquérito soropidemiológico realizados no Brasil revelaram que, aos 5 anos, quase metade das crianças já foi infectada. Embora haja grandes variações regionais, crianças que vivem em condições promíscuas ou são cuidadas fora do próprio lar contraem mais cedo a infecção e apresentam maiores taxas de complicações<sup>4-8</sup>.

Casos de varicela ocorrem durante todo o ano, mas, nas regiões de clima temperado, a maioria dos surtos da doença é registrada no final do inverno e início da primavera<sup>1-4</sup>.

### Vacinas contra varicela

As vacinas contra varicela contêm vírus vivos atenuados, geralmente derivados da cepa Oka; são formuladas com quantidades variáveis de unidades formadoras de placa (UFP) do VVZ e devem ser administradas por via subcutânea. O VVZ é muito sensível à luz e variações de temperatura, portanto as vacinas devem ser conservadas em refrigerador, entre 2 e 8 °C, e protegidas da luz (Tabela 2).

**Tabela 2** - Vacinas contra varicela comercializadas no Brasil

Nome comercial	Laboratório produtor
Varivax®	MerckSharpDohme
Varilrix®	GlaxoSmithKline
Varicela Biken®	SanofiPasteur

O esquema de vacinação atualmente recomendado é de dose única, para crianças com idade entre 12 meses e 13 anos e de duas doses, com intervalo mínimo de 4 semanas, para pessoas com mais de 13 anos de idade com antecedente negativo para a doença. Um dos laboratórios fabricantes recomenda dose única da vacina também para adolescentes (SanofiPasteur®)<sup>1-5</sup>.

### **Imunogenicidade**

A produção de anticorpos tem relação com a quantidade de UFP das vacinas, assim como com idade e condição imune; porém, mesmo utilizando vacinas mais potentes, a produção de anticorpos é muitas vezes inferior à obtida após infecção natural<sup>1-3</sup>.

Mais de 95% das crianças previamente saudáveis com idade entre 12 meses e 12 anos apresentam soroconversão adequada após dose única da vacina<sup>1-3</sup>. Em adolescentes, adultos e imunodeprimidos, as taxas de soroconversão pós-vacinal são mais baixas e a queda nos títulos de anticorpos é mais rápida; portanto, esses indivíduos devem receber duas doses da vacina contra varicela, com intervalo de 4 a 8 semanas<sup>1-5,9-21</sup>.

Não existe interferência na resposta imunológica à vacina contra varicela quando ela é administrada simultaneamente com outras vacinas recomendadas para crianças; entretanto, quando a vacina contra varicela é administrada menos de 1 mês após a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), observam-se menores taxas de soroconversão ao vírus da varicela<sup>1-3,9-21</sup>.

### **Eventos adversos**

Os eventos adversos mais comuns são: dor, eritema e edema no local de aplicação da vacina (15 a 25%), geralmente leves; febre (14%) e exantema leve (4%). O exantema pode surgir no local da vacinação ou em outros locais. O número de vesículas após a vacinação é baixo; em geral, inferior a 10, podendo surgir 1 a 3 semanas após a vacinação<sup>1-3</sup>. Quando o número de lesões após a vacinação é superior a 30, deve-se suspeitar de infecção pelo vírus selvagem, particularmente quando as lesões aparecem nas 2 primeiras semanas após a vacinação<sup>22</sup>.

Outros eventos adversos após a vacinação são muito raros. Um levantamento sobre os eventos adversos associados à vacina após o uso de mais de 16 milhões de doses nos EUA revelou que a vacina é muito segura. Embora tenham sido descritos 19 casos de encefalite e 24 casos de ataxia após a vacinação, em nenhum deles foi comprovada a infecção pela cepa Oka; por outro lado, em dois desses casos foi identificado o vírus selvagem. Dos 14 óbitos notificados após a vacinação, nenhum foi comprovadamente associado à cepa Oka e dois foram causados pelo vírus selvagem<sup>22</sup>.

Reações de caráter anafilático após a vacinação são raras e, em geral, estão associadas à gelatina, utilizada como estabilizante da vacina<sup>1-4,22</sup>.

O vírus vacinal raramente é isolado de pessoas saudáveis vacinadas, pois a maioria não apresenta lesões cutâneas e o risco de disseminação do vírus está diretamente associado à presença dessas lesões. Crianças leucêmicas apresentam maior chance de desenvolver lesões cutâneas após a vacinação; porém, mesmo nessa situação, o risco de transmissão para contatos suscetíveis é de, no máximo, 17%, muito mais baixo do que o risco associado ao contato com pessoas infectadas pelo vírus selvagem (> 80%)<sup>1-4,18,19</sup>.

Após o licenciamento da vacina contra varicela nos EUA, foram comprovados apenas três casos de transmissão do vírus vacinal de pessoas previamente saudáveis para contatos domiciliares e, em todos os casos, os contatos desenvolveram doença leve, com baixo número de lesões<sup>22</sup>.

A maioria dos casos notificados de possível transmissão do vírus vacinal foi associada à infecção pelo vírus selvagem. Comparando-se os poucos relatos de caso de transmissão do vírus vacinal para contatos não imunes com o número de pessoas vacinadas, esse fato parece ser extremamente raro<sup>1-4,22</sup>.

Existe uma relação direta entre o número de lesões cutâneas e a disseminação do vírus vacinal e, em todos os casos de transmissão do vírus vacinal, os contatos têm doença leve, afebril e com baixo número de lesões cutâneas<sup>1-4,19</sup>. Apesar do baixo risco de transmissão do vírus vacinal, recomenda-se que as crianças vacinadas que desenvolvem exantema cutâneo após a vacinação evitem o contato íntimo com os grupos de risco<sup>1-4</sup>. Nos EUA, após a distribuição de 30 milhões de doses da vacina, entre 1999 e 2002, foram confirmados apenas três casos de transmissão do vírus vacinal, com evidência de presença de exantema após a vacina em todos eles<sup>2</sup>.

### **Eficácia**

Estima-se que a vacina propicie 70 a 90% de proteção contra a infecção e 95 a 98% de proteção contra as formas graves<sup>1-3,9-15</sup>.

Em um estudo controlado em que 2.000 crianças com idade entre 1 e 12 anos foram randomizadas para receber uma ou duas doses da vacina (Oka/Merck®), a proteção observada 42 dias após a vacinação foi de 94,4% após dose única e 98,3% após duas doses administradas com intervalo de 3 meses.

Das crianças que apresentaram soroconversão, algumas apresentaram um quadro leve de varicela durante o seguimento, conhecido como síndrome da varicela modificada (SVM). Embora o risco de apresentar a SVM tenha sido 3,3 vezes maior no grupo que recebeu dose única da vacina, a diferença entre os grupos foi pequena (7,7% para dose única e 2,2% no grupo de duas doses). Todos os casos de falha vacinal secundária foram leves e com pequeno número de lesões.

Em um estudo em que a vacina Oka/Merck® foi administrada a 603 crianças com idade entre 12 meses e 6 anos, concomitantemente ou não com a vacina MMRII®, as taxas de soroconversão foram de 99,5% (vacinação simultânea) e 100% (intervalo de 6 semanas entre vacina contra varicela e MMRII®); a persistência de anticorpos se manteve em 98 a 100% durante 6 anos de seguimento. Em ambos os grupos, a efetividade durante 5 anos foi de, aproximadamente, 90%<sup>10</sup>.

Os estudos realizados com a vacina Oka/GSK® também demonstraram excelentes taxas de soroconversão pós-vacinal (> 98%); algumas crianças incluídas nesses estudos receberam a vacina antes de completar 1 ano de idade sem que houvesse aumento na incidência ou gravidade de eventos adversos pós-vacinais<sup>13-15</sup>.

Os principais fatores associados à falha vacinal primária ou secundária estão listados na Tabela 3<sup>9-22</sup>.

**Tabela 3** - Fatores de risco para falha vacinal primária e secundária

- Vacinação de lactentes muito jovens (< 15 ou 18 meses)
- Intervalo inferior a 28 dias entre a administração da vacina contra varicela e a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)
- Tempo decorrido após a vacinação (> 5 anos)
- Uso de corticosteróide por via oral após a vacinação
- Exposição domiciliar à varicela
- Eczema

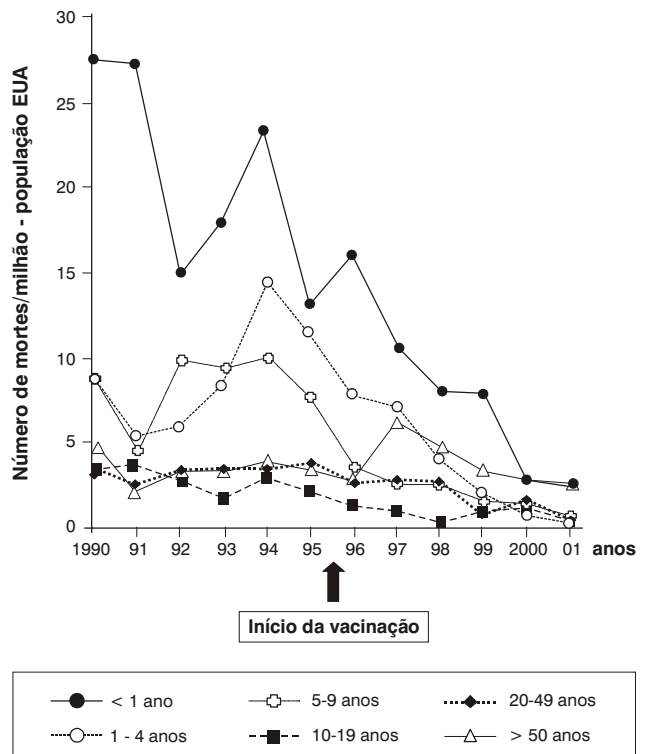
A probabilidade de o indivíduo vacinado apresentar falha vacinal secundária é inversamente proporcional ao título de anticorpos obtido 6 semanas após a vacinação<sup>13-15</sup>, mas quase todas as crianças que tiveram falha vacinal secundária apresentaram um quadro de varicela de baixa gravidade, com pequeno número de lesões cutâneas, na maioria pápulas<sup>9-22</sup>. As crianças vacinadas raramente apresentam vesículas; como o número de vesículas está diretamente relacionado à transmissão da doença, a circulação do VVZ é reduzida em comunidades com alta cobertura vacinal<sup>23-25</sup>.

Alguns surtos de varicela registrados em creches têm levado a especulações sobre a necessidade de uma segunda dose da vacina<sup>22,26-28</sup>. Entretanto, em muitas situações, os casos ocorreram em crianças sem comprovação vacinal e, além disso, os casos de falha secundária foram leves. Os questionamentos quanto à segunda dose devem levar em conta os custos, riscos e benefícios, assim como a aceitação de mais uma vacina injetável em crianças.

Apesar das evidências de que a proteção conferida pela vacina contra varicela pode diminuir com o passar dos anos, ainda não é possível afirmar se uma segunda dose da vacina deve ser recomendada para crianças previamente saudáveis, tendo em vista que a exposição ao vírus selvagem pode estimular a memória imunológica humoral e celular, enquanto não houver boa cobertura vacinal. Com a vacinação universal, a redução da incidência da doença deverá diminuir as chances de estímulo natural à memória imunológica, tornando necessária a administração de doses de reforço da vacina para manter os anticorpos em títulos protetores. Como a administração de uma segunda dose da vacina em adultos e em crianças não acarreta maior índice de efeitos adversos e pode reduzir a taxa de falhas primárias e secundárias, é muito provável que, após o licenciamento da vacina combinada contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela, a vacina quádrupla viral seja recomendada em esquema de duas doses.

A experiência dos EUA, onde a vacina de varicela é amplamente utilizada há mais de 1 década, em esquema de dose única, demonstrou que a vacinação em massa levou a uma redução significativa no número de casos da doença,

hospitalizações, número de consultas médicas e mortes<sup>29-31</sup>. Desde a introdução da vacina (1995) até 2002, verificou-se uma redução de 88% nas hospitalizações e de 59% nas consultas médicas por varicela; no mesmo período, os gastos médicos diretos (hospitalizações e consultas) foram reduzidos em 74%<sup>30</sup>. O impacto da vacinação foi evidente não apenas nos grupos alvo da vacinação, mas em toda população geral, incluindo menores de 1 ano, demonstrando claramente que a vacinação em massa leva à imunidade rebanho (*herd immunity*) (Figura 1)<sup>31</sup>.



Fonte: Nguyen et al.<sup>31</sup>

**Figura 1** - Número de mortes associadas à varicela por milhão de norte-americanos por faixa etária, nos anos de 1990 a 2001

#### Vacinação após contato

A administração da vacina nas primeiras 96 horas após contato pode proteger ou atenuar a doença<sup>32</sup>.

#### Proteção contra herpes-zóster (HZ)

A incidência de zóster em crianças normais é tão baixa que, para conhecer o impacto da vacinação de rotina sobre a incidência de HZ, será necessário o seguimento de milhares de indivíduos, durante vários anos<sup>1-4</sup>. Nos estudos realizados nos EUA após a implantação da vacina contra varicela, foram registrados alguns casos de HZ, mas em raríssimos casos foi possível isolar o vírus das lesões e, em alguns casos, foi isolado o vírus selvagem. Nos raros casos

de zóster que ocorreram em indivíduos vacinados, a doença foi mais leve, com baixo número de lesões e resolução mais rápida do que naqueles que tiveram infecção pelo vírus selvagem. Existem relatos de que, em escolares, a vacinação reduziu em três vezes a incidência de zóster, e tudo indica que a vacinação será capaz de reduzir o risco de zóster<sup>1-3,33,34</sup>.

Dois estudos recentemente publicados analisando o impacto da vacinação contra varicela sobre a incidência de HZ nos EUA apresentaram resultados distintos<sup>33,34</sup>. Em ambos, verificou-se redução significativa no número de casos de varicela em todas as faixas etárias; porém, no primeiro estudo<sup>33</sup>, a taxa de HZ se manteve estável, enquanto no segundo foi constatada uma discreta elevação no número de relatos de HZ<sup>34</sup>. Como as taxas de notificação de zóster são variáveis, ainda são necessários novos estudos para avaliar se a redução dos casos de varicela poderá levar ao aumento de zóster.

Uma vacina contra HZ para uso em idosos, produzida pelo laboratório Merck®, foi testada de forma randomizada e controlada por placebo em 38.546 pessoas com mais de 60 anos. No grupo vacinado, a incidência de HZ foi 51% mais baixa do que no grupo placebo. Além disso, a incidência de neuralgia pós-herpética no grupo vacinado foi 61% mais baixa do que no grupo controle. Após seu licenciamento, essa nova vacina deverá ser recomendada para diminuir a incidência e morbidade associada ao zóster em idosos<sup>35</sup>.

### **Contra-indicações e precauções**

A vacina da varicela, por conter vírus vivos atenuados, é contra-indicada nas situações descritas a seguir.

*Presença de comprometimento do estado geral, com ou sem febre*

Adiar a vacinação para que os possíveis efeitos adversos da vacina não sejam confundidos com os sintomas da doença de base.

*Imunodeficiência congênita ou adquirida*

Pessoas com imunodeficiência celular não devem ser vacinadas, mas alguns grupos de imunocomprometidos podem ser vacinados nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). Na Tabela 4, estão listados os critérios para vacinação nos CRIE. Apesar de a vacina contra varicela ser recomendada para alguns grupos de imunocomprometidos, os dados sobre a eficácia da vacina nesses grupos são escassos. Em geral, a proteção é mais baixa do que a encontrada em crianças previamente saudáveis. Portanto, a vacina é recomendada em esquema de duas doses, mesmo para crianças com idade entre 1 e 13 anos<sup>1,16-17</sup>.

*Gestação*

Embora não tenha sido relatado nenhum caso de síndrome da varicela congênita associado à vacina, os efeitos do vírus atenuado sobre o feto ainda são desconhecidos e as gestantes não devem ser vacinadas. Recomenda-se que,

**Tabela 4** - Recomendações da vacina contra varicela nos CRIE, 2005

1. Pacientes com leucemia linfocítica aguda ou tumores sólidos, nas seguintes condições:
  - doença em remissão há mais de 1 ano;
  - fora de quimioterapia;
  - contagem linfocitária acima de 700/mm<sup>3</sup>;
  - plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>
2. Portadores assintomáticos ou oligossintomáticos do HIV:
  - contagem de linfócitos acima de 15% e de CD4+ > 25%
3. Pessoas e familiares em contato com imunodeprimidos
4. Candidatos a transplante de órgãos sólidos
5. Transplantados de medula óssea:
  - 2 anos após transplante, se estiverem sem quimioterapia há mais de 1 ano
6. Pessoas internadas em enfermarias com caso de varicela
7. Portadores de dermatopatias graves
8. Usuários crônicos de AAS
9. Portadores de asplenia anatômica ou funcional
10. Portadores de trissomias
11. Profissionais de saúde

Pessoas suscetíveis com mais de 1 ano de idade e com antecedente negativo para varicela-zóster, sem necessidade de confirmação laboratorial.

após a puberdade, as mulheres evitem a gestação por, pelo menos, 1 mês após a vacinação. A presença de gestantes no domicílio de vacinados não constitui contra-indicação para vacinação de indivíduos não imunes, em função da baixa possibilidade de transmissão do vírus vacinal. Entretanto, se a pessoa vacinada desenvolver exantema, deverá evitar o contato com gestantes.

*Reação alérgica de caráter anafilático à gelatina ou neomicina*

Sempre que houver antecedente de reação de caráter anafilático à dose prévia da vacina (urticária, broncoespasmo, edema de glote, choque), uma segunda dose está contra-indicada. A vacina contém traços de neomicina e gelatina; entretanto, a maioria das reações à neomicina é tardia, não tem caráter anafilático (dermatite de contato) e não constitui contra-indicação à vacina.

### **Precauções**

*Indivíduos que tenham contato com imunodeficientes, gestantes ou recém-nascidos*

Pessoas vacinadas que apresentam exantema pós-vacinal devem evitar contato com os grupos de risco, apesar de o risco de transmissão do vírus vacinal ser muito baixo. Caso ocorra contato inadvertido de pessoas que apresentam exantema pós-vacinal com imunocomprometidos, não se recomenda a imunoglobulina específica (VZIG), pois o risco de transmissão da doença é baixo.

### *Indivíduos que receberam sangue, plasma ou imunoglobulina*

Ainda se desconhece se esses produtos interferem na soroconversão após a vacina contra varicela. No entanto, tendo em vista que existe resposta diminuída a outras vacinas contendo vírus vivos (sarampo e rubéola) por 3 a 11 meses, a Academia Americana de Pediatria recomenda aguardar 5 meses para administrar a vacina contra a varicela (com exceção do uso de concentrado de hemácias lavadas)<sup>3</sup>. Deve-se também, sempre que possível, evitar a administração de sangue, plasma, imunoglobulinas e VZIG por, pelo menos, 3 semanas após a vacinação e, se isso não for possível, recomenda-se testar a imunidade após 6 meses ou revacinar após 5 meses.

### *Uso de salicilatos*

Devido à associação entre síndrome de Reye e uso de salicilatos em crianças com varicela, recomenda-se evitar o uso de salicilatos até 6 semanas após a vacinação contra essa doença, embora, até o presente, não tenha sido relatado nenhum caso de síndrome de Reye associado à vacina. Quanto aos outros antiinflamatórios não-hormonais, ainda se desconhece se existe ou não associação com a síndrome de Reye e se deveriam ser evitados após a vacina.

### **Administração simultânea com outras vacinas**

Diversos estudos demonstraram que a administração simultânea da vacina contra a varicela e outras vacinas utilizadas no calendário básico é tão segura e eficaz quanto a administração das vacinas com intervalo de 6 semanas. Entretanto, quando a vacina contra varicela é administrada em intervalo inferior a 28 dias após a vacina tríplice viral, existe interferência na resposta imune, com menor soroconversão ao vírus da varicela. Portanto, quando as vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola e contra varicela não puderem ser administradas no mesmo dia, devem ser aplicadas com um intervalo mínimo de 28 dias<sup>1-4</sup>.

### **Vacina quádrupla viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)**

Vacinas quadrivalentes contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (conhecidas geralmente como MMRV) são estudadas há muitos anos. Entretanto, até recentemente o componente da varicela dessas vacinas apresentava imunogenicidade insatisfatória, o que impedia o seu licenciamento.

Em 2005, porém, duas vacinas quadrivalentes, produzidas pelos laboratórios MerckSharpDohme® (MSD) e GlaxoSmithKline® (GSK) foram licenciadas, nos EUA e Austrália, respectivamente. As duas vacinas foram licenciadas com base na equivalência de imunogenicidade dos componentes antigênicos e não em eficácia clínica.

A vacina MMRV/MSD® administrada a crianças com idades entre 12 e 23 meses induziu conversão sorológica de 97,4, 95,8, 98,5 e 91,2% para sarampo, caxumba, rubéola

e varicela, respectivamente. Os índices de soroconversão e os níveis de anticorpos foram semelhantes aos verificados em crianças que receberam as vacinas MMR e V simultaneamente em locais diferentes<sup>36,37</sup>.

Um subgrupo de crianças recebeu uma segunda dose da vacina MMRV cerca de 3 meses após a primeira dose. Os títulos médios geométricos (TMG) de anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola aumentaram cerca de duas vezes; para a varicela, a soroconversão chegou a 99,4%, e o TMG aumentou mais de 40 vezes (de 13,3 para 588,1 unidades gpELISA/mL)<sup>36,38</sup>.

Uma segunda dose de vacina MMRV foi administrada aos 4 e 6 anos de idade em crianças que haviam recebido previamente uma dose das vacinas MMR e V com mais de 12 meses de idade. O índice de soroconversão verificado após a segunda dose foi de 98,9% para a varicela, com um aumento de 12 vezes no TMG de anticorpos em relação ao verificado antes da revacinação.

Nos EUA, a vacina foi licenciada para utilização em dose única em crianças de 12 meses a 12 anos de idade, podendo ser administrada simultaneamente com as outras vacinas recomendadas para essa faixa etária<sup>36</sup>.

A vacina MMRV/GSK® foi estudada em crianças de 12 a 18 meses de idade que receberam duas doses dessa vacina, com intervalo de 6 e 8 semanas (grupo MMRV) ou uma dose de MMR simultaneamente com uma dose de V, seguidas por outra dose de MMR (grupo MMR + V). Após a segunda dose, 100% das crianças nos dois grupos apresentaram soroconversão para sarampo, rubéola e varicela e 98 e 99% soroconverteram para caxumba nos grupos MMRV e MMR + V, respectivamente<sup>39</sup>.

Outro estado comparou duas doses da vacina MMRV com duas doses das vacinas MMR + V, administradas aos 9 e 12 meses de idade. Os índices de soroconversão foram de 100% em todas as crianças após a segunda dose (99,2% para caxumba no grupo MMR + V). Os TMG de anticorpos contra rubéola foram comparáveis nos dois grupos, sendo os TMG para sarampo, caxumba e varicela mais elevados no grupo MMRV<sup>40</sup>.

Na Austrália, a vacina MMRV/GSK® foi licenciada para esquema de duas doses, com intervalo de 6 a 12 semanas, a serem administradas antes do final do segundo ano de vida. A primeira dose pode ser administrada a partir de 9 meses de idade.

Em todos os estudos referidos, os eventos adversos foram semelhantes nas crianças dos grupos MMRV e MMR + V. Apenas febre baixa foi mais comum nas crianças do grupo MMRV<sup>36,40</sup>.

### **Considerações finais**

No Brasil, a vacina contra varicela não foi incluída no calendário de rotina e só está disponível gratuitamente nos CRIE para alguns grupos de risco (Tabela 4). Como a resposta à vacina contra varicela é prejudicada em pessoas que apresentam comprometimento da resposta imune, acredita-se que a vacinação em massa seja a melhor forma

de proteger os grupos de risco, pois confere imunidade coletiva.

No estado de São Paulo, em 2003, foram registrados 60 óbitos associados à varicela e suas complicações, sendo 85% em crianças menores de 5 anos. Estudos realizados no município de São Paulo revelaram que as crianças que freqüentam creches apresentam maior risco para complicações e óbitos quando contraem varicela e, por esse motivo, desde 2003, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo preconiza a vacinação em creches (crianças de 1 a 5 anos de idade) a partir da notificação do primeiro caso de varicela.

A vacina contra varicela é recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) para todas as pessoas não imunes com mais de 1 ano de idade. Do ponto de vista ético, os profissionais de saúde devem informar a população sobre a existência e possíveis benefícios da vacina contra varicela, mesmo quando a família dispõe de poucos recursos econômicos<sup>6</sup>.

Esperamos que, em breve, a vacina quádrupla viral esteja disponível no Brasil, pois o uso de vacinas combinadas propicia maior adesão às recomendações para uso de novas vacinas e possibilita maior cobertura vacinal.

### Conflitos de interesse

Lucia Ferro Bricks declara ter proferido palestras sobre vacinas para os Laboratórios Merck Sharp & Dohme, Sanofi-Pasteur e Wyeth. Também já participou de estudos e congressos médicos patrocinados por esses mesmos laboratórios. Atualmente, é uma das investigadoras de um estudo multicêntrico internacional sobre a interferência entre vacinas orais contra rotavírus (pentavalente MSD) e contra poliomielite, patrocinado pelo Laboratório Merck Sharp & Dohme. Gabriel Oselka declara que participa de comitês científicos dos Laboratórios GSK e Merck Sharp & Dohme.

### Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella – Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999;48:1-5.
- American Academy of Pediatrics. Varicella. In: Pickering LK, editor. Red book 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove: American Academy of Pediatrics; 2003.
- National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30:1-26.
- Marticelli R, Bricks LF. Varicella zoster in children attending day care centers. *Clinics*. 2006;61:147-52.
- Clemens SAC, Azevedo T, Fonseca JC, Silva AC, Silveira TR, Clemens R. Seroepidemiologia da varicela no Brasil: resultados de um estudo prospectivo transversal. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75:433-41.
- Yu ALF, Costa JM, Amaku M, Pannuti CS, Souza VA, Zanetta DM. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42:125-8.
- Baldacci ER, Vico ESR. Mortalidade por varicela em crianças atendidas em creche. *Pediatria (Sao Paulo)*. 2002;23:213-6.
- São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac. Vacinação contra varicela em creches. [www.cve.saude.sp.gov.br](http://www.cve.saude.sp.gov.br). Acesso: 21/02/2006.
- Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, Moggio MM, Walter EB, Wilfert CM. Over five-year follow-up of Oka/Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:874-9.
- Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:555-61.
- Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:132-7.
- Krysan DJ. Effectiveness over time of varicella vaccine. *J Pediatr*. 2004;145:416-7.
- Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis*. 1996;174:S324-9.
- Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis*. 1996;174:S330-4.
- Tan AY, Connett CJ, Connett GJ, Quek SC, Yap HK, Meurice F, et al. Use of a reformulated Oka strain varicella vaccine (SmithKline Beecham Biologicals/Oka) in healthy children. *Eur J Pediatr*. 1996;155:706-11.
- LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis*. 1996;174:S320-3.
- Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Blanchard S, Nowak B, Palumbo P, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001;139:305-10.
- Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine*. 2000;19:916-23.
- Lim YJ, Chew FT, Tan AY, Lee BW. Risk factors for breakthrough varicella in healthy children. *Arch Dis Child*. 1998;79:478-80.
- Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis*. 2002;186:102-5.
- Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2003;112:e98-103.
- Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004;113:455-9.
- Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr*. 1990;116:184-9.
- Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M, Smith S, et al. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics*. 1991;87:166-70.
- Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA*. 2004;292:704-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of varicella among vaccinated children – Michigan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:389-92.
- Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, et al. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115:1488-93.
- Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, et al. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115:900-5.
- Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004;114:786-92.

30. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005;294:797-802.
31. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352:450-8.
32. Mor M, Harel L, Kahan E, Amir J. Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting – a pilot study. *Vaccine*. 2004;23:325-8.
33. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*. 2005;191:2002-7.
34. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, et al. 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*. 2005;5:68.
35. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *MMWR*. 2005;54:1212-4.
37. Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:665-9.
38. Shinefield H, Black S, Williams WR, Marchant C, Reisinger K, Stewart T, et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:670-5.
39. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Mannhardt W, Kuttig M, Muttonen P, et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:12-8.
40. Goh P, Han H, Willems P, Descamps D, Emmanuel S, Meurice F. Safety and immunogenicity of a two-dose measles-rubella-varicella (MMRV) vaccine at 9 and 12 months of age. In: *European Society of Pediatric Infections Diseases Congress*; 2005 May; Valencia, Spain.

Correspondência:  
Lucia Ferro Bricks  
Instituto da Criança – HCFMUSP  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647  
CEP 05403-900 - São Paulo, SP  
Tel./Fax: (11) 3069.8503  
E-mail: lfbricks@gmail.com