



ARTIGO DE REVISÃO

Vacina contra varicela*Varicella vaccine*

Eduardo da Silva Carvalho*

Resumo

A vacina de varicela, desenvolvida em 1974, por Takahashi e cols. no Japão, mostra aspectos extremamente importantes. Neste artigo é feita uma revisão do seu desenvolvimento, técnica de aplicação e resultados obtidos. A vacina é altamente efetiva em crianças normais (soroconversão de praticamente 100%), apresentando também boa efetividade em imunodeprimidos (conversão de 82% a 90%). É a primeira vacina de vírus vivos atenuados que pode ser aplicada nestes pacientes. São revistas as indicações e reações, bem como precauções necessárias e contra-indicações.

A aplicação simultânea da vacina de varicela com outras vacinas pode ser feita sem receio, desde que administradas em locais distintos. Atualmente os estudos estão dirigidos para a associação de vacina de varicela a outras vacinas.

A vacina está liberada em diversos países para aplicação em pacientes de risco. É provável que no futuro venha a ser incluída no calendário de vacinações.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(3):129-131: varicela - prevenção e controle, vacinas virais, imunização, vacinação, vacinas atenuadas, criança.

A varicela é doença infecciosa altamente contagiosa, mas habitualmente manifesta-se como uma doença benigna ao acometer crianças eutróficas e saudáveis. Porém, trata-se de infecção que assume grande importância em, pelo menos, duas situações: quando acomete crianças internadas, pois, nestes casos, dissemina-se com bastante rapidez pelas enfermarias e, nos imunodeprimidos, nos quais o vírus varicela-zoster determina doença geralmente grave e, às vezes, fatal.

Takahashi e cols.¹ em 1974, na Universidade de Osaka, desenvolveram uma vacina de vírus vivos atenuados, preparada a partir de amostra isolada de um menino de três anos,

Abstract

The varicella vaccine developed by Takahashi and cols. in 1974, in Japan, shows outstanding features. Its development, site and route of administration and final results are reviewed in this article.

The varicella vaccine is highly effective in normal children (with almost 100% seroconversion rate), and with good protective responses in immunocompromised children (82% to 90% seroconversion rate). This is the first attenuated live virus vaccine that may be recommended for these patients. Its indications and side effects, along with needed precautions and contraindications are reviewed.

Simultaneous administration of varicella vaccine with other vaccines can be done, each vaccine should be injected at different sites. New studies are ongoing for the association of the varicella vaccine with others vaccines.

Several countries licensed this vaccine for administration in selected high-risk individuals. Probably, in the future, the varicella vaccine will be included in the preventive immunization schedule.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(3):129-131: Varicella - prevention and control, virus vaccines, immunization, vaccination, attenuated vaccines, child.

com varicela - é a chamada cepa OKA. Esta, sofrendo 11 passagens em células embrionárias de pulmão humano, 12 passagens em células embrionárias de cobaias e duas a sete passagens em células diplóides humanas (WI-38), resulta na vacina contra a varicela. Ela foi aplicada inicialmente em crianças saudáveis suscetíveis e, em seguida, em crianças com leucemia e tumores malignos que recebiam terapêutica imunossupressora. Os resultados iniciais foram bastante promissores, sendo confirmados posteriormente em diversos trabalhos, tanto pela escola japonesa quanto européia e americana^{2,3,4}.

É aplicada por via subcutânea, em dose única de 0,5 ml (contém 1000 a 2500 PFU - unidades formadoras de placas). Atualmente recomenda-se que a vacina seja aplicada somente após um ano de idade, evitando-se assim possível interferência de anticorpos maternos presentes⁵.

* Prof. Adjunto Doutor de Infectologia Pediátrica e Chefe do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina. Membro da Comissão Permanente de Imunizações da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e do Comitê de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.

A soroconversão obtida em crianças imunodeprimidas varia de 82% a 90% com uma única dose, mas atinge praticamente 100% quando é aplicada uma segunda dose oito semanas após a dose inicial. Isso é semelhante ao que ocorre em adultos, que apresentam soroconversão de 88% com uma dose de 94% com duas doses (Gershon e cols.,1992)⁶. Crianças normais vacinadas atingem os percentuais mais altos de soroconversão com uma única dose, com valores oscilando entre 95% e 100%. A persistência de anticorpos após dez anos seguramente situa-se acima de 90% em crianças saudáveis, decrescendo para 75% em adultos. Nos imunodeprimidos é importante ressaltar que, mesmo naquelas crianças que não desenvolvem anticorpos na primeira aplicação, diminui em muito o risco da aquisição de varicela grave. A vacina, desde os primeiros trabalhos realizados, mostrou ser efetiva em contactantes, pois o tempo de desenvolvimento de anticorpos é menor do que o tempo de incubação da doença⁷.

Indicações

1. *Pacientes de alto risco* - são aqueles com leucemias, linfomas, doenças imunodepressoras, imunodeficiências primárias ou secundárias (a drogas, doenças, etc.). Neste grupo, a varicela pode ter uma evolução ruim, até mesmo fatal, sendo portanto indicada a vacinação preventiva dos suscetíveis expostos ao vírus. Preconiza-se, também, em crianças com leucemia ou tumores malignos, a aplicação da vacina durante o período de remissão (leucemia), ou após interrupção da terapêutica imunossupressora (tumor maligno), mantendo-se um intervalo mínimo de sete dias entre o término da terapêutica oncológica e a imunização. Estudos recentes sugerem que crianças com câncer podem ser imunizadas logo no início do tratamento quimioterápico⁸.

2. *Em suscetíveis internados* - o aparecimento de um caso de varicela numa enfermaria pediátrica é seguido por rápida disseminação da doença para os suscetíveis (crianças com história negativa de varicela no passado, ou cuja história seja duvidosa ou desconhecida, e membros da equipe médica soronegativos), levando à interdição da unidade. Aplicada aos suscetíveis até 72 horas após a exposição, ou imediatamente após o aparecimento de um caso da doença, a vacina protege a criança e evita a propagação da varicela.

3. *Em comunidades fechadas (crianças ou adultos)* - Em surtos, eventualmente, pode haver indicação de vacinação.

4. Atualmente tem sido muito discutida a indicação da vacina de varicela para aplicação em todas as crianças, de modo universal⁹. A melhor resposta à vacinação em crianças normais, a diminuição da circulação do vírus, o risco de casos graves, mesmo em crianças eutróficas, e o risco menor de ocorrência de zoster em vacinados são justificativas importantes para a adoção dessa conduta. Países como Japão e Coréia já liberaram a vacina para aplicação universal.

A vacina contra a varicela, como se pode observar, constitui-se uma exceção entre as vacinas de vírus vivo atenuado, ao poder ser aplicada em pacientes imunodeprimidos; a cepa Oka é estável e inócua.

Reações

As reações colaterais são pouco observadas; reações locais leves podem aparecer em 17% a 25% dos casos. Em 4% a 5% das crianças saudáveis pode haver o aparecimento de exantema vesicular discreto, em contraste com leucêmicos que apresentam vesículas pós-vacinação em 40% a 50% dos casos, mas sem maiores conseqüências. Adultos podem apresentar exantema em 10% dos casos. A febre é ocorrência rara. Quanto à preocupação que existia na literatura sobre o risco de zoster vacinal, trabalhos mais recentes mostram que não há, com certeza, aumento de incidência em vacinados. Atualmente pode-se afirmar que os vacinados são menos sujeitos ao quadro de zoster do que os não vacinados^{7,10}.

Aspecto interessante é quanto à transmissão do vírus vacinal. Crianças saudáveis, quando vacinadas, não transmitem o vírus vacinal a imunodeprimidos que estejam em contacto. Já crianças leucêmicas vacinadas, que apresentam exantema, podem transmitir o vírus vacinal a soronegativos em cerca de 17% dos casos. Os contactantes, ao se positivarem, tornam-se imunes de modo semelhante aos vacinados. Seria um modo de vacinação indireta, o que é benvido.

Precauções e Contra-indicações

Certas precauções são necessárias em relação à aplicação da vacina de varicela. A vacina deve ser aplicada exclusivamente por via subcutânea, logo após a sua reconstituição, pois inativa-se rapidamente à temperatura ambiente. Deve ser evitado contacto da vacina com éter, álcool e anti-sépticos, pois inativam o vírus vacinal. A vacinação só deve ser realizada quando o receptor da mesma tiver mais de 500 linfócitos/mm³ e número de neutrófilos também superior a 500/mm³. No caso de quimioterapia contínua, é recomendável a suspensão da mesma uma semana antes e uma semana depois de cada injeção da vacina.

A aplicação da vacina de varicela é contra-indicada em portadores do vírus da AIDS.

Associação de Vacinas

A aplicação simultânea da vacina de varicela com outras vacinas pode ser realizada sem nenhum receio, desde que aplicadas em locais distintos. Não há interferência entre as vacinas.

Atualmente está sendo estudada a associação da vacina de varicela à tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba)^{10,11}. Os diversos estudos mostram que a reatogenicidade é semelhante à que ocorre com a aplicação isolada da tríplice viral, não havendo também interferência no desenvolvimento de anticorpos para as três doenças. Todavia, a resposta à vacina de varicela tem sido menos efetiva, sugerindo ser esta dose dependente. Provavelmente doses com maior quantidade de antígenos vacinais de varicela sejam necessárias na vacina combinada, em comparação com as presentes na vacina monovalente. A combinação da vacina tríplice viral e varicela na chamada vacina quádrupla representará uma grande

conquista, mas maior experiência é necessária antes de sua indicação em geral. Trabalhos recentes da escola japonesa têm estudado a associação da vacina de varicela à vacina de hepatite B¹².

A vacina de varicela está sendo testada em condições diversas, para verificar a sua efetividade. Os inúmeros trabalhos já realizados, tanto pela Escola Japonesa, liderada por M. Takahashi^{1,2}, como na Europa e Estados Unidos, principalmente pelas mãos de Brunell, Gershon e Arbeter^{3,6}, demonstram a alta efetividade da vacina e a segurança de sua aplicação. Atualmente quatro laboratórios produzem vacinas de varicela, todas derivadas da cepa OKA: nos Estados Unidos, Merck Sharp & Dohme; na França, Pasteur-Merriex; na Bélgica, Smith Kline-RIT; no Japão, Biken. A vacina está liberada para aplicação em pacientes de alto risco, em diversos países, como Estados Unidos, França, Bélgica, Alemanha etc. No Japão e Coreia a vacina já está liberada para aplicação universal. Em nosso país a vacina ainda não está disponível, mas, provavelmente, em pouco tempo, os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais já terão a vacina para aplicação em casos selecionados.

Os trabalhos publicados, as sugestões e, também, as críticas, demonstram o grande interesse que existe em relação ao desenvolvimento desta vacina. A persistência de anticorpos por no mínimo 10 anos, a sua alta efetividade em crianças normais e os dados favoráveis das análises de custo-benefício sugerem ser a vacina de varicela uma séria candidata a ser incluída, em futuro próximo, nos calendários de vacinação. Países da Europa já liberaram seu uso, para aplicação em situações de risco.

Referências bibliográficas

1. Takahashi M et al. Live vaccine used to prevent spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2:1288-90.
2. Asano Y et al. Long-term Protective Immunity of Recipients of OKA Strain of Live Varicella Vaccine. *Pediatrics* 1985; 75(4):667-71.
3. Arbeter AM et al. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78(S):748-56.
4. Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *J Pediatr* 1987 (St.Louis); 110:154-7.
5. Carvalho ES. Varicela. In: Farhat, CK. Fundamentos e Prática das Imunizações em Clínica Médica e Pediatria. 3ª ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 1989: 369-73.
6. Gershon AA et al. Varicella vaccine: The American Experience. *J Infect Dis* 1992; 166(Suppl.1):563-8.
7. Takahashi M & Gershon AA. Varicella vaccine. In: Plotkin SA & Mortimer A. Vaccines. 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994: 387-417.
8. Arbeter AM et al. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990; 85(3): 338-44.
9. Plotkin SA. Varicella vaccine: a point of decision. *Pediatrics* 1986; 78:705-7.
10. Isaacs D & Menser M. Modern vaccines: measles, mumps, rubella and varicella. *Lancet* 1990; 335:1384-7.
11. Vesikari T et al. Evaluation of live attenuated varicella vaccine (Oka-RIT strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17-month-old children. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(11):1051-7.
12. Shiraki K & Takahara T. Recombinant Oka varicella vaccine as a live hepatitis B virus vaccine. *Nippon Rinsho* 1993; 51(1):241-7.