



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Varicela: aspectos clínicos e prevenção****Varicella: clinical aspects and prevention***Eduardo S. Carvalho<sup>1</sup>, Reinaldo Menezes Martins<sup>2</sup>****Resumo**

**Objetivo:** Apresentar, de forma prática e atualizada, aspectos clínicos da varicela e modos de prevenção, tanto com a vacinação como com precauções de isolamento.

**Método:** Foram revistos artigos de literatura, com consulta ao MEDLINE e LILACS dos últimos 10 anos, apresentando aspectos recentes, além da transmissão de experiência de trabalho na área.

**Resultados:** Foram analisados aspectos atuais de clínica e tratamento da doença. A vacina foi estudada quanto à soroconversão e à segurança. É apresentada a técnica de aplicação da vacina e suas indicações, tanto em crianças saudáveis como em adultos, idosos e pacientes de alto risco. Dentre esses, destacamos os portadores de leucemia, tumores sólidos, síndrome nefrótica, transplantados e portadores de AIDS. É analisada a aplicação da vacina em contatantes, pessoal da área de saúde e em comunidades fechadas. Foram analisadas as precauções e contra-indicações, bem como a produção e tipos de vacinas. A associação e combinação de vacinas, bem como a indicação atual mereceu uma análise à parte. A varicela como infecção hospitalar se reveste de importantes aspectos, devido a sua fácil disseminação. Indicamos as condutas a serem seguidas, tanto para casos internados como para contatantes, de varicela ou zoster.

**Conclusões:** O conhecimento adequado da clínica, do tratamento e das condutas preventivas é de vital importância para o pediatra se conduzir frente a um caso de varicela. Com a introdução da vacina de varicela em nosso meio, é importante que o pediatra esteja familiarizado com a sua indicação.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl. 1): S126-S134: varicela, vacina, imunossupressão, infecção hospitalar, síndrome de imunodeficiência adquirida.*

Doença de alta contagiosidade, a varicela é causada por infecção de um herpesvírus, o denominado vírus da varicela-zoster. Os humanos são a única fonte de infecção conhecida. A maioria dos casos ocorre em crianças com menos de 10 anos de idade, no final do inverno e início da

**Abstract**

**Objective:** To present, in practical form and updated terms, the clinical aspects of the varicella and its prevention using either vaccination or isolation precautions.

**Method:** Review of the literature using MEDLINE and LILACS referring to the last 10 years; presentation of the most recent aspects in the literature as well as reference to the author's professional experience in the area.

**Results:** Current aspects of the clinic and treatment of this disease are analyzed. The vaccine is examined in relation to the seroconversion and safety. The technique of application of the vaccine is presented, considering its indication for healthy children, adults, seniors and high risk patients. Among these, we consider those with leukemia, solid tumors, nephrotic syndrome, AIDS, and those transplanted. The application of the vaccine is analyzed in relation to contacts, personal in the health area and people in closed communities. Precautions, contraindication, production and types of vaccines are analyzed. The association and combination of vaccines, as well as their current indications are carefully discussed. As a nosocomial infection, varicella requires much attention due to its very easy dissemination. Recommended procedures are indicated for both hospitalized and contact cases of varicella or zoster.

**Conclusions:** The appropriate knowledge of the clinic, treatment and preventive procedures in cases of varicella is mostly important for the pediatrician, especially with the introduction of its vaccine in our country.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl. 1): S126-S134: chickenpox, vaccine, immunosuppression, nosocomial infection, Acquired Immunodeficiency Syndrome.*

primavera. O contágio ocorre a partir de 2 dias antes do aparecimento do exantema, por via respiratória, sendo que a doença se torna cada vez menos contagiosa após o seu início. O período de incubação é usualmente de 14 a 16 dias, mas casos podem ocorrer precocemente, a partir do 10º dia ou, tardiamente, até o 21º dia. Em crianças imunocomprometidas, esse tempo pode ser mais curto, contrapondo-se a períodos de até 28 dias em indivíduos que tenham recebido gamaglobulina específica. O diagnóstico é usualmente clínico, com o aparecimento de lesões vesiculares características, em dias sucessivos, que evoluem para crostas em poucos dias. Com isso coexis-

---

1. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Infectologia Pediátrica da Univ. Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.  
2. Membro do Depto. de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Presidente do Comitê de Infectologia da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro. Membro da Comissão Assessora em Imunizações do Ministério da Saúde.

tem, na mesma criança, formas distintas de lesões. A febre, em geral, é baixa, acompanhada de sintomas discretos. Normalmente manifesta-se como uma doença benigna ao acometer crianças eutróficas e saudáveis. Complicações podem surgir, tanto pulmonares como meningoencefálicas, apesar de infrequentes. A contaminação secundária das lesões de pele pode levar a quadros intensos de impetigo, com acometimento bacteriano e feridas profundas, algumas vezes de difícil manejo. A contaminação com estreptococos  $\beta$ -hemolíticos pode levar a severas complicações<sup>1</sup>. A varicela, em pelo menos duas situações, assume grande importância: quando acomete crianças internadas, pois, nesses casos, dissemina-se com grande rapidez pelas enfermarias e, nos imunodeprimidos, nos quais o vírus varicela-zoster determina doença geralmente grave e, às vezes, fatal.

Após a cura e remissão total do quadro, o vírus pode permanecer em estado latente, e sua reativação resulta no quadro de herpes-zoster. As lesões vesiculares aparecem agrupadas, seguindo a distribuição de um a três dermatomos sensoriais. Na criança, essa manifestação, diferentemente do adulto, raramente leva a quadros dolorosos, sendo de fácil manejo. Em adultos, principalmente idosos, a dor é frequente, de grande intensidade, com importante comprometimento do estado geral.

### Tratamento

Na grande maioria dos casos de varicela e zoster, em crianças, o tratamento é sintomático. O prurido, frequentemente presente na varicela, pode ser aliviado com o uso local de calamina ou, nos casos mais rebeldes, com o uso de anti-histamínicos por via oral. Para se evitar infecção bacteriana secundária das lesões, aconselha-se manter as unhas curtas e limpas, e banhos com permanganato de potássio 1:40.000, 2 vezes por dia.

O uso de antibióticos será necessário somente naqueles casos em que ocorrer impetiginização. Considerando-se a etiologia habitual, estafilococos e estreptococos, o antibiótico de escolha é do grupo das penicilinas, como a penicilina-V e a amoxicilina. Podem-se indicar, também, cefalosporinas de primeira geração, como a cefalexina ou o cefadroxil, ou macrolídeos, como a eritromicina, a azitromicina ou a claritromicina, além de cuidados cirúrgicos, quando necessários.

O uso de corticosteróides no tratamento da encefalite ou da pneumonia intersticial da varicela não mostrou resultados convincentes. São úteis para diminuir a incidência de neurites por zoster, mas, dada a ausência dessa complicação em crianças, não se justifica seu emprego. Em pacientes recebendo corticosteróides e que são expostos ou desenvolvem varicela, deve-se reduzir a dose dos mesmos a níveis fisiológicos (20 a 50 mg de cortisona por m<sup>2</sup> por dia) assim que possível, mas sem suspensão completa da droga.

Como tratamento específico dos quadros graves de varicela no imunodeprimido (encefalite, pneumonia, forma disseminada) e em neonatos (principalmente com forma disseminada), o aciclovir dado precocemente inibe o desenvolvimento da doença. Até 24 horas após o contágio pode ser dado via oral, mas normalmente é utilizado por via endovenosa, na dose de 10 mg/kg de 8/8 horas, por 5 a 10 dias. Sua administração tem sido recomendada em adolescentes e adultos com mais de 13 anos de idade, e em menores dessa idade só em situações excepcionais, como contato domiciliar ou fatores de risco outros<sup>2</sup>. O aciclovir tem sido empregado com resultados alentadores no tratamento do zoster, tanto em pacientes normais como em imunodeprimidos.

### Vacina

Takahashi e col.<sup>3</sup>, em 1974, na Universidade de Osaka, desenvolveram uma vacina de vírus vivos atenuados, preparada a partir de amostra isolada de vesículas de varicela de um menino de 3 anos de idade, de sobrenome OKA. Essa amostra, sofrendo 11 passagens em células embrionárias de pulmão humano, 12 passagens em células embrionárias de cobaias e 2 a 7 passagens em células diplóides humanas (WI-38), resulta na vacina contra a varicela - cepa OKA - que serve para a produção de todas as vacinas desenvolvidas a partir daí. Foi aplicada inicialmente no Japão, 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 como européia e americana<sup>4-6</sup>.

### Soroconversão

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 8 semanas após a dose inicial. Isso é semelhante ao que ocorre em adultos que apresentam soroconversão de 88% com 1 dose e 94% com 2 doses<sup>7</sup>. 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 10 anos seguramente situa-se acima de 90% em crianças saudáveis, decrescendo para 75% em adultos. Johnson e cols., em 1997<sup>8</sup>, mostraram persistência adequada de anticorpos por pelo menos 10 anos, o mesmo já referido por Gershon e col.<sup>7</sup>. Asano, em 1996<sup>9</sup>, mostrou persistência adequada de imunidade celular e humoral em 26 pessoas vacinadas 20 anos antes. Esse mesmo trabalho mostra que, de 1987 a 1993, foram vacinadas 1.930.000 pessoas na Coreia e 1.390.000 pessoas no Japão. Seis anos após, em avaliação realizada por amostragem, ocorreram sintomas clínicos em 6,9% (580/8.429) e soroconversão em 91,5%

(2.347 / 2.565) dos vacinados. Dentre contatos documentados, 2% desenvolveram varicela leve. Zerboni e cols. (1998)<sup>10</sup> estudaram 60 crianças e 18 adultos 5 anos após a vacinação. Demonstraram persistência de anticorpos em 94% dos adultos e 93% das crianças. Os títulos encontrados após 5 anos eram maiores que os encontrados após 1 ano da vacinação. O mesmo ocorreu quando foi estudada a imunidade celular, com índices de avaliação superiores após 5 anos da vacinação, e resultados positivos de 94% em adultos e 87% em crianças. Concluem que a vacina induz imunidade celular e humoral de longo prazo.

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 contatantes, pois o tempo de desenvolvimento de anticorpos é menor que o tempo de incubação da doença.

### Segurança da vacina

Reações colaterais são pouco observadas quando da aplicação da vacina. Efeitos adversos leves podem aparecer em 17% a 25% dos casos<sup>11,12</sup>, como febre autolimitada e exantema. O exantema pós-vacinal nem sempre é vesicular<sup>12</sup>. 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<sup>1</sup>. Adultos podem apresentar exantema em 10% dos casos. 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 que os não vacinados<sup>1</sup>.

Aspecto interessante é quanto à transmissão do vírus vacinal. Crianças saudáveis, quando vacinadas, em princípio não transmitem o vírus vacinal a contatantes imunodeprimidos. Já crianças leucêmicas vacinadas que apresentam exantema podem transmitir o vírus vacinal a soronegativos, em cerca de 17% dos casos<sup>7</sup>. Os contatantes, ao se positivarem, tornam-se imunes de modo semelhante aos vacinados. Seria um modo de vacinação indireta, o que é bem-vindo.

Raros são os casos relatados na literatura de transmissão do vírus vacinal a partir de indivíduo saudável. LaRussa e cols.<sup>13</sup> documentaram a transmissão do vírus vacinal de uma mulher de 38 anos para seus dois filhos, caso bastante incomum devido à mãe ter tido somente cerca de 30 lesões, o que é um índice baixo para transmissibilidade. Salzman e cols.<sup>14</sup> referem transmissão do vírus vacinal de uma criança de 12 meses de idade para sua mãe, grávida recente. A criança, portadora de eczema, teve cerca de 30 lesões e sua mãe, cerca de 16 dias após, desenvolveu quadro de varicela com cerca de 100 lesões.

Apesar do baixo risco, a mãe abortou entre a 7ª e 8ª semanas de gestação, sendo que no exame do feto não houve a evidência de presença do DNA viral.

### Aplicação da vacina

#### *Técnica de aplicação*

A vacina é aplicada por via subcutânea, em dose única de 0,5 ml (deve conter no mínimo 1.000 PFU - unidades formadoras de placas). Atualmente recomenda-se que a vacina seja aplicada somente após 1 ano de idade, evitando-se assim possível interferência de anticorpos maternos presentes. Recentemente, tem sido aplicada em crianças a partir de nove meses de idade com resultados semelhantes aos obtidos com aplicação após 1 ano<sup>12</sup>.

#### *Indicações*

*Crianças saudáveis* - a indicação da vacina de varicela para aplicação em todas as crianças, de modo universal, tem sido muito discutida<sup>15</sup>. 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, Coréia e Estados Unidos já liberaram a vacina para aplicação universal, incluindo-a em seus calendários vacinais.

*Adultos* - a aplicação em adultos, principalmente em pessoal de saúde, tem sido recomendada, desde que não haja relato de doença prévia. A realização de sorologia prévia é discutida pelos autores, devido ao fato de os testes atualmente disponíveis serem subótimos, tanto quanto à sensibilidade como quanto à especificidade<sup>1</sup>. Liznicki e cols. (1998)<sup>16</sup> indicam a vacina para todos os trabalhadores da área de saúde susceptíveis. Pessoas que relatam história bem documentada de varicela no passado devem ser consideradas imunes. Os que tiverem história negativa ou duvidosa deverão ser submetidos a teste sorológico. Se negativo, devem receber a vacina.

*Idosos* - em idosos, nos quais o zoster é mais freqüente, revestindo-se de características de maior gravidade, com dor intensa e comprometimento geral, a vacina vem sendo testada com a finalidade de reduzir a ocorrência dessa manifestação do vírus varicela-zoster. Levin & Hayward (1996)<sup>17</sup> sugerem que a aplicação da vacina de varicela em quem tenha diminuição de imunidade mediada por células diminuiria o risco de zoster.

*Pacientes de alto risco* - são aqueles com leucemias, linfomas, doenças imunodepressoras, imunodeficiências primárias ou secundárias (a drogas, doenças, etc.). Nesses grupos, a varicela pode ter uma evolução ruim, até mesmo fatal. Desde os primeiros trabalhos de Takahashi no Japão, grupos de imunossuprimidos vêm sendo vacinados com bons resultados e com pouca reação colateral<sup>18</sup>. A vacinação preventiva dos suscetíveis expostos ao vírus vem

sendo cada vez mais indicada. 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 quimioterápico<sup>19</sup>.

**Leucemia** - Nos EUA, a vacinação rotineira é realizada em crianças saudáveis após 1 ano de idade, não sendo indicada para crianças com quadros de imunossupressão. Sob protocolo, a vacina vem sendo aplicada em crianças com leucemia durante período de remissão (*Varicella Vaccine Collaborative Study*). Nesse estudo<sup>20</sup>, 575 crianças dos EUA e Canadá vacinadas foram avaliadas clinicamente. A maioria teve seu tratamento suspenso 1 semana antes e 1 semana após a vacinação. Esteróides foram suspensos por 3 semanas (1 antes e 2 após a vacinação). As reações foram leves e rash cutâneo apareceu em cerca de 50% das crianças 1 mês após terem recebido a vacina (dessas, 40% receberam aciclovir). A eficácia da vacina foi avaliada pelo grau de proteção após contato domiciliar com varicela: de 123 crianças expostas, 17 (14%) desenvolveram forma leve da doença. Leucêmicos vacinados têm menor probabilidade de desenvolver zoster, quando comparados a leucêmicos que tiveram varicela-doença. Os autores<sup>19</sup> concluem que a administração cuidadosa da vacina de varicela, com adequado seguimento, é extremamente benéfica para crianças leucêmicas.

**Tumores sólidos** - Desde os trabalhos iniciais da escola japonesa<sup>18,21</sup>, a vacina tem sido indicada para pacientes de risco, com tumores sólidos, principalmente não-Hodgkin. Ecevit e cols.<sup>22</sup> aplicaram a vacina em 29 crianças, de 10 meses a 16 anos de idade, com diversos tipos de câncer. Dessas, 7 crianças não estavam recebendo quimioterapia. Os resultados obtidos não mostraram diferença na soroconversão das crianças com ou sem quimioterapia. As reações foram leves, não tendo havido transmissão para contatos. Das 29 crianças, 8 tinham tumor de Wilms, 5 neuroblastoma, 4 linfoma não-Hodgkin, 3 Hodgkin e 2 tumor de Ewing. Os autores concluem que crianças imunocomprometidas deveriam receber a vacina durante um pequeno intervalo sem quimioterapia.

**Síndrome nefrótica** - A imunização de crianças com síndrome nefrótica em remissão é segura, mas um esquema com 2 doses deve ser sempre considerado<sup>23</sup>.

**Transplantes** - Num estudo observacional<sup>1</sup>, 212 crianças soronegativas receberam vacina, sendo posteriormente submetidas a transplante renal. Comparadas com um grupo de 49 crianças transplantadas que não receberam vacina, a incidência de varicela entre os vacinados foi de 12%, enquanto nos não vacinados foi de 45%. Nesse grupo foram registradas 3 mortes.

Em 15 pacientes que receberam transplante de medula foi administrada a vacina cerca de 12 a 23 meses após<sup>24</sup>. A vacina foi bem tolerada e não houve nenhum caso de varicela durante o seguimento de 2 anos. A incidência em 133 casos não vacinados foi de 26,3%. Uma forma inativada de vacina de varicela, dada em 3 doses, substancialmente diminuiu a gravidade do zoster em transplantados de medula, certamente devido à reconstituição da imunidade<sup>25</sup>.

**AIDS** - A varicela usualmente não se constitui num problema sério em crianças com AIDS e não parece preceder deterioração clínica<sup>26</sup>. A taxa de zoster é alta nesse grupo: 70% em crianças com níveis baixos de CD4 no momento de desenvolvimento da varicela. Somente 1 caso de evento adverso como resultado de vacinação com vacina de varicela em indivíduo infectado por varicela é referido na literatura<sup>1</sup>. Uma criança aparentemente sadia, de 15 meses de idade, foi vacinada e desenvolveu posteriormente exantema e pneumonia devido ao vírus vacinal. A pesquisa revelou estar a criança infectada com o vírus HIV e ter contagem baixa de CD4. Os autores acham que a vacinação dessas crianças contra varicela não teria efeitos deletérios, principalmente se realizada enquanto as crianças tivessem níveis relativamente normais de CD4, diminuindo assim a possibilidade de terem zoster com o evoluir da doença. Derrick e cols. (1998)<sup>27</sup>, a partir de dados de trabalho sobre a ocorrência de varicela e zoster em crianças com AIDS (com ocorrência de zoster, poucos anos após, em 83% de crianças com valores baixos de CD4 no momento do acometimento com varicela), sugerem que crianças infectadas, mas com valores de CD4 próximos ao normal, constituiriam um grupo ideal para testar se a imunização com vacina de varicela poderia prevenir ou modificar zoster naqueles que já tenham sido infectados com o vírus selvagem. Protocolos com vacina inativada deveriam ser realizados nesse grupo de crianças, à semelhança do que foi realizado em transplantados de medula<sup>25</sup>.

**Contatantes** - 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 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.

**Comunidades fechadas** - A aplicação da vacina em surtos que venham a ocorrer em comunidades fechadas, de crianças ou adultos, pode ser considerada.

**Pessoal de saúde** - Todos os funcionários que trabalhem na área de saúde devem receber imunização, desde que tenham história negativa ou duvidosa de doença prévia, e que tenham sorologia negativa<sup>16</sup>.

### Precauções e contra-indicações

Certas precauções são necessárias em relação à aplicação da vacina de varicela. Dependendo da vacina, o armazenamento deve ser feito em *freezer*, com temperatura abaixo de  $-15^{\circ}\text{C}$  e, para esta vacina, a aplicação deve ser feita dentro de 30 minutos após a reconstituição, pois inativa-se rapidamente à temperatura ambiente<sup>28</sup>. A aplicação deve ser feita por via subcutânea, apesar de que tem sido demonstrado que a aplicação intramuscular resulta em taxas semelhantes de soroconversão<sup>28</sup>. Deve ser evitado contato 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/mm<sup>3</sup> e número de neutrófilos também superior a 500/mm<sup>3</sup>. No caso de quimioterapia contínua é recomendável a suspensão da mesma 1 semana antes e 1 semana depois de cada injeção da vacina. Em crianças recebendo doses de corticosteróides abaixo de 2 mg/kg por dia, a vacina pode ser realizada sem maiores preocupações<sup>28</sup>. A vacina não deve ser administrada a pessoas que estejam recebendo altas doses de corticosteróides sistêmicos. Se essas doses tiverem sido dadas por 14 dias ou mais, o intervalo recomendado após a suspensão da medicação e a aplicação da vacina é de, no mínimo, 1 mês<sup>28</sup>.

### Produção e tipos de vacina

Atualmente diversos laboratórios estão trabalhando na produção de vacinas de varicela, todas derivadas da cepa OKA.

As primeiras vacinas desenvolvidas levavam a excelentes resultados quanto à soroproteção, com conversão adequada em cerca de 98% dos casos, mas apresentavam, como inconveniência, a necessidade de serem armazenadas a temperaturas mais baixas do que  $-15^{\circ}\text{C}$ . Até hoje, vacinas como a Biken®, japonesa, ou a Varivax®, do laboratório Merck Sharp & Dohme (MSD), necessitam armazenamento nessas temperaturas. O mesmo não mais ocorre com a Varilrix®, do laboratório SmithKline Beecham (SKB), que foi reformulada, apresentando, como aspecto novo, adequada termo-estabilidade, podendo ser conservada em geladeira comum, à temperatura entre  $2^{\circ}\text{C}$  e  $8^{\circ}\text{C}$ , durante 2 anos<sup>11</sup>.

Meurice e cols. (1996)<sup>11</sup>, em sumário de diversos trabalhos realizados com a vacina da SKB, num total de 1400 crianças, mostraram ser a nova formulação segura e imunogênica a partir de 9 meses de idade. A soroconversão foi de 98,6%, sendo de 97,5% entre 9 e 12 meses de idade, com GMT de 42, enquanto acima de 12 meses foi de 98,8%, com GMT de 61. Efeitos adversos leves apareceram em cerca de 14,2% dos vacinados. Os estudos de Tan e cols.<sup>12</sup> mostraram resultados semelhantes em 181 crianças soronegativas, entre 9 e 24 meses de idade, em Singapura. As reações foram leves, basicamente febre autolimitada e exantema, na maioria das vezes inespecífico (exantema vesicular em 6 de 24 reações exantemáticas).

A soroconversão obtida foi de 98,9% (179/181 soronegativos).

Varis & Vesikari<sup>29</sup>, na Finlândia, mostraram que a eficácia protetora da vacina é dependente do título vacinal. Vacinas com altos títulos de antígeno levaram à soroconversão em 100% dos casos. A ocorrência de falhas vacinais foi 3 vezes maior no grupo vacinado com produto de baixos títulos, quando comparado ao grupo de altos títulos.

Também o laboratório Pasteur-Merrieux<sup>30</sup> está desenvolvendo uma vacina liofilizada estável a  $+5^{\circ}\text{C}$ , com uma nova formulação de estabilizador. Estudos também vêm sendo desenvolvidos, já em fase bastante adiantada, com a produção de vacinas de varicela inativadas.

No Brasil, atualmente, estão registradas para uso a vacina do laboratório Merck Sharp & Dohme (Varivax®) e a do laboratório SmithKline Beecham (Varilrix®), ambas produzidas com vírus atenuados.

### Associação e combinação 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. A aplicação simultânea de vacina de varicela e tríplice viral, em locais distintos, é segura e imunogênica<sup>31</sup>.

Atualmente está sendo estudada a associação da vacina de varicela à tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba)<sup>32,33</sup>. 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 3 doenças. Todavia, a resposta à vacina de varicela tem sido menos efetiva, sugerindo ser esta dose-dependente. White e cols.<sup>34</sup> publicaram recentemente um trabalho com avaliação da soroconversão obtida com a administração da Varivax®, MSD, numa formulação combinada com MMRII, em 2 esquemas distintos. Nos dois estudos o nível de anticorpos para varicela foi significativamente mais baixo nos vacinados que receberam MMRV do que naqueles que receberam Varivax® em seringa separada. Provavelmente doses com maior quantidade de antígenos vacinais de varicela sejam necessárias na vacina combinada, em comparação com as presentes nas vacinas monovalentes. Trabalho recente, apresentado por Clemens<sup>35</sup>, com uma nova formulação da vacina quádrupla viral, utilizando a Varilrix®, SKB, mostrou resultados promissores, com soroconversão para varicela em 98% a 100% dos casos. Não houve diferença significativa de soroconversão e GMT ao compararmos a vacina isolada com a combinada, tanto para varicela como para caxumba. Para sarampo, houve aumento tanto da soroconversão como dos níveis de GMT no grupo que recebeu a quádrupla viral. Para rubéola, a soroconversão foi igual, mas com GMT mais baixo no grupo vacinado

com a quádrupla viral. As reações foram um pouco mais intensas no grupo que recebeu a quádrupla viral, com reação febril em 19,7%, comparado a 7,4% naqueles em que foi administrada a tríplice viral e varicela separadamente.

A combinação da vacina tríplice viral e varicela na chamada vacina quádrupla representará uma grande conquista, e a previsão dos laboratórios é que isso já será realidade no ano 2000.

### Indicação atual

A vacina, em nosso país, está licenciada, devendo estar disponível nos Centros de Imunobiológicos Especiais (CRIs) dentro de pouco tempo, para aplicação em pacientes de risco, à semelhança do que ocorre em diversos países da Europa. A Sociedade Brasileira de Pediatria, através do seu Departamento de Infectologia, recomenda que a vacina seja aplicada em crianças saudáveis acima de 1 ano de idade, desde que haja condições e disponibilidade da vacina.

Os Estados Unidos liberaram a vacina no ano de 1995<sup>3</sup> para aplicação universal em crianças a partir de 1 ano de idade, à semelhança do que é realizado no Japão e na Coreia, tendo a Academia Americana de Pediatria<sup>28</sup> incluído a vacina de varicela no seu calendário oficial. Mas até hoje a adesão dos pediatras americanos é baixa, com valores abaixo de 50%, como o demonstra estudo realizado por Newman & Taylor<sup>36</sup>, em Washington, com inquérito realizado junto a pediatras atuantes no Estado. A aderência à indicação da vacinação parece depender mais de experiência pessoal, percepção acerca da gravidade da doença e crédito na relação custo-efetividade social e médico da vacina.

### Varicela e infecção hospitalar

A varicela causa riscos, ansiedade, transtornos e prejuízos financeiros em enfermarias pediátricas, e o seu controle é muito difícil quando a doença ocorre. Riscos, pois a varicela em imunocomprometidos pode ser grave e mortal<sup>37</sup>, e as enfermarias pediátricas têm número cada vez maior de pacientes nessa situação. Ansiedade, entre outras razões, pela consciência de que a varicela, embora raramente, pode provocar lesões fetais graves, e entre as profissionais de saúde que cuidam dessas crianças frequentemente há grávidas possivelmente suscetíveis. Transtornos, pois o controle da varicela exige precauções de isolamento que obrigam, na prática, a limitar o número de internações, adiar procedimentos eletivos, antecipar altas, às vezes com riscos. Além disso, gera absenteísmo ou remanejamento de profissionais de saúde no trabalho. Prejuízos financeiros, pelo alto custo das medidas de controle e terapêutica da varicela.

O controle é difícil, entre outros motivos, pela alta transmissibilidade da varicela e seu longo e variável período de incubação, fazendo com que muitos pacientes

sejam admitidos às enfermarias durante o período de incubação. Além disso, durante 24 a 48 horas antes do exantema, o paciente já é transmissor.

Se surgir caso de varicela ou zoster na enfermaria, deve-se colocá-lo imediatamente em precauções de isolamento, caso não possa ter alta imediatamente. Essas precauções devem ser mantidas até que todas as lesões estejam em fase de crosta.

As precauções de isolamento dos pacientes com varicela incluem as precauções-padrão e, adicionalmente, as precauções com aerossóis e contato<sup>38-40</sup>. No caso de zoster disseminado, além das precauções-padrão e com aerossóis, deve-se também adotar precauções de contato. No zoster localizado, estão indicadas as precauções de contato além das precauções-padrão, salvo em indivíduos não imunocomprometidos, em que só está indicado o uso de precauções-padrão.

As precauções-padrão são aquelas que devem ser prestadas a todos os pacientes, qualquer que seja sua patologia. A ênfase é na lavagem das mãos e em cuidados para evitar exposição a sangue ou líquidos corporais potencialmente infecciosos.

As precauções com aerossóis são as seguintes:

a) quarto privativo (ou coorte, que não é a melhor solução) que possua pressão de ar negativa em relação às áreas vizinhas, mínimo de seis trocas de ar por hora e cuidados com o ar que é retirado do quarto, sendo necessária filtragem com HEPA antes da recirculação deste para outras áreas do hospital. As portas devem ser mantidas fechadas e deve haver duas portas entre o paciente e o corredor. Até hoje são muito poucos os serviços do país que dispõem desse tipo de alojamento. Frente a isso, pelo menos indicar o isolamento em quartos privativos com portas fechadas e mínima circulação de pessoal, de saúde ou não;

b) proteção respiratória com máscara que possua adequada capacidade de filtragem e boa vedação lateral. Indivíduos suscetíveis à varicela não devem entrar no quarto de pacientes com varicela ou que estejam em observação, com suspeita da doença;

c) limitar o transporte desses pacientes para fora do quarto, mas quando indispensável, os mesmos devem usar máscara cirúrgica.

As precauções com aerossóis devem ser aplicadas do 8º ao 21º dia após a exposição à varicela; se o paciente recebeu imunoglobulina hiperimune anti-zoster (IGHA-VZ), as mesmas devem ser estendidas até o 28º dia<sup>28</sup>.

Precauções de contato indicam o uso de máscaras e luvas sempre que houver manuseio do paciente. O uso pelos acompanhantes diretos (mãe, pai, etc.) é dispensável.

Em relação aos comunicantes de varicela suscetíveis, recomenda-se ainda<sup>41</sup>:

- manter os pacientes nas mesmas condições de isolamento descritas acima, salvo isolamento de contato, a

partir do 8º dia após o primeiro momento de contágio; o aparecimento de lesões da varicela implica em incluir, a partir desse momento, as precauções de contato.

- licenciar os profissionais de saúde do 10º ao 21º dia depois do contato com varicela, ou mantê-los em vigilância diária durante esse período em relação a lesões cutâneas, febre ou sintomas sistêmicos sugestivos de varicela; ou ainda transferir temporariamente os profissionais de saúde comunicantes suscetíveis para trabalho em áreas de pouco risco de transmissão no hospital.

- comunicantes imunocomprometidos suscetíveis devem receber IGHAVZ.

No domicílio, são considerados comunicantes aqueles que tenham contato com alguém que more na mesma casa e que esteja com varicela.

No hospital, são considerados comunicantes aqueles que tenham contato com varicela nas seguintes situações:

- pacientes em um mesmo quarto com 2 a 4 leitos, ou em camas contíguas em enfermaria;
- brincar no mesmo recinto em contato íntimo;
- contato íntimo com alguém (funcionário, visitante, etc.) que esteja em fase contagiosa de varicela;
- no caso de zoster, contato íntimo (tocar fisicamente, abraçar, etc.).

Para fins de recebimento da IGHAVZ são consideradas suscetíveis as pessoas que tenham história negativa de varicela e não sejam vacinadas. Se elas forem comunicantes, de acordo com os critérios acima, e também consideradas de alto risco de complicações, devem receber a IGHAVZ.

São de alto risco de complicações:

- crianças ou adultos imunocomprometidos suscetíveis;
- gestantes suscetíveis;
- recém-nascido de mãe em que a varicela apareceu nos cinco últimos dias de gestação ou nos dois primeiros dias após o parto;
- prematuros hospitalizados ( $\geq$  28 semanas de gestação) cuja mãe seja suscetível;
- prematuros hospitalizados ( $<$  28 semanas de gestação ou  $\leq$  1000g), mãe suscetível ou não.

Se o paciente atender a esses 3 critérios (susceptibilidade, comunicante, grupo de alto risco), deverá receber a IGHAVZ, para evitar ou atenuar a doença. A aplicação deve ser feita o mais rapidamente possível após o contato, no máximo 96 horas. Deve-se salientar que o uso de IGHAVZ é de custo elevado, não evita necessariamente a varicela ou as suas complicações e prolonga o período de incubação por cerca de 1 semana, o que é um transtorno a mais em termos de controle. A IGHAVZ deve ser repetida se houver nova exposição 2 semanas ou mais após recebimento de dose anterior.

Pacientes que receberam imunoglobulina intravenosa em altas doses (100 a 400 mg/kg) nas 3 últimas semanas antes da exposição não precisam de profilaxia com IGHAVZ.

Outras medidas de controle têm sido propostas:

- quimioprofilaxia com aciclovir. Dois estudos em crianças suscetíveis após contágio domiciliar mostraram que o uso profilático de aciclovir conferiu proteção<sup>42,43</sup>. Em um deles, 16% das crianças tratadas com aciclovir na 2ª semana após o contato tiveram varicela, em comparação a 100% dos controles. A maioria dessas crianças soroconverteu, mesmo sem manifestações clínicas da doença (cerca de 80% de soroconversão). Assim, a quimioprofilaxia com aciclovir deve ser considerada como uma medida alternativa a ser estudada nessas situações, especialmente quando não se dispuser de IGHAVZ e/ou da vacina contra varicela. O inconveniente maior dessa conduta é a possível seleção de cepas de vírus varicela-zoster resistentes ao aciclovir;

- vacina contra varicela. A vacinação nas primeiras 72 horas após a exposição no domicílio ou hospital é capaz de impedir a doença<sup>44,45,5</sup>. Essa é uma medida alternativa que pode ser considerada.

O risco de transmissão do vírus vacinal é muito baixo e ocorre geralmente após o seu uso em imunocomprometidos. A doença pelo vírus vacinal, quando ocorre, é em geral benigna. Tendo em vista esses fatos, as dificuldades e alto custo das outras medidas profiláticas propostas, bem como outras evidências disponíveis<sup>46</sup>, e a experiência já existente de alguns grupos em nosso meio, a Comissão Assessora em Imunizações do Ministério da Saúde recomendou que a vacina de varicela seja aplicada na internação de pacientes imunocompetentes, suscetíveis, não expostos, quando houver casos ativos de varicela na enfermaria. Também recomendou a vacinação das pessoas suscetíveis que estejam em contato com imunocomprometidos nas enfermarias ou domicílios.

Além disso, os Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) estão autorizados a vacinar os imunocomprometidos dentro das indicações clássicas da literatura: leucemia linfocítica aguda e tumores sólidos em remissão há pelo menos 1 ano, desde que com  $1.200$  linfócitos/mm<sup>3</sup>, sem radioterapia; caso estejam em quimioterapia de manutenção, suspendê-la durante 7 dias antes e 7 dias depois da vacinação.

Os CRIEs também podem vacinar 3 semanas ou mais antes do transplante de órgão sólido e, em protocolo de pesquisa, antes da quimioterapia.

Espera-se que, com a adoção dessas últimas medidas, seja possível evitar a maioria dos casos de varicela nosocomial, com mínimo risco e transtorno para os pacientes e profissionais de saúde.

**Referências bibliográficas**

- Ogilvie MM. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox: a review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the study of infection. *J Infect* 1998; 36 Suppl. 1:31-8.
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yasaki T. Live vaccine used to prevent spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2:1288-90.
- Gershon AA, LaRussa PS. Varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:248-9.
- Asano Y, Nagai T, Miyata T, Yazaki T, Ito S, Yamanishi K, et al. Long-term protective immunity of recipients of OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 1985; 75:667-71.
- Arbeter AM, Starr SE, Plotkin AS. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78:748-56.
- Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *J Pediatr* 1987; 110:154-7.
- Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, Steinberg S, Silverstein S. Varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis* 1992; 166 Suppl. 1:S63-8.
- Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumer ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997; 100:761-6.
- Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl. 3:S310-3.
- Zerboni L, Nader S, Aoki K, Arvin AM. Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis* 1998; 177:1701-4.
- Meurice F, De Bouver JL, Vandervoerde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl. 3:S324-9.
- 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, Meurice F, Gershon A. Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. *J Infect Dis* 1997; 176:1072-5.
- Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997; 131:151-4.
- Plotkin AS. Varicella vaccine: a point of decision. *Pediatrics* 1986; 78:705-7.
- Lyznicki JM, Bezman RJ, Genel M. Report of the Council on Scientific Affairs, American Medical Association: immunization of healthcare workers with varicella vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:348-53.
- Levin MJ, Hayward AR. The varicella vaccine: prevention of herpes zoster. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:657-75.
- Takahashi M, Gershon AA. Varicella vaccine. In: Plotkin AS & Mortimer A. *Vaccines*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994. p. 387-417.
- Arbeter AM, Granowetter L, Starr SE, Lange B, Wimmer R, Plotkin AS. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990; 85:338-44.
- 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 Suppl. 3:S320-3.
- Carvalho ES. Varicella. In: Farhat CK. *Fundamentos e prática das imunizações em clínica médica e pediatria*. 3a. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1989. p.369-73.
- Ecevit Z, Buyukpamukcu M, Kanra G, Sevindir B, Ueda S. Oka strain live varicella vaccine in children with cancer. *Pediatr Inf Dis J* 1996; 15:169-70.
- Quien RM, Kaiser BA, Deforest A, Polinsky MS, Fisher M, Baluarte HJ. Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1997; 131:688-90.
- Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:381-3.
- Redman R, Nader S, Zerboni L, Liu C, Wong RM, Brown BW, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1997; 176:578-85.
- Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, Steinberg S, Lo SH, Hodes D, et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176:1496-500.
- Derryck A, LaRussa P, Steinberg S, Capasso M, Pitt J, Gershon AA. Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:931-3.
- American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Peter G, ed. 1997 Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 24ª ed. Elk Grove Village, IL: The Academy, 1997. p.573-85.
- Varis T, Vesikari T. Efficacy of a high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl. 3:S330-4.
- Fanget B, Francon A. A varicella vaccine stable at 5 degrees C. *Dev Biol Stand* 1996; 87:167-71.
- Lu MY, Huang LM, Lee CY, Lee PI, Chiu HH, Tsai HY. Evaluation of a live attenuated varicella vaccine in 15- to 18-month-old healthy children. *Acta Paediatr Sin* 1998; 39:38-42.
- Isaacs D, Menser M. Modern vaccines: measles, mumps, rubella and varicella. *Lancet* 1990; 335:1384-7.
- Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, Andre FE. 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; 80:1051-7.
- White CJ, Stinson D, Staehle B, Cho I, Matthews H, Ngai A, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. Measles, Mumps, Rubella, Varicella Vaccine Study Group. *Clin Infect Dis* 1997; 24:925-31.
- Clemens R. Comunicação pessoal, 1999.
- Newman RD, Taylor JÁ. Reaction of pediatricians to the recommendation for universal varicella vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:792-6.

37. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; 56:388-97.
38. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:54-80.
39. Leão MTC, Grinbaum RS. Técnicas de isolamento e precauções. In: Rodrigues EAC, Mendonça JS, Amarante JMB, Alves Filho MB, Grinbaud RG, ed. *Infecções hospitalares: prevenção e controle*. São Paulo: Sarvier; 1997.p. 373-84.
40. Lopes DRS. Isolamento e precauções. In: Couto RC, Pedrosa TMG, Nogueira JM. *Infecção hospitalar: epidemiologia e controle*. Rio de Janeiro: Medsi,1997. p. 393-403.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(RR-11):1-36.
42. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92:219-22.
43. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993; 69:639-43.
44. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59:3-7.
45. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Ito S, Isomura S. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. *Pediatrics* 1977; 59:8-12.
46. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:361-81.

Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo S. Carvalho

Rua Eng. Teixeira Soares, 296

CEP 05505-030 - São Paulo - SP

Fones: 11 571.2944 / 576.4325 - Fax: 11 575.6928

E-mail: [escarvalho.dped@epm.br](mailto:escarvalho.dped@epm.br)