

Filipe Daniel Salazar de Sousa Ribeiro

Varicela: Vacinação e Epidemiologia

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 15 de Julho de 2013

Filipe Daniel Salazar de Sousa Ribeiro

Varicela: Vacinação e Epidemiologia

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 15 de Julho de 2013

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aos meus pais por tudo, pelo sacrifício imenso que fizeram para me dar esta
oportunidade que tanto tentei honrar.

Aos meus amigos e à minha família por me apoiarem e por acreditarem em mim.

Ao colégio O CARROCEL MÁGICO pela colaboração no estudo levado a cabo nesta monografia.

À professora Fátima Cerqueira por todo o apoio e orientação ao longo deste trabalho.

Resumo

A varicela é uma doença contagiosa de origem viral que afeta, sobretudo, crianças. Causada pelo vírus Varicella-zoster, esta doença inicia-se no trato respiratório e dissemina-se depois pelo organismo atingindo a pele. Como outros herpesvírus o VZV tem capacidade de permanecer latente nos gânglios nervosos e pode reativar originando uma doença conhecida por zona. A infecção por VZV é passível de ser prevenida por vacinação, no entanto, a vacina contra VZV não confere total imunidade contra o vírus, no entanto pode ajudar a diminuir as consequências mais graves associadas ao desenvolvimento da doença.

Abstract

Chickenpox is a contagious viral disease that affects mainly children but can also affect adults. Caused by the varicella-zoster virus, the disease starts at the respiratory tract and spreads through the body, reaching the skin. Like other herpesvirus VZV is capable of latency in nerve ganglia and can reactivate causing a condition known as zoster. The infection may be prevented by vaccination, however, the vaccine does not provide complete VZV immunity, but they can help prevent more serious consequences associated with the development of the disease.

ÍNDICE

I.	Introdução	1
II.	Contextualização e Fundamentação do tema	3
III.	Desenvolvimento	
	1. Virologia	5
	2. Patogenia	6
	3. Epidemiologia da doença	9
	4. Complicações que podem surgir [pós]varicela	12
	5. Varicela congénita e perinatal	13
	6. Zona – reativações do vírus da varicela	16
	7. Vacinação contra HHV3: “sim ou não?”	20
	8. Vantagens e desvantagens da vacinação	29
	9. Tratamento da Varicela	30
IV.	Prevalência da Varicela e da Vacinação contra VZV na região do grande Porto	
	Materiais e Métodos	33
	Resultados	34
	Discussão e Conclusões	38
V.	Referências Bibliográficas	41
VI.	Anexos	

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.1.	Vesículas características da varicela à superfície da pele	1
Fig.2.	Estrutura do vírus Varicella-zoster	5
Fig.3.	Esquema da disseminação do VZV pelo organismo da criança	6
Fig.4.	Mecanismo de contágio do VZV e desenvolvimento da doença após infecção primária do trato respiratório e consecutiva disseminação para o sistema reticuloendotelial e para as mucosas	7
Fig.5.	Esquema temporal do desenvolvimento da doença após infecção primária do trato respiratório por VV e disseminação	7
Fig.6	Esquema de transmissão do VZV entre as células da epiderme	9
Fig.7.	Algoritmo para o Diagnóstico e Tratamento da varicela na gravidez	14
Fig.8.	Recém-nascido infetado com VZV	14
Fig.9.	Esquema do desenvolvimento da zona, como reativação do VZV, e principais zonas afetadas	17
Fig.10.	Mulher com zona	17
Fig.11.	Principais complicações associadas ao herpes-zóster	18
Fig.12.	Esquema do Plano de Vacinação Nacional Português aprovado em 2012, publicado no despacho n.º 17067/2011, no Diário da República de 21 de Dezembro de 2011	25

Fig.13.	Princípio de ação do Aciclovir na replicação dos herpes vírus	30
Fig.14.	Representação gráfica da distribuição de inquiridos por sexo	34
Fig.15.	Representação gráfica da distribuição de inquiridos por idades (à esquerda a representação quantitativa e à direita a representação percentual)	34
Fig.16.	Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças vacinadas e não vacinadas contra VZV	35
Fig.17.	Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças que desenvolveram varicela	35
Fig.18.	Gráficos ilustrativos da percentagem de crianças vacinadas e não vacinadas que desenvolveram varicela	36
Fig.19.	Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças que desenvolveram complicações aquando da infeção por varicela	36
Fig.20.	Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças que realizaram algum tipo de tratamento	37

I. INTRODUÇÃO

A varicela é uma virose característica da infância e altamente contagiosa, sendo facilmente transmissível por aerossóis produzidos na tosse e nos espirros ou por contato pele-pele entre o paciente e a pessoa suscetível.



Fig.1. Vesículas características da varicela à superfície da pele.

A varicela é caracterizada pelo desenvolvimento de afeções cutâneas características – manchas avermelhadas de pequenas dimensões, que se vão transformando progressivamente em vesículas cheias de líquido que acabam por romper, provocando pequenas lesões à superfície da pele que vão secando, formando crostas – ver **Fig.1**. Estas bolhas, características da varicela, aparecem sobretudo no tronco, mas

há também possibilidade de aparecerem no rosto e no couro cabeludo ou de se espalharem por todo o corpo (Watson, 2002).

A doença tem um período de incubação de cerca de 2 a 3 semanas após infeção e o indivíduo é contagioso para os indivíduos suscetíveis desde um dia antes até sete dias após o aparecimento das erupções cutâneas.

O agente etiológico desta infeção é o vírus varicela-zóster (VZV), um herpes-vírus humano (HHV3 – *Human Herpes Virus 3*). Este vírus pertence à família *Herpesviridae*. Como outros herpesvírus, o VZV tem a capacidade de quiescência, permanecendo latente nos gânglios nervosos durante anos, sendo, por isso, também responsável por uma outra afeção, a zona (zóster). A zona é devida a uma reativação do vírus da varicela, que surge numa zona localizada do corpo e não de forma generalizada como a varicela. Mas podem também surgir complicações mais graves, associadas a sobre-infeções bacterianas (como celulite, pneumonia, fascite necrosante, choque tóxico, ...) e ao próprio VZV (cerebelite, encefalite, pneumonia) (S.I.P./S.P.P. - Sociedade de Infeciologia Pediátrica / Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2009).

Por ser uma doença muito prevalente e por todos os riscos a ela associados, bem como por o grande absentismo que causa nas pessoas responsáveis pelos pacientes infetados (normalmente, os pais), é quase imediato o surgimento da questão “Vacinar, ou não?”.

De acordo com a S.I.P./S.P.P. (2009) a vacina da varicela, disponível nos EUA desde 1995, onde é recomendada uma vacinação universal, encontra-se atualmente

recomendada para vacinação universal também em países europeus como a Alemanha, a Espanha, a Itália, a Holanda e a Suíça. No entanto, em Portugal foi introduzida no mercado apenas em 2004 e não está integrada no Plano Nacional de Vacinação, estando disponíveis nas farmácias sob prescrição médica.

Mas até que ponto será isto viável? Deveriam todas as crianças ser vacinadas contra VZV? A imunidade adquirida após infeção sobrepõe-se grandemente à imunidade conferida pela vacinação? Serão as vantagens e benefícios da vacinação suficientes para esquecer possíveis riscos associados a esta prática? O que acontece com a seleção de serótipos menos prevalentes, haverá uma alteração epidemiológica da doença? O título de anticorpos adquiridos pela vacinação decairá mais rapidamente do que em situações de infeção?

Vários estudos foram já levados a cabo por investigadores de todo o mundo, com vista a tentar responder a algumas destas perguntas, tentando prever as implicações da vacinação.

II. CONTEXTUALIZAÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DO TEMA

A varicela é uma doença contagiosa que afeta a pele e afeta, sobretudo, crianças dos 2 aos 7 anos de idade (Prescott et al., 2002).

Em Portugal, a Rede Médicos-Sentinela tem algumas situações sob vigilância ao longo do tempo, sendo a varicela uma delas. Esta virose esteve em estudo de 1992 a 1994, no ano 2000 e, mais recentemente, de 2002 a 2009. No entanto, a epidemiologia desta doença é um tema pouco estudado a nível nacional.

Associada a uma acentuada falta de investigação no âmbito da epidemiologia da doença, existe um forte desconhecimento do mesmo por parte da população e alguns mitos no que concerne à prevenção da mesma pela vacinação. Surge também a problemática de vacinar ou não vacinar, em parte sustentada pelo facto de a vacina não estar incluída no Plano Nacional de Vacinação e não haver, ao contrário de outros países uma estratégia nacional de vacinação massiva.

Ao público chegam ainda notícias como “Vacina contra a varicela pode tornar-se obrigatória” (*In: Público, Setembro de 2004*), “Vacina contra varicela já existe no mercado” (*In: Jornal de Notícias, Outubro de 2004*) ou “Virose sempre afetaram quase todas as crianças mas nunca preocuparam tanto os pais” (*In: Jornal de Notícias, Fevereiro de 2010*). Ouve-se ainda que “Pediatras alertam para importância da vacinação contra doenças consideradas eliminadas” (*In: Expresso, Abril de 2009*) e que “Há cada vez mais pais a dizer não às vacinas como forma de prevenir doenças” (*In: Público, Julho de 2011*).

Perante estas notícias, que surgem regularmente nos meios de comunicação social, associadas a uma série de mitos sobre a vacinação, o esclarecimento sobre as vantagens e desvantagens da mesma ficam cada vez mais aquém. As notícias que os meios de comunicação social fazem chegar ao público são, cada vez mais, uma importante influência na perceção de risco que a sociedade tem. Hackett (2008) afirma mesmo que é cada vez mais importante que os profissionais de saúde esclareçam a população de forma clara e consistente para que a confiança dos utentes nestes não diminua.

Mas se, por um lado, há quem defenda que a vacinação é a opção a tomar, para tentar erradicar uma doença cada vez mais prevalente como na maioria dos casos de vacinas desenvolvidas para infecções virais (Watson, 2002), por outro lado, Barnish (2009), um especialista em doenças infecciosas, publicou um artigo na revista WOMEN WELLNESS onde refere as preocupações de alguns cientistas que defendem a possibilidade de casos mais graves de varicela em adultos suscetíveis por redução da exposição natural ao VVZ, com a vacinação. A maioria dos pais a quem os pediatras e médicos de família recomendam a vacina contra a varicela concorda com a vacinação (Watson, 2002), mas há, entre os utentes, quem não aprove esta medida – ou porque têm medo das consequências da vacinação ou, simplesmente, porque, perante a realidade atual, a não inclusão da vacina no PNV obriga os utentes a adquirir a própria vacina, o que se traduz na economia dos utentes.

Depois existem ainda investigadores que realçam o fato da imunidade induzida pela vacina diminuir ao longo do tempo, uma condição que, segundo Chaves e seus colaboradores (2007), pode resultar num aumento da suscetibilidade em idades mais tardias, quando o risco de complicações graves pode ser maior do que durante a infância.

III. DESENVOLVIMENTO

1. Virologia

O agente causal é o vírus da varicela-zóster, um membro da família *Herpesviridae* subfamília *alphaherpesviridae*, e é um vírus de DNA de cadeia dupla (**Fig.2**) (Wolff, 1999).

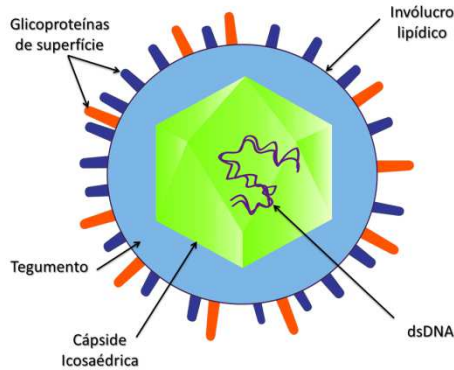


Fig.2. Estrutura do vírus varicella-zoster. (adaptado de Quinlivan e Breuer, 2005)

De acordo com Quinlivan e Breuer (2005) possui um invólucro lipídico em bicamada e uma cápside com 162 monómeros, que formam um isocaedro de 80-120nm. Este vírus possui também um tegumento proteico amorfo, que faz a ponte entre o envelope lipídico e a nucleocápside (Quinlivan e Breuer, 2005).

O vírus produz nove glicoproteínas que desempenham um papel fundamental na interação com os receptores celulares específicos à superfície do epitélio respiratório e das mucosas: gE, gI, gC, gH, gL, gB, gK, gM e gN, sendo a gE a glicoproteína predominante no VZV. Esta última tem função de ligação aos receptores celulares e disseminação célula-a-célula, estando muitas vezes complexada com a gI, assim como a glicoproteína gC está também envolvida no contato com a célula-alvo, enquanto gH, gL e gB têm funções essenciais na etapa de fusão celular. (Grose et al, 2011).

Reichelt e os seus colaboradores (2009) defendem que, tal como acontece com outros herpesvírus, as partículas de VZV entram nas células por fusão do invólucro viral com a membrana plasmática ou por endocitose, seguindo-se o transporte da cápside viral e das proteínas do tegumento para o núcleo da célula.

Dá-se, depois, a transcrição dos genes do VZV através de uma cascata que resulta na síntese de proteínas virais precoces e tardias (Reichelt et al., 2009). No entanto estes investigadores defendem que ainda existe pouca informação quanto à sequência de eventos que decorrem durante o ciclo de replicação do VZV.

2. Patogenia

Sendo facilmente transmissível por aerossóis, produzidos na tosse e nos espirros, inicialmente, o vírus Varicela-zóster (VZV) infeta as vias respiratórias superiores aquando da inalação de gotículas, contendo o vírus, pelo paciente suscetível.

Uma vez presente no trato respiratório, o vírus alcança o sistema linfático através do qual se difunde para o resto do corpo – fígado, baço e sistema reticulo-endotelial (Murray et al., 1998) – ver **Fig.3**.

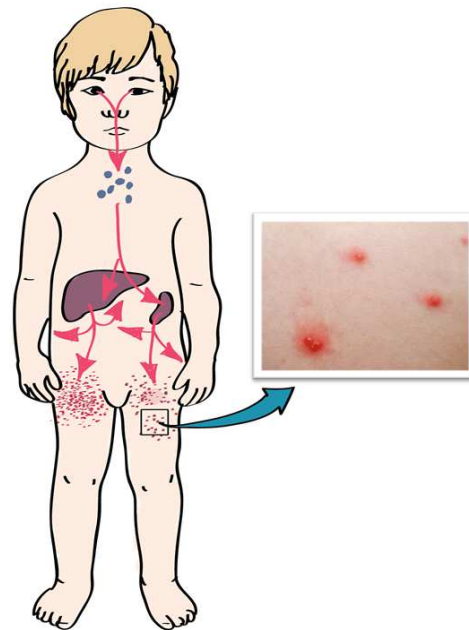


Fig.3. Esquema da disseminação do VZV pelo organismo da criança. (adaptado de Prescott et al., 2002).

O seu reconhecimento pelo sistema imunitário humano resulta numa imunidade humoral e celular. Esta resposta imune desencadeia um processo inflamatório que se traduz em febre, inflamação da garganta, dores de cabeça e mal-estar (Murray et al., 1998).

Depois de um período de incubação de 10 a 23 dias (Mims et al., 2004), o vírus atinge as mucosas e a pele e aparecem pequenas vesículas sobre a cara e a parte superior do tronco, que se convertem em pústulas e rompem, formando crostas – rash cutâneo vesiculopustular (Murray et al., 1998).

O processo descrito encontra-se representado na **Fig.4**.

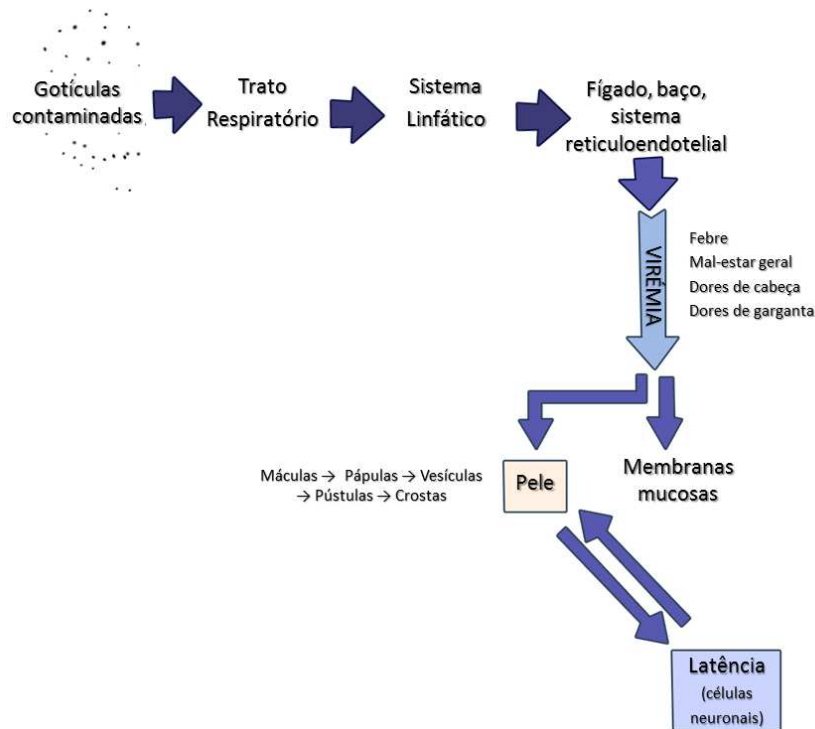


Fig.4. Mecanismo de contágio por VZV e desenvolvimento da doença após infecção primária do trato respiratório e consecutiva disseminação para o sistema reticuloendotelial e para as mucosas. (adaptado de Murray et al., 1998)

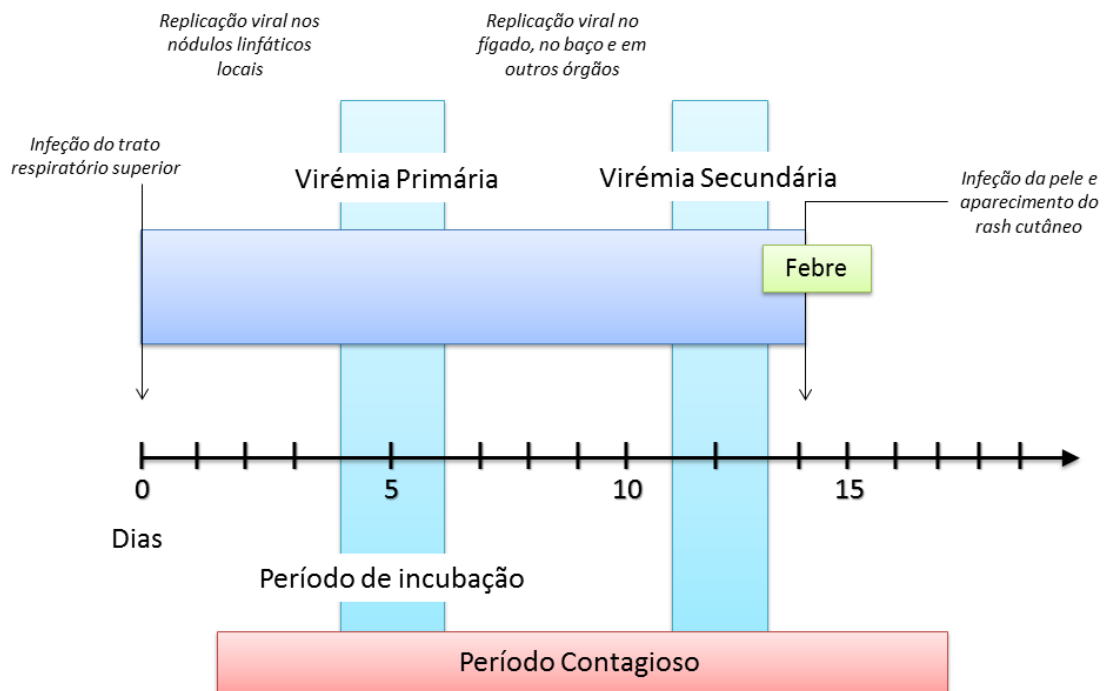


Fig.5. Esquema temporal do desenvolvimento da doença após infecção primária do trato respiratório por VZV e disseminação (adaptado de Murray et al., 1998).

A febre e o exantema duram cerca de 5 a 10 dias e a cicatrização das vesículas dá-se em cerca de 10 dias também, mas, durante este período, é frequente um intenso prurido.

De acordo com o *Commité on Infectious Diseases* (CID, 2012), quando a infeção tem origem na estirpe selvagem do vírus Varicela-Zóster, a maioria das crianças desenvolvem 250-500 lesões na superfície da pele e as lesões podem também desenvolver-se na boca, na conjuntiva e noutras mucosas, sendo que as lesões têm aspeto de bolha. Podem no entanto surgir lesões com aspeto hemorrágico, embora sejam mais raras. Verificam-se também elevações nos níveis de transaminases hepáticas, durante a fase aguda da doença (CID, 2012).

Para além das lesões cutâneas, febre e mal-estar geral, os doentes podem desenvolver outras complicações associadas à infeção por VZV ou por consequência da mesma. Entre as principais complicações associadas à varicela podemos enunciar infeções bacterianas da pele, pneumonia, sépsis, otites/sinusite (Marcitelli e Bricks, 2005) e infeções de vários órgãos, nomeadamente, glomerulonefrites, encefalites e cerebelites e problemas hematológicos, como púrpura trombocitopénica e varicela hemorrágica (Anjos et al., 2009).

Para além dos sintomas e das consequências associadas à varicela, o VZV pode também originar herpes zóster ou zona. Isto acontece por reativação do vírus que permanece latente no organismo humano após a infeção primária, uma vez que, como todos os herpes vírus, o VZV tem a capacidade de permanecer latente nos gânglios nervosos das raízes dorsais (Prescott et al., 2002).

Durante a latência ganglionar, a expressão génica do VZV é altamente restrita, não sendo apresentados antígenos virais na superfície de neurónios infetadas de forma latente, protegendo assim as células infetadas de forma latente de deteção imunológica. No entanto, com a supressão total ou parcial do sistema imune, em particular, da resposta imune mediada por células, o vírus manifesta-se, sob a forma de infeção ativa – herpes zóster ou zona (Gershon et al., 2010).

3. Epidemiologia da doença

A varicela é uma doença infecciosa epidémica, pois verifica-se, geralmente, um aumento a curto prazo da frequência da doença numa determinada população (Prescott et al., 2002).

É uma epidemia sazonal, pois os surtos ocorrem, geralmente, no outono, coincidindo com a chegada de novas populações de crianças suscetíveis às aulas, bastando o contato com uma criança infetada, para iniciar a epidemia. Para além disso, é, de acordo com Prescott e colaboradores (2002), uma “epidemia propagada” que se caracteriza por um

“aumento relativamente lento e prolongado, seguido de uma diminuição gradual do número de indivíduos infetados. Este tipo de epidemia é geralmente o resultado da introdução de um único indivíduo infetado numa população suscetível. A infeção inicial propaga-se a outros de forma gradual até que muitos indivíduos estejam infetados no seio da população.”

De acordo com Gershon e os seus colaboradores (2010) há dois mecanismos de transmissão de VZV: a transmissão entre um hospedeiro infetado e um hospedeiro suscetível onde as partículas virais existentes à superfície da pele podem ser transmitidas de um hospedeiro para outro (transmissão na epiderme superficial) e a transmissão entre as células infetadas e as células suscetíveis do próprio indivíduo (transmissão na epiderme basal), onde o vírus se propaga célula a célula, através dos canais de comunicação celular – ver **Fig.6**.

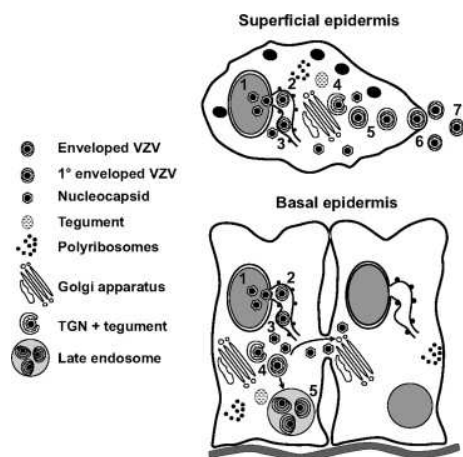


Fig.6. Esquema da transmissão do VZV entre as células da epiderme. (Gershon et al., 2010).

A transmissão do vírus dá-se por contato direto ou pela inalação de gotículas ou secreções respiratórias infetadas, sendo que, tal como descrito anteriormente, o vírus inicialmente entra num hospedeiro suscetível através do trato respiratório superior ou a conjuntiva. Entrando em contato com o vírus, o hospedeiro infetado é contagioso desde 1 a 2 dias antes do início da erupção cutânea, até que todas as lesões da pele cicatrizem (CID, 2007).

A varicela atinge praticamente todas as crianças que não têm anticorpos contra VZV, ou seja, que nunca tenham tido contato com nenhuma estirpe do vírus Varicela-Zóster. O pico de incidência é na faixa etária do 1 ano aos 7 anos, mas pode surgir também noutras idades.

No geral, não há distinções por idade, raça ou sexo no que respeita à infeção por VZV, podendo este afetar igualmente raparigas e rapazes, independentemente da raça ou das origens étnicas dos mesmos, pois esta doença surge em todo o mundo. No entanto, há estudos que contrapõem isso. Um estudo realizado pela Sociedade Britânica de Infeciologia, que tinha como objetivo investigar a contribuição da etnia e da localização geográfica ao vírus varicela-zoster (VZV) no estado serológico e nas concentrações de anticorpos dos pacientes que tiveram contato com o vírus, revelou que “a localização geográfica durante a infância é a maior influência na idade de infeção primária com VZV, enquanto o nível de anticorpos é dependente da etnia” do paciente (Ayres et al, 2010).

De acordo com a Rede Médicos Sentinela do Departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional Ricardo Jorge (2006), a taxa de incidência estimada para Portugal em 2005, foi de 2,37%.

No ano de 2006, foram notificados 367 casos de varicela, tendo-se estimado uma taxa de incidência de 2,84%, cerca de metade dos casos registados em 2007, ou seja, 722 casos de varicela registados, correspondentes a uma taxa de incidência estimada de 6,497% (Rede Médicos Sentinela, 2008).

Já durante o ano de 2008, foram notificados 251 casos, o que, considerando o total da população inscrita, permitiu que a Rede Médicos Sentinela (2009) estimasse uma taxa de incidência de cerca de 3,98%.

Um estudo de revisão realizado na Europa permitiu a recolha de dados epidemiológicos desta doença em vários países europeus. Segundo este estudo, na França, Boelle e Hanslik (2002) determinaram uma incidência média de 12,55% (*cit. in.* Bonanni et al, 2009). Na Alemanha, estimam-se cerca de 750000 (Rasch, 2004, *cit. in.* Bonanni et al, 2009) a 760000 casos de varicela por ano (Wagenpfeil et al, 2004, *cit. in.* Bonanni et al, 2009).

Já na Holanda, Melker e os seus colaboradores (2006) relataram uma taxa de incidência média de 254 casos por cada 100000 habitantes em 2006, enquanto Boot e a sua equipa determinaram, em 2008, uma média de 300 casos por cada 100000 habitantes (Melker et al.,2006; Boot et al.,2008, *cit. in.* Bonanni et al, 2009).

Em Itália, determinaram-se cerca de 5345 casos por cada 100000 crianças com idade inferior a 15 anos (Ciofi Degli Atti et al., 2002, *cit. in.* Bonanni et al, 2009).

Na Polónia, o Instituto Nacional de Higiene e Inspeção Sanitária registou, em 2006, 371 casos por cada 100000 habitantes (*cit. in.* Bonanni et al, 2009).

Pérez-Farinos e a sua equipa (2007) descrevem na vizinha Espanha, 742.5 a 1239.6 por cada 100000 pessoas (*cit. in.* Bonanni et al, 2009).

Já na Suíça estimam-se cerca de 77084 casos por ano (Bonhoeffer et al., 2005, *cit. in.* Bonanni et al, 2009), enquanto no Reio Unido se estimam 1291 por cada 100000 habitantes (Brisson et al., 2003, *cit. in.* Bonanni et al, 2009).

4. Complicações que podem surgir [pós]varicela

O quadro clínico da varicela compreende o desenvolvimento de lesões cutâneas, febre e mal-estar. No entanto, podem surgir outras complicações associadas a esta doença ou por consequência da mesma.

Por vezes, os doentes com varicela podem desenvolver quadros de febre alta associados à erupção cutânea em diferentes estágios de evolução, mas que são de pouca relevância quando em comparação com o intenso prurido que se faz sentir. O intenso prurido faz com que o indivíduo coce as vesículas podendo provocar escoriações que permitem a entrada de microorganismos. A entrada de microorganismos patogénicos ou da flora comensal da pele através das lesões que se produziram pode desencadear infeções secundárias, nomeadamente infeções bacterianas da pele por *Streptococcus* do grupo A (*S. pyogenes*) e *Staphylococcus aureus*, ou mesmo levar a complicações ao nível dos órgãos internos, decorrentes da infeção, tais como encefalites, meningites e cerebelites, pneumonia, fascite necrosante, artrite piogénica e osteomielites, celulitis orbital, entre outros (Ziebold et al., 2001).

As superinfeções bacterianas das lesões cutâneas e as pneumonias de origem bacteriana estão entre as complicações mais frequentes em hospedeiros imunocompetentes, de acordo com o CID (2007).

Podem ser também doentes de risco de desenvolver varicela grave os adolescentes e adultos que nunca tenham tido varicela e todos os pacientes que fizerem corticoterapia em doses elevadas durante o período de incubação da doença e doentes com cancro, especialmente, em casos de leucemia, uma vez que uma imunidade comprometida dificulta a resposta imunitária do indivíduo ao vírus.

5. Varicela congénita e perinatal

Além do vírus poder provocar infeções graves em mulheres adultas (como pneumonias, por exemplo), as mulheres em idade fértil e as grávidas constituem um grupo de risco. As mulheres que desenvolvem varicela durante a gestação podem sofrer aborto espontâneo, morte do feto e gerar bebês com anomalias congénitas (Duff, 2010).

Chapman (1998) publicou um estudo onde referia que a infeção materna por VZV, particularmente na primeira metade da gravidez, originava varicela no embrião, com uma incidência de 1% a 2%. Nesse estudo, citava ainda Laforet e Lynch (1947) como autores do primeiro relatório sobre um recém-nascido com defeitos congénitos devidos à varicela materna, durante a gravidez. Estes investigadores tinham registado anomalias específicas como baixo peso à nascença, cicatrizes cutâneas, hipoplasias dos membros, atrofia muscular, malformações dos dedos, atrasos psicomotores e microcefalia e alterações oculares associadas à natureza neurotrópica do vírus. Estas anomalias designavam a síndrome da varicela congénita (Chapman, 1998).

De acordo com Duff (2010), a melhor forma de diagnóstico de anomalias no feto é a ecografia para deteção de restrição do crescimento intra-uterino, microcefalia, ventriculomegalia, cicatrizes e deformidades dos membros, entre outros.

Mulheres em idade fértil devem ser questionadas sobre a sua história clínica, nomeadamente quanto à imunidade à varicela, principalmente, se estiverem a pensar engravidar (Chapman, 1998). O mesmo se deve fazer com as mulheres grávidas aquando da sua primeira consulta pré-natal, uma vez que a infeção de mulheres grávidas com VZV pode levar à transmissão do vírus para o feto, sendo que a infeção intra-uterina por este vírus pode provocar uma síndrome da varicela congénita (CID, 2007).

Nos casos em que uma mulher grávida suscetível é exposta à varicela, é indicado um tratamento profilático com imunoglobulinas VZIG (do inglês *varicela zoster immune globulin*) ou aciclovir (Duff, 2010) – ver **Fig.7**.

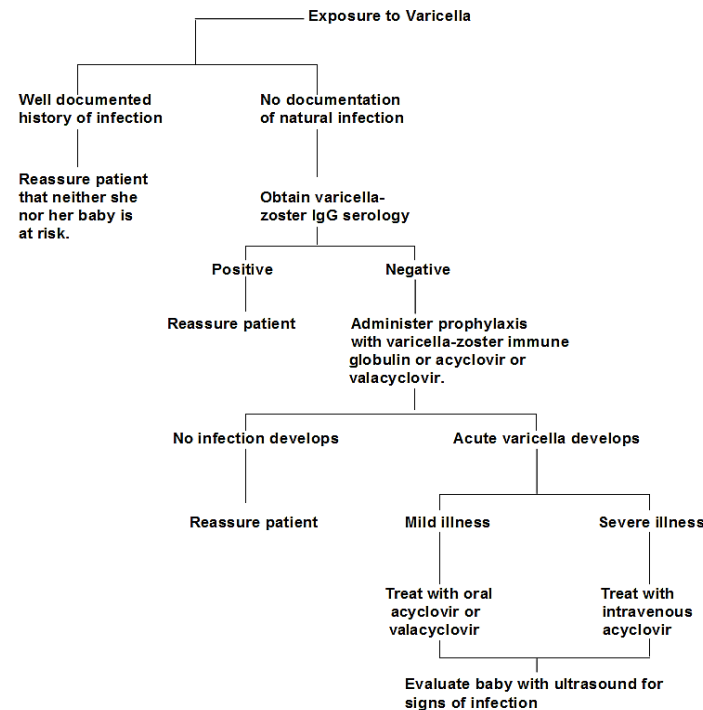


Fig.7. Algoritmo para o Diagnóstico e Tratamento da varicela na gravidez (Duff, 2010).

A infecção intra-uterina por VZV pode ocorrer independentemente da gravidade da varicela materna, sendo a infecção congênita resultante da disseminação do vírus pelo sangue através da placenta (Chapman, 1998).

Pode-se também referir o risco de desenvolvimento de quadros de varicela grave em recém-nascidos, durante o primeiro mês de vida (especialmente se a mãe for seronegativa para VZV) e em bebês prematuros (quando o parto se dá antes das 28



Fig.8. Recém-nascido infectado com VZV (disponível em https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSM8k3VKvPDmO4FOx0gAKVCxf7Tw8ixrWS1o3eLcrMOJ907ctG_uw – acessado em 12-04-2013).

semanas de gestação) porque a transmissão dos anticorpos maternos através da placenta só se dá após este período. Quando a mãe é infectada, pela primeira vez, alguns dias antes ou após o parto, o bebê (latente) corre também risco de infecção através do leite materno (Mims et al., 2004).

De acordo com Chapman (1998), a varicela do recém-nascido é uma doença que pode ocorrer quando o parto se dá após cinco dias do

início da doença materna ou quando se verifica exposição pós-parto do recém-nascido ao VZV.

A gravidade da doença neonatal é dependente do tempo de doença materna e o curso clínico da varicela do recém-nascido pode ser muito variável na progressão e gravidade. Geralmente desenvolve-se 5 a 10 dias após o parto e algumas crianças têm lesões da pele sem sinais sistêmicos de doença, enquanto outras têm uma doença aguda acompanhada por uma erupção cutânea extensa e envolvimento visceral (Chapman, 1998). Este investigador menciona também que a taxa de mortalidade associada a varicela do recém-nascido pode ser de 20% a 30% e que as complicações mais comuns são pneumonia, encefalite e hepatite.

Quanto aos efeitos da vacina sobre o feto, são ainda desconhecidos, mas sugere-se que as mulheres não grávidas vacinadas devem evitar engravidar por pelo menos um mês após a injeção, apesar de a virulência do vírus atenuado usado na vacina ser menor do que a do vírus selvagem. (Chapman, 1998).

6. Zona – reativações do vírus da varicela

Quando os indivíduos debelam a infecção primária pelo vírus da varicela, adquirem imunidade à doença, não a desenvolvendo aquando de posteriores contatos com o vírus. No entanto, o vírus não é eliminado do organismo, aquando da resolução da infecção, sendo que o DNA viral permanece no interior dos núcleos, estabelecendo latência nos gânglios nervosos.

Todos os vírus de herpes têm a capacidade de estabelecer latência, proporcionando, assim, um reservatório de infecção para novas gerações de indivíduos susceptíveis e existem duas hipóteses que explicam o acesso do VZV aos gânglios da raiz dorsal e gânglios da raiz craniana onde estabelece latência (Gershon et al., 2010).

Segundo Gershon e colaboradores (2010) a primeira teoria, suportada pela observação de que o HZ reflete a distribuição relativa das lesões cutâneas de varicela, diz que o VZV produzido nas células da epiderme infeta as projeções intraepidérmicas dos neurónios sensoriais para alcançar os corpos celulares onde a latência é estabelecida. Os mesmos investigadores relatam, no entanto, outra hipótese, baseada na ação anti-apoptótica do gene ORF63, onde o VZV é transportado para os gânglios no interior de células T infetadas durante a infecção por varicela e as células T infetadas se fundem com os neurónios e infetam os corpos celulares neuronais iniciando-se a proliferação do vírus dentro dos neurónios. A morte celular é impedida, a proliferação cessa e estabelece-se a latência do vírus. Tal como acontece com outros herpesvírus, este DNA viral mantém-se nas células infetadas mas não se detetam viriões, pois não se encontra em replicação.

A expressão génica do VZV é altamente restrita durante a latência ganglionar, não sendo apresentados antigénios virais na superfície de neurónios infetados de forma latente, protegendo assim as células infetadas de forma latente de deteção imunológica (Gershon et al., 2010).

No entanto, com a depressão total ou parcial do sistema imune, em particular, da resposta imune mediada por células, manifesta-se a zona, pelo desenvolvimento do vírus sob a forma de infecção ativa. Isto é, quando a pessoa infetada sofre algum tipo de imunossupressão, como consequência da idade, de determinadas doenças ou tratamentos ou de stress psicológico ou fisiológico, o vírus pode reativar-se. O vírus

reativado migra ao longo dos nervos sensitivos, produzindo-se vesículas dolorosas, que afetam os nervos sensitivos quando inicia a sua replicação – **Fig.9**. Esta síndrome denomina-se nevralgia pós-herpética (Murray et al., 1998).

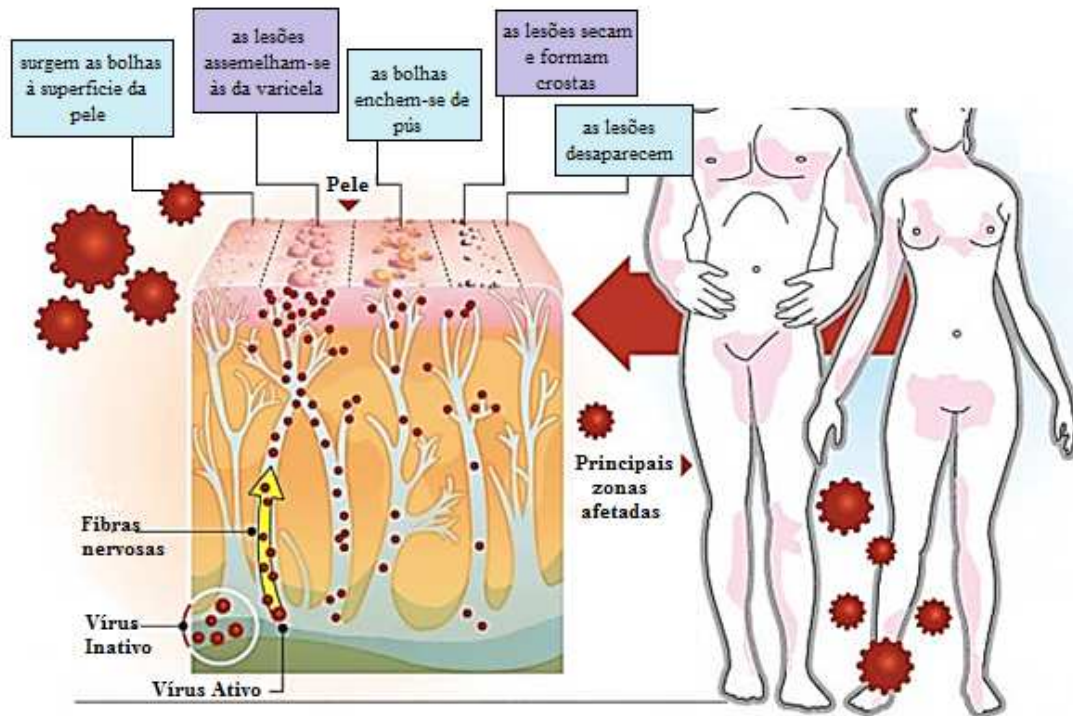


Fig.9. Esquema do desenvolvimento da zona, como reativação do VZV, e principais zonas afetadas (adaptado de http://photos.end.com.ni/2012/01/639x360_1327286566_NACIONALES%20HERPES%20ZORTER%20190112.jpg, acedido em 21-05-2013).

O diagnóstico de HZ é normalmente realizado clinicamente, com base nas características da erupção cutânea (ver exemplo na **Fig.10**), sendo necessário o reconhecimento e tratamento precoce para reduzir os sintomas e riscos desta doença (Sampathkumar et. al, 2009).

As complicações associadas ao herpes-zóster podem, de acordo com Gershon e a sua equipa (2010), ser divididos em quatro grupos - cutâneas e viscerais, neurológicas e oculares (ver **Fig.11**), com a incidência de todas as complicações aumentando com a idade.



Fig.10. Mulher com zona (fotografia disponível em http://1.bp.blogspot.com/_PT2YB9ql_s8/SjatEjsCC_I/AAAAAAAAAVM/B4JwN4gcmqg/s400/h herpes%2520zoster%25201.gif acedido em 21-05-2013).

Complications of HZ.⁴⁹

Cutaneous	Visceral	Neurological	Ocular
Cutaneous VZV dissemination	Neural extension of VZV infection:	PHN	Loss of corneal sensation
Bacterial superinfection:	Bronchitis	Aseptic meningitis	Panophthalmitis
Scarring	Oesophagitis	Meningo-encephalitis	Keratitis
Cellulitis	Gastritis	Transverse myelitis	Scleritis
Zoster gangrenosum	Colitis	Ascending myelitis	Uveitis
Septicaemia	Cystitis	Peripheral nerve palsies	Chorioretinitis
	Myositis	Diaphragmatic paralysis	Iridocyclitis
	Pericarditis	Cranial nerve palsies	Optic neuropathy
	Pleuritis	Sensory loss	Ptosis
	Peritonitis	Deafness	Mydriasis
	Visceral VZV dissemination:	Vestibular dysfunction	Secondary glaucoma
	Pneumonia	Granulomatous cerebral angiitis	Acute retinal necrosis
	Hepatitis		Progressive outer retinal necrosis
	Arthritis		Cicatricial lid scarring
	Myocarditis		
	Pericarditis		

Reprinted from Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes* 2007 Sep;14(Suppl 2):35-9 with permission from Cambridge Medical Publications.

Fig.11. Principais complicações associadas ao herpes-zóster (Gershon et al., 1998).

Depois da nevralgia pós-herpética (frequentemente considerada quando a dor está presente, durante 90 dias após o início da erupção cutânea), as complicações oculares são as mais comuns, sendo que o vírus pode infetar qualquer das estruturas dentro do olho. A prevalência e da duração da dor aumenta com a idade, de acordo com a diminuição da resposta imune, relacionada com a idade – imunossenescência (Gershon et al., 2010).

A reativação do VZV latente é conhecida por herpes-zoster ou zona e, aproximadamente, 20% a 30% das pessoas ao longo da vida desenvolvem zona, com uma maior incidência da doença a partir dos 50 anos de idade (Hope-Simpson, 1965).

De acordo com o 2º Inquérito Serológico Nacional, levado a cabo em Portugal Continental, entre 2001-2002, pela DGS, os estudos de vigilância pós-vacinação realizados indicaram que o risco de desenvolver zona é menor em crianças vacinadas do que nas infetadas naturalmente.

No entanto, as crianças imunizadas que desenvolvem a doença, por serem co-infetados com as duas estirpes (VZV selvagem e vacinal), podem ter um risco aumentado de desenvolver zona por reativação da estirpe selvagem, em comparação com a população vacinada que não teve a doença.

Existe, no entanto, uma vacina preventiva para a zona – Zostavax – uma vacina com uma maior concentração de vírus atenuado da estirpe Oka (Oka/Merk). Esta vacina, que reduz o risco de HZ, é recomendada para adultos com mais de 60 anos, nos quais está comprovado que a vacina reduz significativamente a incidência de nevralgia pós-herpética (Sampathkumar et. al, 2009).

Palminha e os seus colaboradores (2001-2002) publicaram, no 2º Inquérito Serológico Nacional, que os indivíduos que desenvolvem zona podem transmitir o vírus a outros indivíduos suscetíveis, que, sendo infetados com VZV desenvolvem varicela.

7. Vacinação contra HHV3: “sim ou não?”.

A primeira vacina contra a varicela (estirpe Oka) foi desenvolvida em 1974, no Japão, por um grupo de investigadores liderado por Michiaki Takahashi, cultivando o vírus atenuado em células embrionárias de pulmão e, depois, em embriões de porquinhos da índia (Takahashi et al, 1974).

A Direção Geral de Saúde (DGS) publicou, aquando do 2º Inquérito Serológico Nacional que “os benefícios da introdução da vacina nos programas nacionais de vacinação só serão maximizados com uma elevada cobertura vacinal e completamente estabelecidos quando esta estiver a ser administrada universalmente durante vários anos” (Palminha et al, 2001-2002).

A vacina contra a varicela é uma vacina viva atenuada que visa a proteção de adultos e crianças contra o vírus Varicela-Zoster. A vacina foi licenciada em Portugal em 2002 e introduzida no mercado português em 2004. Existem duas vacinas comercialmente disponíveis: a VARIVAX® e a VARILRIX®.

A VARIVAX® contém o vírus da varicela vivo, atenuado, da estirpe Oka (Oka/Merck), produzido em células diploides humanas, sendo que “cada dose de 0,5 ml de vacina reconstituída contém um mínimo de 1.350 UFP (unidades formadoras de placas) de vírus da varicela (estirpe Oka/Merck)”, de acordo com o resumo das características do medicamento (Sanofi Pasteur MSD, S. A., 2012). De acordo com o fabricante da VARIVAX®, esta vacina pode ser administrada a pessoas com idade igual ou superior a 12 meses, mas só em casos excecionais é que a VARIVAX poderá ser administrada a pacientes de risco (nomeadamente, latentes com pelo menos 9 meses). Esta vacina pode também ser utilizada pós-exposição para pessoas sem história prévia de varicela, mas que tiveram contato com alguém infetado, durante o período contagioso, um vez que a vacinação no período de 3 a 5 dias após a exposição ao vírus pode ajudar a prevenir ou, pelo menos, reduzir a gravidade da doença, resultando num menor número de lesões na pele e na diminuição da duração da doença (Watson, 2002)

É necessário ter em atenção que, até 6 semanas após a administração da vacina, a criança (ou adulto) deve evitar contactar indivíduos suscetíveis, nomeadamente, grávidas e recém-nascidos, imunocomprometidos e adultos que nunca tiveram varicela.

De acordo com o folheto informativo que resume as características do medicamento, aprovado pelo INFARMED (2012), os efeitos secundários desta vacina incluem afeções do sistema nervoso, paralisia de Bell (músculos faciais descaídos e pálpebra descaída de um lado da face), instabilidade ao andar e tonturas, dormência das mãos e dos pés, faringite, manchas na pele (púrpura Henoch-Schönlein), infeções bacterianas secundárias da pele e tecidos moles, anemia aplástica e palidez grave.

A VARILRIX® contém também o vírus atenuado da varicela-zoster (estirpe OKA). Tal como a vacina anterior, pode ser administrada em indivíduos saudáveis com idade igual ou superior a 12 meses e poderá também ser utilizada em situações de profilaxia, em casos de doentes sem antecedentes de varicela, ou como prevenção da doença em indivíduos que mantenham contato com doentes de alto risco de varicela grave, para reduzir o risco de transmissão de VZV selvagem a estes doentes.

No resumo das características do medicamento, aprovado pelo INFARMED em 2011, são identificados como efeitos secundários desta vacina dor e vermelhidão no local da injeção, muito frequentemente, e, frequentemente, erupções cutâneas, inchaço no local da injeção e febre, podendo também desenvolver infeções o nível do trato respiratório superior, faringite, linfadenopatia, irritabilidade, dores de cabeça e sonolência, tosse, rinite, náuseas e vómitos, erupções cutâneas tipo varicela e prurido, artralgia e mialgia, fadiga e mal-estar geral.

Nos Estados Unidos da América estão licenciadas pela FDA tanto uma vacina monovalente contra a varicela como uma vacina combinada contra varicela, sarampo, papeira e rubéola. Estão licenciados para uso em crianças e adultos nos Estados Unidos para a prevenção da varicela duas vacinas, sendo que ambas contêm o vírus vivo atenuado da estirpe Oka: a VARIVAX, que é uma vacina monovalente, e a ProQuad, que combina a vacina da varicela com vacinas atenuadas contra o sarampo-papeira-rubéola.

Quando todos os componentes da vacina são indicados, as vacinas de combinação são preferidas sempre que possível, para minimizar o número de injeções.

Independentemente da vacina aplicada, todas as vacinas contra a varicela contêm a estirpe Oka do vírus Varicela-Zoster (Sanmartí et al., 2008).

No caso da VARILRIX®, produzida pela empresa GlaxoSmithKline, está presente a estirpe Oka/Rit e, no caso da VARIVAX®, produzida pela Merck Sharp e Dohme, a estirpe Oka/Merck

A imunogenicidade das vacinas varia, segundo Sanmartí et al. (2008), de acordo com o grupo de população vacinada, sendo os melhores resultados obtidos em crianças saudáveis, mas não existem, aparentemente, grandes diferenças entre as duas vacinas.

Num boletim da OMS, que teve por tema a segurança da imunização como prioridade global, foi descrito que a imunização é, sem dúvida, uma das mais eficazes e seguras intervenções ao nível da saúde.

No mesmo boletim, Ward (2000) publicou um estudo sobre efeitos adversos das vacinas no novo milénio, onde descreve que alguns patogénios menos virulentos, como o VZV também começam a ser alvo de estratégias de vacinação, sendo o uso da vacina maioritariamente justificado em termos de custos sociais e dos próprios pais, e não propriamente em custos relacionados com a morbidade ou mortalidade associadas a esta doença. No entanto, este mesmo investigador alerta para o facto de que “nos países desenvolvidos o esquema de imunização pediátrica está a tornar-se aglomerado, com uma pressão de administrar um número crescente de antigénios simultaneamente em formas cada vez mais simples.”

Em 2005, a OMS propôs um conjunto de orientações para ajudar os países a decidir quando e o porquê de adicionar uma nova vacina ao PNV do mesmo.

Este documento reforça a noção de que a vacinação é uma das mais bem sucedidas intervenções globais de saúde pública. De fato, desde a criação do Programa Alargado de Vacinação (*Expanded Programme on Immunization – EPI*) as taxas de mortalidade e morbidade associadas a doenças como a difteria, o sarampo, a tosse convulsa, a poliomielite, o tétano e a tuberculose, agora incluídas no PNV, foram drasticamente reduzidas e os surtos destas doenças podem agora ser mais facilmente evitados (OMS, 2005).

Evidentemente, investir na inclusão de novas vacinas num programa nacional de vacinação implica a discussão de diversas questões e principalmente na melhor relação

custo-benefício. A OMS (2005) defende que a percepção do público e da comunidade médica sobre a vacina e a doença é um fator significativo para identificar a sua introdução nos planos de vacinação como uma prioridade.

As entidades responsáveis pela decisão e aprovação dos planos nacionais de vacinação de cada país têm que concordar sobre a aceitabilidade da introdução de uma vacina específica, do ponto de vista da política de imunização e, por outro lado, ponderar se é necessário

“(…) preservar limitados recursos financeiros, em situações em que é de esperar que uma outra vacina estará disponível num futuro próximo contra uma doença que apresenta um maior risco”.

Temos de ter consciência, no entanto, que, pelo facto da vacina contra a varicela ter já entrado no mercado Português a título particular, isto influencia, de alguma forma, a consciência pública em relação a esta questão, ou seja, em relação à sua inclusão ou não no PNV.

De acordo com a OMS, quer do ponto de vista logístico como do ponto de vista epidemiológico, a melhor idade para vacinação contra VZV será entre os 12 e os 24 meses de idade.

Em alguns países considera-se que uma dose da vacina será suficiente, independentemente da idade. No entanto, nos Estados Unidos recomendam-se duas doses da vacina.

Independentemente da estratégia de vacinação adotada incluir uma ou duas doses, todas as crianças devem, por rotina, receber a primeira dose de vacina entre os 12 e os 15 meses de idade. No caso de receberem duas doses da vacina da varicela, estas deverão ser separadas por, pelo menos, 28 dias.

A OMS alerta, no entanto, para a questão da vacinação das grávidas, recomendando uma triagem pré-natal das grávidas para imunidade contra VZV, uma vez que as mulheres grávidas não podem ser vacinadas, devido a todos os possíveis efeitos adversos que podem decorrer no feto.

No que respeita à temática da vacinação massiva contra a varicela, a OMS não parece concordar que seja uma prioridade. Apesar de ser já realizada em vários países por todo o mundo, não está ainda indicada pela OMS como uma prioridade no calendário de vacinação. Na verdade, a vacina contra VZV não está incluída no grupo de vacinas indicadas pela OMS como prioritárias para integrar os planos nacionais de vacinação (WHO Position Papers, 2012).

De acordo com o Despacho n.º 17067/2011, emitido no Diário da República (2.ª série – N.º 243) de 21 de Dezembro de 2011:

“O PNV, universal e gratuito, assenta no princípio da proteção da saúde pública através da utilização de vacinas eficazes e seguras com claro impacto na dinâmica das doenças, adicionando valor à vacinação individual e, nesse sentido, garantindo que o acesso dos cidadãos à vacinação, sem qualquer tipo de barreiras, deve continuar a constituir a sua principal prioridade (...)”.

O esquema de vacinação universal recomendado do Programa Nacional de Vacinação 2012, aprovado no mesmo despacho (ver *Fig.12*), inclui apenas as vacinas contra a tuberculose (BCG – unidose) e a Hepatite B (VHB – três doses), a vacina contra *Haemophilus influenza b* (Hib) e a vacina tripla contra tétano, difteria e tosse convulsa (DTP) – ambas multi-dose, a vacina da poliomielite (VIP – multidose), a vacina contra a meningite C (MenC – unidose) e a vacina tripla contra sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR – duas doses). No caso das raparigas, está ainda contemplada a vacina contra o papilomavírus humano (HPV).

Programa Nacional de Vacinação 2012
Vacinação Universal — Esquema recomendado

Vacinas contra:	Idades								
	0 Nasci-mento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5-6 anos	10-13 anos	Toda a vida 10/10 anos
Tuberculose	BCG								
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3					
Haemophilus influenzae b		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4			
Difteria -Tétano - Tosse Convulsa		DTP _a 1	DTP _a 2	DTP _a 3		DTP _a 4	DTP _a 5	Td	Td
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3			VIP 4		
Meningococo C(a)					MenC 1				
Sarampo - Parotidite epidémica - Rubéola					VASPR 1		VASPR 2		
Infeções por vírus do papiloma humano (b)								HPV 1,2,3 13 anos	

Fig.12. Esquema do Plano de Vacinação Nacional Português aprovado para 2012, publicado no despacho n.º 17067/2011, no Diário da República de 21 de Dezembro de 2011.

No entanto, a vacina contra a varicela continua a não ser contemplada no Plano Nacional de Vacinação aprovado em Portugal. Uma vez que a vacina contra o vírus varicela-zoster não está integrada no PNV, esta tem de ser adquirida pelos próprios utentes caso estes pretendam ser vacinados.

O Ministério da Saúde publicou, no quarto Boletim de Vacinação (2012), que aborda alguns mitos sobre a vacinação, que “(...) apesar de, geralmente, conferir proteção contra infeções posteriores, a doença natural pode evoluir com complicações graves e morte”. É com base neste alerta, e tendo em conta que “(...) através das vacinas o sistema imunitário é capaz de garantir imunidade a longo prazo, sem o risco acrescido das complicações que a doença acarreta (...)” que o Ministério da Saúde procura esclarecer a população relativamente aos riscos e benefícios da vacinação.

Na realidade, é importante alertar a população que “(...) o risco de uma criança ter uma reação adversa a uma vacina é muito inferior ao risco de uma complicação grave da doença que essa vacina previne (...)”, sendo que nunca se sabe qual a probabilidade da doença ter consequências como a morte ou uma elevada morbidade.

O desenvolvimento de autismo, coincidente com a idade em que são administradas as vacinas – como a VASPR, utilizada na prevenção do sarampo, da parotidite e da rubéola – levou ao surgimento de receios, no seio da população em geral, em relação aos perigos da vacinação. No entanto, o Ministério da Saúde garante que há demonstrações científicas credíveis de que, apesar da coincidência temporal, não existe uma relação causal entre a vacinação e o desenvolvimento de autismo nas crianças.

Como qualquer vacina, a vacina contra a varicela, tem a si associado o risco de alguns efeitos adversos comuns a muitas outras vacinas, como irritação, dores de cabeça, alergia aos componentes da vacina, febres, mal-estar, ... No entanto, não há nenhuma evidência de problemas graves associados a esta vacina para a qual a DGS ou o Ministério da Saúde alertem.

Em países americanos como os Estados Unidos, o Canadá e o Uruguai, a vacina atenuada contra a varicela foi incorporada nos programas de vacinação nacionais. Na Europa, países como a Alemanha, Espanha, Itália, Holanda e Suíça também adotaram este programa de vacinação universal contra a varicela. No oriente, a vacina está também incluída no PNV de países como a Coreia e o Japão. A Austrália também é um exemplo de um país no qual a vacinação contra VZV está integrada nos planos de imunização de rotina (Macartney et al, 2005).

Esta estratégia de vacinação tem-se revelado bastante eficaz, pois reduziu, claramente, a incidência da doença nestes países nos últimos anos (Sanmartí, Redonnet et al. 2008).

No entanto, embora o contágio entre as crianças que já tiveram a doença ou foram vacinadas seja reduzido, os resultados obtidos nos estudos de surtos escolares nos E.U.A. mostram que estes continuam a ocorrer regularmente, mesmo em estados com altas taxas de vacinação, envolvendo, em muitos casos, crianças imunizadas. Na verdade, num estudo levado a cabo neste país, Lopez et al (2006) concluíram que a varicela em pessoas vacinadas era contagiosa e que 90% da cobertura vacinal contra a varicela não era suficiente para prevenir os surtos da doença, havendo transmissão da varicela mesmo entre crianças vacinadas.

Um aspecto fundamental no qual estas perspectivas de vacinação massiva têm encontrado parte do seu fundamento e na qual trazem grande impacto é ao nível da

economia. Se, por um lado, há um grande investimento, por parte do Estado, na aquisição e distribuição das vacinas a toda a população, por outro lado, há uma diminuição do absentismo pelos pais (ou outros cuidadores), sinónimo de impacto negativo na economia do país.

De fato, como consequência do desenvolvimento da doença, as crianças são afastadas da escola por 3 a 5 dias, obrigando os pais (ou outro familiar) a permanecer em casa, enquanto cuidam de seus filhos doentes, podendo mesmo perder o emprego, e são expostos à doença professores susceptíveis, nomeadamente, professoras que podem estar grávidas e/ou que nunca tiveram varicela ou mesmo professores (e alunos) com contra-indicações para a vacinação – “casos que devem ser identificados e considerados para profilaxia pós-exposição”, alerta o CID (2007).

Em Espanha, a estratégia de vacinação universal contra a varicela foi adotada em 2005. Neste país, onde varicela provoca cerca de 400 mil casos, 1500 hospitalizações e 15 mortes a cada ano, foi feito um estudo para determinar o impacto económico da vacinação infantil contra esta doença. Lenne e colaboradores (2006) concluíram que um programa de vacinação de rotina como este tinha um impacto positivo sobre a morbidade associada ao vírus da varicela, sendo o número de casos de varicela reduzido em aproximadamente 89% e sendo prevenidas 1230 hospitalizações. Do ponto de vista social, avaliaram também a redução de custos diretos e indiretos e ainda o custo-benefício para SNS espanhol, tendo estimado uma relação custo-efetividade de cerca de 3.982€ por ano de vida ganho.

Outro país da União Europeia que aderiu a esta estratégia de vacinação foi a Itália. Após a introdução da vacina no sistema nacional de vacinação italiano, foi realizada uma avaliação económica para avaliar os potenciais efeitos clínicos e económicos em comparação com a estratégia de não vacinação. Além da vincada redução do número de casos de varicela registados, Bonanni e colaboradores (2008) verificaram, de uma forma geral, um impacto clínico e económico favorável da vacinação contra a varicela na Itália.

De facto, tendo em conta o custo de administração da vacina, os custos das visitas pediátricas, os custos associados a recursos médicos adicionais em complicações relacionados com a varicela, o número de visitas e os custos de tratamento a nível hospitalar, bem como o número de dias de internação em enfermaria e os custos

indiretos (nomeadamente a perda de produtividade por um número médio de 0,8 dias de trabalho perdidos por cada criança com varicela, o que corresponde à ausência de um dos pais do trabalho para cuidar do filho doente ou de 4,4 dias por cada adulto que contrai a doença), existe um benefício económico significativo na introdução da vacina no SNS, a longo prazo, quando comparamos os custos das doses da vacina (que podem variar entre 29-45€) e os prejuízos associados a perdas de trabalho diárias (Bonanni et al, 2008).

Ainda na Europa, a introdução da vacina no programa de imunização Suíço também trouxe vantagens do ponto de vista da saúde e do ponto de vista económico para o país. A introdução da vacina no sistema nacional de saúde, resultou num declínio acentuado no número de infeções de VZV registados, bem como complicações associadas à varicela, hospitalizações derivadas desta doença e número de óbitos decorrentes da varicela e nas despesas de saúde associadas. Além disso, verifica-se um retorno de 1,29 francos suíços por cada franco investido pelo estado na inclusão desta vacina no programa de vacinação nacional, enquanto, se as vacinas fossem adquiridas a título particular, apenas 0,30 francos suíços seriam recuperados pelos utentes (Banz et al, 2009).

Outro país europeu onde também encontramos uma realidade semelhante é a Alemanha. Aqui, aquando da introdução da vacina contra a varicela no mercado, Knuf e colaboradores (2006) promoveu um estudo farmacoeconómico com o objetivo de quantificar as consequências médicas e do impacto económico da varicela e, particularmente, para avaliar os efeitos da implementação de diferentes estratégias de vacinação universal, confirmando que a varicela tem um peso significativo na saúde e na economia da saúde, provando ainda que a vacinação universal levaria a uma redução dos custos líquidos associados a esta doença, não só para a sociedade, mas também para os contribuintes.

A vacinação de rotina contra a varicela é recomendada pelo Comité de Vacinação Alemão, neste país, desde julho de 2004 (Reuss et al., 2010).

8. Vantagens e desvantagens da vacinação

A vacinação contra a varicela traz, como em muitos outros casos de vacinação, inúmeras vantagens, nomeadamente na prevenção de surtos de varicela graves, redução do absentismo por parte dos cuidadores (normalmente, os pais) que traz impactos negativos do ponto de vista económico, ... No entanto, há que ter em conta que a vacinação massiva contra uma doença pode levar à eliminação de algumas estirpes causadores da doença, mas ao mesmo tempo, favorecer outras estirpes, alterando, assim a epidemiologia da mesma.

De facto, a aplicação de uma elevada taxa de imunização resultou numa diminuição do número de casos de varicela registados. No entanto, alguns investigadores verificaram que a vacinação contra alguns patogénicos pode induzir a seleção de algumas estirpes alterando a prevalência das mesmas.

Um exemplo prático é o HPV. Kahn e os seus colaboradores (2013), no seu estudo “Epidemiologic Impact of HPV Vaccination”, descobriram um declínio substancial na prevalência de estirpes vacinais de HPV entre todas as mulheres e também evidências de uma queda de 49% em estirpes vacinais de HPV entre as mulheres não vacinadas, mas também concluíram a possibilidade de alterações epidemiológicas associadas à variação antigénica deste vírus, ou seja, um aumento de 25% na prevalência de estirpes não vacinais de HPV, mesmo entre as mulheres vacinadas.

Temos ainda de considerar que, sendo a varicela uma doença que afeta, especialmente, crianças, a introdução da vacina no PNV aumentaria a taxa de indivíduos vacinados e, conseqüentemente, faria aumentar a prevalência de anticorpos contra VZV nesta faixa etária. No entanto, a vacinação das crianças pode, caso se atinjam altos níveis de cobertura vacinal, desviar a infeção para idades mais avançadas, desenvolvendo-se uma população suscetível de adolescentes e adultos que tem 5 a 10 vezes maior risco de complicações de varicela (Watson, 2002).

9. Tratamento da Varicela

A varicela é normalmente uma doença de resolução espontânea e autolimitada, pelo que Colaço e Espírito Santo (2009) dizem ser discutível a utilização de um tratamento etiológico nesta doença. No entanto, perante uma doença como esta, que tem uma taxa de incidência considerável, muitos pediatras e médicos de família aconselham, durante a sua prática clínica, a utilização de aciclovir para ajudar a combater a replicação do vírus, reduzindo a gravidade e a duração da varicela (não complicada) em crianças imunocompetentes (Colaço e Espírito Santo, 2009).

O aciclovir é um fármaco antiviral que, segundo Whitley e Gnann (1992), tem uma ação inibitória seletiva da replicação de vírus como o HSV (*Herpes Simplex Virus*) e o VZV, sendo um um análogo acíclico da guanósina.

De acordo com Gnann Jr (2007), o aciclovir é convertido em monofosfato de aciclovir pela timidina quinase viral (TK), uma reação que não ocorre em células não infetadas. Seguem-se várias reações de fosforilação catalisadas pelas enzimas celulares que produzem elevadas concentrações de trifosfato de aciclovir. Esta molécula inibe a síntese do ADN viral, competindo ativamente com a guanósina como substrato para a DNA-polimerase viral, pois a incorporação de trifosfato de aciclovir no ADN viral resulta na terminação da cadeia, uma vez que a molécula não tem o grupo 3-hidroxilo necessário para o alongamento da cadeia de ADN (Gnann Jr, 2007).

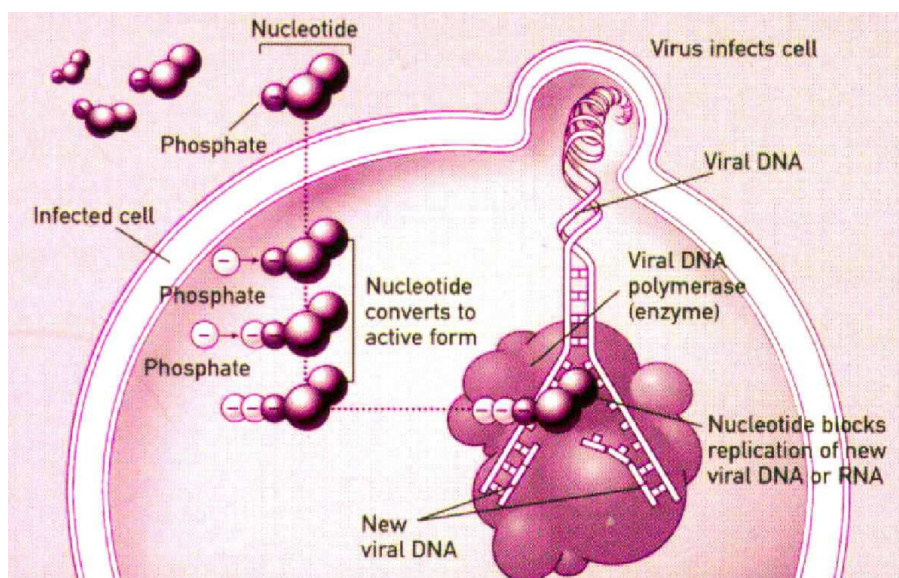


Fig 13. Princípio de ação do Aciclovir na replicação dos herpes vírus (disponível em <http://dermatology-s10.cdlib.org/DOJvol6num1/therapy/cidofovir/vistmech.jpeg>, acessado em 14-06-2013).

Visto que a DNA-polimerase viral tem uma afinidade muito maior para o aciclovir trifosfato do que a polimerase celular, há pouca incorporação de trifosfato de aciclovir no ADN celular (Gnann Jr, 2007).

Nos seus estudos, Colaço e Espírito Santo (2009) concluíram que o uso de aciclovir oral diminui, em um dia, a duração de febre e diminui o número máximo de lesões. No entanto, estes autores defendem que a maior eficácia deste fármaco se obtém se a administração for realizada nas primeiras 24 horas de exantema, uma janela diagnóstica difícil de alcançar. Concluíram também do seu estudo que o uso de aciclovir oral não afecta de forma clinicamente significativa a taxa de complicações secundárias da infeção.

A concentração inibitória a 50% (CI₅₀) de aciclovir, necessária para reduzir a contagem de placas de VZV em 50%, é de cerca de 3 µg/ml (Gnann Jr, 2007).

De acordo com o Infarmed, a posologia indicada para é a descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Posologia recomendada pelo Infarmed no Prontuário Terapêutico (disponível on-line)

Via de administração	Idade	Dose e Posologia recomendada	
Via oral	Crianças (< 2 anos)	400 mg	5 vezes/dia, durante 7 dias
	Crianças (> 2 anos) e Adultos	800 mg	
Via intravenosa	Crianças (< 3 meses)	10 mg/kg	8 em 8 horas
	Crianças (3 – 12 meses)	250 mg/m ²	
	Adultos	5 mg/kg	
Via intravenosa (doentes imunocomprometidos)	Crianças	500 mg/m ²	8 em 8 horas
	Adultos	10 mg/kg	

Esta entidade reguladora do medicamento descreve ainda a possibilidade de ocorrerem reações adversas ao aciclovir, nomeadamente, náuseas, vómitos, epigastralgias e diarreia., erupções cutâneas, elevação (usualmente transitória) das enzimas hepáticas, bilirrubina, ureia e creatinina, redução dos índices hematológicos, astenia, cefaleias,

tonturas e vertigens e ainda a possibilidade de reações inflamatórias após administração IV.

De acordo com Soares (2002), o tratamento da varicela pode ainda necessitar de uma terapêutica adjuvante, nomeadamente recorrendo à administração de antipiréticos/analgésicos, sendo o paracetamol o mais indicado, uma vez que não se recomendam antiinflamatórios, como o ácido acetilsalicílico ou o ibuprofeno, nesta situação.

Pode ainda considerar-se a administração de antihistamínicos, mas, normalmente, para o alívio do prurido e irritação cutâneas recorrem-se a agentes antipruriginosos e calmantes da pele, como, por exemplo, a calamina, ou ainda banhos de água morna com aveia coloidal (Soares, 2002).

Esta autora recomenda ainda a desinfeção com antisépticos, nomeadamente, solução de iodopovidona, e limpeza das lesões com soro fisiológico.

IV. PREVALÊNCIA DA VARICELA E DA VACINAÇÃO CONTRA VZV NA REGIÃO DO GRANDE PORTO

Material e Métodos

1. População

O estudo foi aplicado numa população de crianças nascidas entre 2000 e 2012, residentes na zona do grande Porto, em instituições de ensino privado.

As crianças que participaram do estudo residiam em localidades como Porto, Matosinhos, Leça do Balio, Maia, Gaia, Alfena, Águas Santas, Rio Tinto, Baguim do Monte, Valbom, Ermesinde, Valongo, S. Mamede Infesta, Gondomar e Fânzeres, abrangendo, de uma forma variada, diferentes regiões do distrito do Porto.

2. Metodologia

Para o conhecimento da prevalência da doença e do índice de vacinação na região do grande Porto foi utilizada como metodologia de investigação a aplicação de inquéritos por questionário (Anexo I).

3. Análise Estatística

As respostas obtidas foram contabilizadas e calculadas as percentagens relativas a cada resposta, no universo do total de inquiridos. Procedeu-se também à representação gráfica dos dados recolhidos utilizando como ferramenta o Microsoft Excel 2010 (ferramenta de cálculo).

4. Considerações Éticas

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. Todos os participantes deram o seu consentimento informado para participar no estudo. Foi mantida a confidencialidade de todos os participantes.

Resultados

1. Características da amostra

O total de inquiridos foi de 155, sendo 50,3% destes crianças do sexo masculino e os restantes 49,7% crianças do sexo feminino, ambos com idades compreendidas entre os 0 e os 12 anos – **Fig.14**.

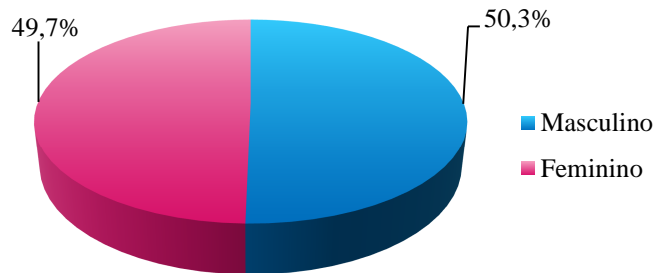


Fig.14. – Representação gráfica da distribuição dos inquiridos por sexo.

Do total de crianças inquiridas, 8 tinham entre os 10 e os 12 anos de idade, 104 tinham entre os 5 e os 9 anos de idade e 43 tinham uma idade igual ou inferior a 3 anos – **Fig. 15**.

A maioria das crianças (cerca de 67%) pertencia à faixa etária correspondente ao primeiro ciclo de escolaridade, seguidos das crianças em idade pré-escolar (cerca de 28%). Do segundo ciclo de escolaridade obtiveram-se um menor número de questionários (cerca de 5%) – **Fig. 15**.

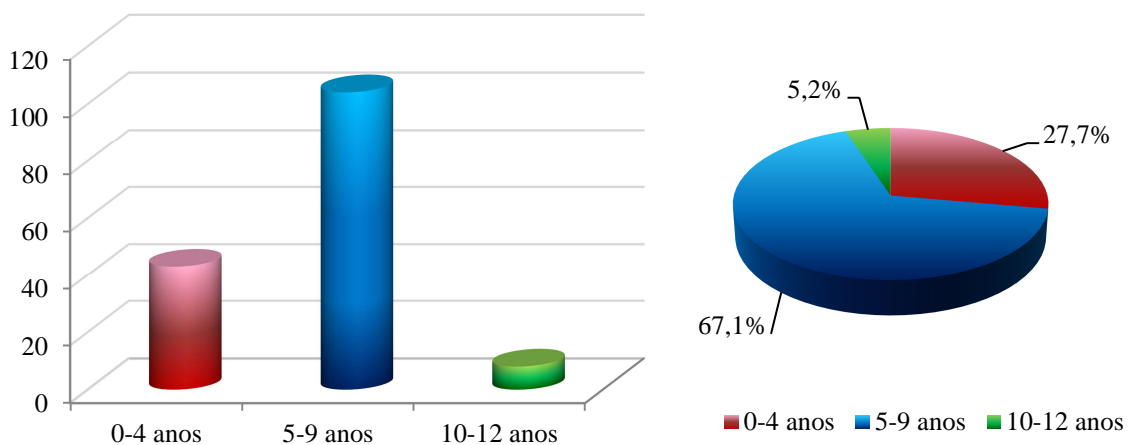


Fig.15. – Representação gráfica da distribuição dos inquiridos por idades (à esquerda a representação quantitativa e à direita a representação percentual).

2. Prevalência da varicela e da vacinação na população

32,9% dos inquiridos foram vacinados contra o VZV (ver **Fig.16**), tendo a vacinação ocorrido, na sua maioria, por aconselhamento do pediatra e, em alguns dos casos, pelo médico de família. Nenhum dos inquiridos revelou ter sido aconselhado a vacinar a criança pelo farmacêutico e apenas um decidiu vacinar a criança sozinho.

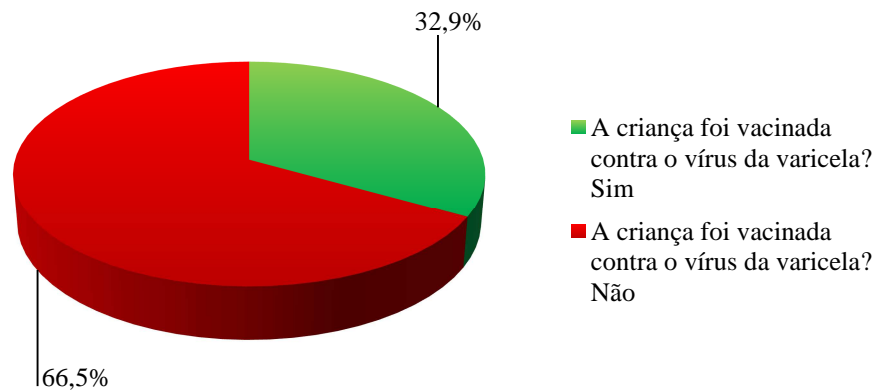


Fig.16. – Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças vacinadas e não vacinadas contra VZV.

Ao todo, 57,4% das crianças que participaram do estudo desenvolveram infeção por varicela – **Fig.17**.

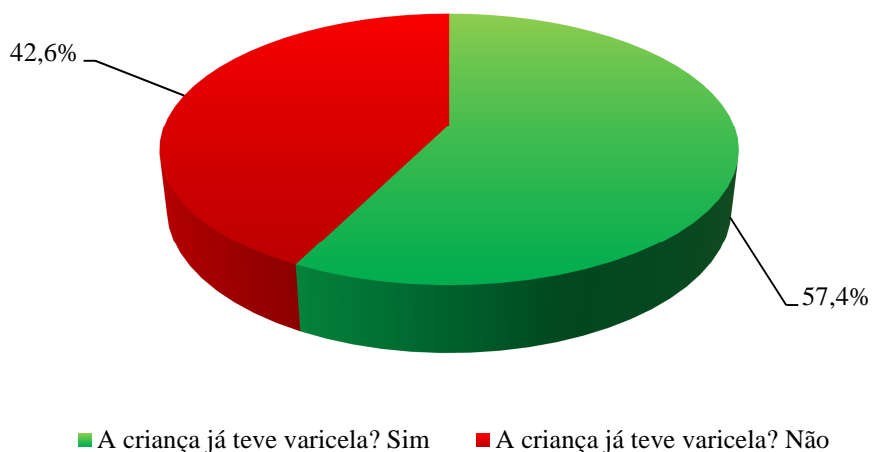


Fig.17. – Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças que desenvolveram varicela.

De entre as crianças não vacinadas, 65,05% desenvolveram varicela. Do total de crianças vacinadas, 43,14% desenvolveram a doença – **Fig.18**.

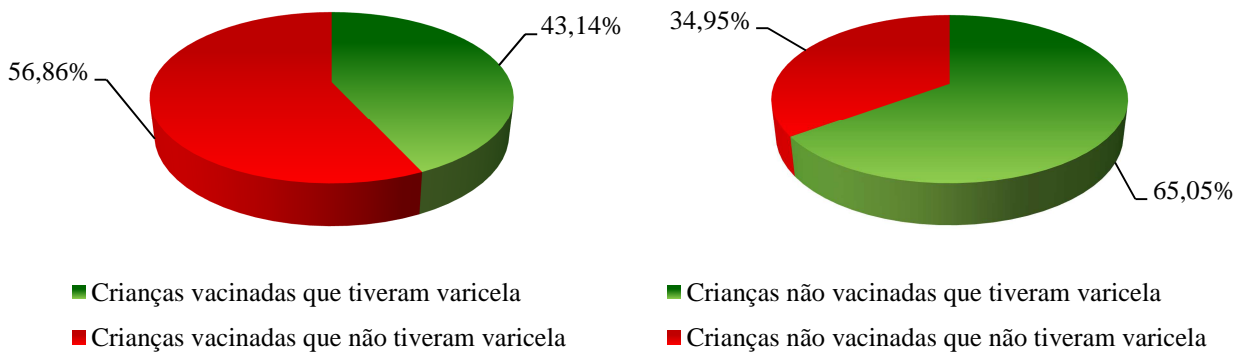


Fig.18. – Gráficos ilustrativos da percentagem de crianças vacinadas e não vacinadas que desenvolveram varicela.

Das crianças que desenvolveram efetivamente a doença, apenas 3,37% desenvolveram complicações aquando da infeção – **Fig.19**.

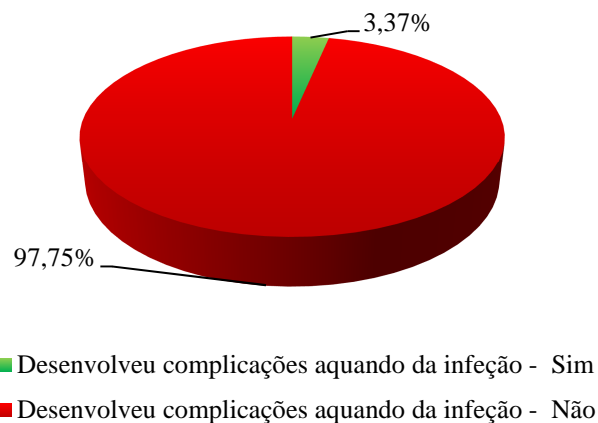


Fig.19. – Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças que desenvolveram complicações aquando da infeção por varicela.

Nas respostas aos inquéritos apuraram-se que esta pequena percentagem de crianças terá desenvolvido, sobretudo, patologias dermatológicas, nomeadamente, sobreinfeção das lesões causadas pelo vírus. Um dos inquiridos revelou que a criança “Ficou com grandes borbulhas nas costas, ou seja, 3 borbulhas ocupavam as costas todas” enquanto outra das crianças fez “Febres altas” e teve “infeção das borbulhas”, caso comum a outro dos indivíduos do estudo que também revelou ter desenvolvido “infeção das borbulhas”.

Do total de inquiridos com história de infecção por varicela, 70,8% assumiu ter realizado algum tratamento (**Fig.20**), sendo este preventivo ou sintomático em muitos dos casos.

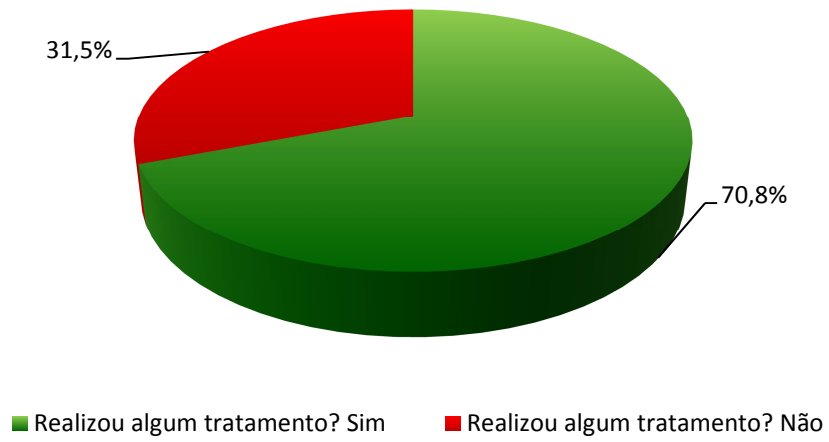


Fig.20. – Gráfico ilustrativo da percentagem de crianças que realizaram algum tipo de tratamento.

Discussão e Conclusões

De acordo com Quivy e Campenhoudt (2003), o inquérito por questionário consiste em:

“(...) colocar a um conjunto de inquiridos, geralmente representativo de uma população, uma série de perguntas relativas à sua situação social, profissional ou familiar, às suas opiniões, à sua atitude em relação a opções ou questões humanas e sociais, às suas expectativas, ao seu nível de conhecimentos ou de consciência de um acontecimento ou de um problema, ou ainda sobre qualquer outro ponto que interesse os investigadores”.

Na verdade, os inquéritos aplicados seguem uma estrutura pré-definida, sendo questionários de resposta fechada, onde “as respostas à maior parte das perguntas são normalmente pré-codificadas, de forma que os entrevistados devem obrigatoriamente escolher as suas respostas entre as que lhes são formalmente propostas”.

É também um questionário de “administração direta”, pois de acordo com Quivy e Campenhoudt (2003), é o próprio inquirido que o preenche.

É fundamental, na produção dos questionários, mantê-los tão curtos e simples quanto possível, evitando a utilização de termos técnicos ou termos complexos que os respondentes podem não compreender. A linguagem deve ser simples e concisa e os itens devem ser organizados de forma a facilitar a leitura e a resposta do questionário.

É importante denotar que os investigadores têm verificado que um contato prévio com os respondentes antes de aplicar os inquéritos, aumenta a percentagem de respostas e facilita a colaboração da população-alvo. Além disso, facilita-se a compreensão dos objetivos do estudo e da estrutura do questionário apresentado.

Quivy e Campenhoudt (2003) defendem o rigor na escolha da amostra, a formulação clara e unívoca das perguntas, a correspondência entre o universo de referência das perguntas e o universo de referência do entrevistado, a atmosfera de confiança no momento da administração do questionário, a honestidade e a consciência profissional dos entrevistadores são aspetos fundamentais para a produção de um estudo adequado.

“A representatividade nunca é absoluta, está sempre limitada por uma margem de erro e só tem sentido e relação a um certo tipo de perguntas (...) que têm um sentido para a totalidade da população em questão” (Quivy e Campenhoudt, 2003).

Como tal, devemos selecionar uma população alvo da qual será selecionada a amostra, percebendo, previamente, qual será a melhor população-alvo, pois “podemos cometer o erro de enviar os questionários a um grupo que não possui a informação desejada”.

“Os dados recolhidos por um inquérito por questionário, em que um grande número de respostas são pré-codificadas, não têm significado em si mesmas. Só podem, portanto, ser úteis no âmbito de um tratamento quantitativo que permita comparar as respostas globais de diferentes categorias sociais e analisar as correlações entre variáveis” (Quivy e Campenhoudt, 2003).

Assim sendo, a melhor maneira de proceder à análise dos dados recolhidos é a sua quantificação. Depois de quantificados os dados, pôde concluir-se que a varicela é uma virose altamente contagiosa, principalmente, entre as camadas mais jovens, nomeadamente crianças em idade escolar e afecta tanto rapazes como raparigas.

Apesar de ser possível prevenir a doença pela vacinação, entre a população estudada verificou-se que mesmo as crianças vacinadas podiam desenvolver a doença. Estas crianças não estão totalmente protegidas contra o vírus, mas o risco associado é muito menor face a quem não fora vacinado. De acordo com o S.I.P./S.P.P. (2009) isto pode dever-se ao facto de existir uma menor concordância antigénica entre a estirpe vacinal e as estirpes selvagens do que se verifica entre estirpes selvagens. As vacinas contêm vírus vivo atenuado e estimulam o sistema imunitário do hospedeiro a desenvolver anticorpos contra a doença. Embora não evitem o desenvolvimento da doença, garantem um menor número de lesões e diminuem a probabilidade de desenvolver complicações associadas à varicela e previnem o desenvolvimento da doença por grupos etários susceptíveis mais velhos, onde o risco é maior. De facto, os dados recolhidos demonstram que a percentagem de crianças vacinadas que desenvolveram a doença é inferior em cerca de 20%, quando comparadas com as crianças não vacinadas que desenvolveram varicela.

Por outro lado, de acordo com alguns estudos levados a cabo noutros países, quando uma pessoa imunizada desenvolve varicela, o número médio de lesões cutâneas é geralmente inferior a cinquenta, a duração da doença é muito curta, e a incidência de febre é mais baixa do que em pessoas que contactam com o vírus selvagem. Também as complicações graves associadas a esta doença são reduzidas, embora os dados sejam insuficientes para determinar com exactidão essa redução. De entre as crianças que

admitiram o desenvolvimento de complicações aquando da infeção, nenhuma tinha sido vacinada contra o VZV. De entre as crianças vacinadas que tiveram varicela, nenhuma diz ter manifestado complicações associadas à doença.

A vacinação massiva levada a cabo em alguns países diminuiu acentuadamente a taxa de incidência da doença e reduziu os custos em saúde associados à mesma. Em áreas de vacinação como os EUA, a incidência da varicela diminuiu cerca de 90%.

A estratégia de vacinação engloba 2 doses de vacina para uma maior proteção contra o surgimento da doença e uma redução do número de surtos de varicela, sendo a imunização contra a varicela recomendada para crianças com idade igual ou superior a 12 meses de idade. Uma vez que a vacina não faz parte integrante do PNV, fica inteiramente ao cargo dos utentes, algo cada vez mais difícil face à conjuntura socioeconómica atual do nosso país. Na população estudada, mais de metade das crianças não fora vacinada contra VZV. Verificou-se, ainda assim, entre os inquiridos, que algumas das crianças receberam as duas doses da vacina.

Verificou-se a utilização de antihistamínicos (Atarax, fenistil, ...) e cremes antiprurido por parte dos utentes, bem como a aplicação de cremes hidratantes e cicatrizantes (de laboratórios como a Avène e a Uriáge).

As crianças que desenvolveram infeções posteriores das lesões causadas pela varicela realizaram tratamento com antibiótico e houve ainda algumas crianças que foram tratadas com antivirais como o Aciclovir (ZOVIRAX) para tratamento da doença. A maioria dos indivíduos aplicou também soluções desinfetantes, nomeadamente, solução de iodopovidona (BETADINE) na superfície das lesões e bolhas causadas pelo VZV.

Houve também quem descrevesse a utilização de soluções com calamina no banho e cremes com a mesma substância (nomeadamente o CALADRYL) nas vesículas/lesões. O paracetamol foi utilizado também como antipirético em algumas crianças.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Asano, Y. (1996). Varicella Vaccine: The Japanese Experience. *In: The Journal of Infectious Diseases*, 174 (Suppl 3), de pp. S310-3.
- Ayres, K. L., Talukder, Y. e Breuer, J. (2010). Humoral immunity following chickenpox is influenced by geography and ethnicity. *In: The British Infection Society*.
- Banz, K., Iseli, A., Aebi, C., et al. (2009). Economic evaluation of varicella vaccination in Swiss children and adolescents. *In: Human Vaccines*, 5 (12), de Dezembro de 2009, pp. 847-857.
- Barnish, M. (2009). Understanding the life cycle of VZV. *In: Women and Wellness*, pp.9-12.
- Bonanni, P., Boccalini, S., Bechini, A., et al. (2008). Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children. *In: Vaccine*, 26, de 19 Março de 2008, pp. 5619–5626.
- Bonanni, P., Breuer, J., Gershon, A., et al. (2009). Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *In: BMC Medicine*, 7 (26), de 28 Maio 2009.
- Brisson, M., Edmunds, W. J., Law, B., et al. (2001). Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and UK. *In: Epidemiol. Infect.*, 127, pp. 305-314.
- Chapman, S. J. (1998). Varicella in Pregnancy. *In: Seminars in Perinatology*, 22 (4), de Agosto de 1998, pp. 339-346.
- Chaves, S. et al. (2007). Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time. *In: The New England Journal of Medicine*, 356 (11), de 15 de Março de 2007, pp. 1121-1129
- Colaço, T. e Espírito Santo, M (2009). Aciclovir no tratamento da varicela em idade pediátrica: revisão baseada na evidência. *In: Revista Portuguesa de Clínica Geral*, (25), de 13/04/2009, pp. 424-428.
- Committee on Infectious Diseases (2007). Prevention of Varicella: Recommendations for Use of Varicella Vaccines in Children, including a recommendation for a Routine 2-Dose Varicella Immunization Schedule. *In: Paediatrics*. 120 (1), de Julho de 2007, pp. 221-231.

- Duff, P. (2010). Diagnosis and Management of Varicella Infection in Pregnancy. *In: Perinatology*. 1(1), pp 6-12.
- Gershon, A. et al. (2010). Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *In: Journal of Clinical Virology*, 48 S1, S2–S7.
- Grose, C., Vleck, S., Karlsen, O. A., et al. (2011). Structure-Function Profiles of Nine Varicella-zoster Virus Glycoproteins: Endocytosis, Entry and Egress. *In: Alphaherpesviruses: Molecular Virology*, de, pp. 153-174.
- Hackett, A. J. (2008). Risk, its perception and the media: the MMR controversy. *In: Community Pract.* 81 (7), de Julho de 2008, pp. 22-5.
- Hope-Simpson, E. (1965). The nature of herpes zoster: A Long-term Study and a New Hypothesis. *In: Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, de January 1965.
- Knuf, M., Neiss, A. e Wutzler, P. (2006). Impact of universal varicella vaccination in Germany: an epidemiological and economic analysis. *In: Klinische Padiatrie*, 218 (4), de Julho/Agosto de 2006, pp. 203-12.
- Lopez, A. S., Zhang, J., Brown, C., et al. (2011). Varicella-Related Hospitalizations in the United States, 2000-2006: The 1-Dose Varicella Vaccination Era. *In: Pediatrics*, 127, de 3 de Janeiro, pp. 238-245.
- Macartney, K. K., Beutels, P., McIntyre, P., et al. (2005). Varicella vaccination in Australia. *In: J. Paediatr Child Health*, 41 (11), de Novembro de 2005, pp. 544-52.
- Mims, C., Drockrell, H., Goering, R., et al. (2005). *Microbiologia Médica*, 3ª Edição ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda, pp. 397-399.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., et al. (1998). *Medical Microbiology*, 3rd ed., Mosby, Inc.
- Palminha, P., Pité, M. R. e Lopo, S. (2001-2002). Vírus varicela-zóster. *In: 2º Inquérito Serológico Nacional*. Direção Geral de Saúde – Ministério da Saúde. Portugal.
- Prescott, L. M., Harley, J. P. e Klein, D. A. (2002). *Microbiología*, 5ª Edición. Aravaca (Madrid), McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U.
- Quinlivan, M. e Breuer, J. (2005). Structure of the varicella–zoster virus particle. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. Cambridge, Cambridge University Press.

- Quivy, R. C., L.V. (2003). Manual de Investigação em Ciências Sociais, 3 ed. Lisboa, Gradiva - Publicações, Lda, pp. 188.
- Rede Médicos-Sentinela (2007). O que se fez em 2005. Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.
- Rede Médicos-Sentinela (2008). O que se fez em 2006. Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.
- Rede Médicos-Sentinela (2009). O que se fez em 2007. Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.
- Rede Médicos-Sentinela (2010). O que se fez em 2008. Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.
- Reichelt, M., Brady, J. e Arvin, A. M. (2009). The Replication Cycle of Varicella-Zoster Virus: Analysis of the Kinetics of Viral Protein Expression, Genome Synthesis, and Virion Assembly at the Single-Cell Level. *In: Journal of Virology*. 83 (8), pp. 3904-3918.
- Reuss, A. M., Feig, M., Kappelmayer, L., et al. (2010). Varicella vaccination coverage of children under two years of age in Germany. *In: BMC Public Health*, 10, de, pp. 502.
- Sanmartí, L. S., Redonnet, M. S., Prat, A., *et al.* (2008). Vacunas frente al virus de la varicela zóster. *In: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26 (suplement 1), de January 2008, pp. 29-47.
- Sanofi Pasteur MSD, S. A. (2012). VARIVAX - Resumo das características do medicamento. INFARMED.
- S.I.P./S.P.P. (2009). Recomendações para a vacinação contra a varicela, Sociedade de Infeciologia Pediátrica / Sociedade Portuguesa de Pediatria.
- Smith Kline & French Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, L. (2011). VARILRIX - Resumo das Características do Medicamento. INFARMED.
- Soares, M. A. (2002). *Medicamentos não Prescritos – Aconselhamento Farmacêutico Vol.I. 2ª Edição*. Lisboa. Farmácia Portuguesa - Associação Nacional de Farmácias. pp 27-50, 493-907.
- Watson, B. M. (2002). Varicella: A Vaccine Preventable Disease? *In: Journal of Infection*, 44 (4), de Maio de 2002, pp.220-225.
- WHO (2008). Smallpox: dispelling the myths. *In: Bulletin - World Health Organization*, 86 (12), de Dezembro de 2008, pp. 917-9.

- Wolff, M. H. (1999). *Varicella-Zoster Virus: Molecular Biology, Pathogenesis, and Clinical Aspects*. Karger Publishers, pp. 1-2.
- Ziebold, C., von Kries, R., Lang, R., et al. (2001). Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *In: Pediatrics*, 108 (5), de Novembro de 2001.

Anexos



UNIVERSIDADE

FERNANDO PESSOA

WWW.UFP.PT

**INQUÉRITO:
VARICELA – EPIDEMIOLOGIA E VACINAÇÃO**

O presente inquérito surge no âmbito do projecto de graduação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, desenvolvida pelo mestrando Filipe Daniel Salazar de Sousa Ribeiro.

Tem como objectivo a recolha de informação sobre a epidemiologia da varicela e o índice de vacinação contra esta doença, é de carácter anónimo e todos os dados serão confidenciais.

**CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA
RECOLHA DE DADOS PARA TRABALHO ACADÉMICO**

Confirmando que expliquei de forma adequada e inteligível a finalidade e objectivos da recolha de dados epidemiológicos para elaboração do projecto de graduação.

Assinatura _____ Porto, 2012

O presente documento comprova a compreensão e aceitação dos princípios da aplicação deste inquérito para recolha de dados sobre varicela e vacinação, para elaboração de trabalho académico.

Declaro que concordo com o que me foi proposto pelo aluno que assina este documento e autorizo a recolha dos dados solicitados, para fins académicos.

Porto, ____ de _____ de 2012

Assinatura: _____

O tempo médio de preenchimento do inquérito é de 5 minutos.

INQUÉRITO

1. Ano de nascimento da criança: _____

2. Sexo da criança: Masculino

Feminino

3. Local de Residência: _____

4. A criança foi vacinada contra o vírus da varicela?

Sim Quando? (data da vacinação) ____ - ____ - _____

Quem recomendou a vacina?

Médico-família Pediatra

Farmacêutico Ninguém

Não

5. A criança já teve infecção por varicela?

Sim Quando? (idade) _____

Não

6. A criança teve alguma complicação aquando do desenvolvimento da infecção?

Sim Qual? _____

Não

7. Fez algum tratamento aquando da infecção?

Sim Qual? (se possível indicar o nome do medicamento)

Não

Obrigado pela sua colaboração!