

Impacto da vacinação contra varicela nos índices de morbimortalidade no Brasil**Impact of chickenpox vaccination on morbidity and mortality rates in Brazil**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-003

Recebimento dos originais: 02/06/2019

Aceitação para publicação: 02/07/2020

Alana Luanni Messias da Silva

Mestranda do programa de Pós-graduação em Análises Clínicas – modalidade profissional pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: alana.luanii@gmail.com

Joseneide da Silva Gouvêa

Especialista em Microbiologia pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: josysgouvea@hotmail.com

Andrea Nazaré Monteiro Rangel da Silva

Doutora em Saúde Pública pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-FIOCRUZ-PE

Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: andrearangel@ufpa.br

Luiz Fernando Almeida Machado

Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: lfam@ufpa.br

Jacqueline Cortinhas Monteiro

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil

E-mail: jacqueline@ufpa.br

Vânia Nakauth Azevedo

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará
Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal
do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil
E-mail: vna@ufpa.br

Antonio Carlos Rosário Vallinoto

Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Pará
Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal
do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil
E-mail: vallinoto@ufpa.br

Rosimar Neris Martins Feitosa

Doutora em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará
Instituição: Laboratório de Virologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal
do Pará

Endereço: Rua Augusto Correa, 01, Guamá, Belém - PA, Brasil
E-mail: rosimar@ufpa.br/rosimarnaris@yahoo.com.br

RESUMO

A infecção primária pelo vírus varicela-zoster (VZV) é responsável pelo desenvolvimento da doença conhecida como varicela ou catapora, a qual ocorre comumente na infância e é altamente contagiosa. No Brasil, desde setembro de 2013 o Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), introduziu a vacina tetravalente viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) com o objetivo de reduzir a morbimortalidade causada por este vírus. O objetivo deste trabalho foi descrever o perfil epidemiológico dos casos notificados e avaliar o impacto do programa de vacinação sobre a morbimortalidade da varicela no Brasil antes e após a introdução da vacina no Sistema Único de Saúde. Incluímos pessoas de ambos os sexos, menores de dez anos, com varicela, cujas informações epidemiológicas e de morbimortalidade foram inseridas no Departamento de Informática do SUS, no período de 2008 a 2018, para comparação dos casos notificados nos períodos pré e pós-vacinal. As internações associadas ao vírus varicela-zoster no Brasil no período pré-vacinal foram de 27.902, com maior ocorrência na região Sudeste. No período pós-vacinal ocorreram 13.759 internações resultando em uma redução de 50,1% quando comparado ao período pré-vacinal. A faixa etária com a maior frequência de casos em ambos os períodos foi de um a quatro anos (15.337 - 55% e 6.597 - 48% casos, respectivamente), seguida do grupo de menores de um ano (7.822 - 28% e 3.606 - 26%, respectivamente). Contudo, a taxa de mortalidade foi maior na faixa etária de menores de um ano em ambos os períodos (102 óbitos no período pré-vacinal e 57 no pós-vacinal). Embora tenha ocorrido redução no número absoluto de óbitos em todas as faixas etárias ao comparar os dois períodos, observou-se um aumento de óbitos em taxas percentuais em menores de um ano de idade (53,4% - pré-vacinal e 58,8% - pós-vacinal). A introdução da vacina tetravalente viral pelo SUS diminuiu consideravelmente as hospitalizações e óbitos por varicela no grupo etário alvo da vacinação, demonstrando a eficácia da vacina. Todavia ainda há a necessidade de realização de estudos multicêntricos objetivando o aprimoramento e ajuste das estratégias vacinais de acordo com a realidade brasileira para a manutenção de uma taxa de cobertura vacinal eficiente contra varicela e outros agravos imunopreveníveis por vacinas.

Palavras-chave: Varicela, Crianças, Vacinação, Brasil

ABSTRACT

Primary infection with the varicella-zoster virus (VZV) is responsible for the development of the disease known as chickenpox or chicken pox, which commonly occurs in childhood and is highly contagious. In Brazil, since September 2013, the Ministry of Health, through the National Immunization Program (PNI), introduced the tetravalent viral vaccine (measles, mumps, rubella and chickenpox) in order to reduce the morbidity and mortality caused by this virus. The objective of this study was to describe the epidemiological profile of the reported cases and to assess the impact of the vaccination program on the varicella morbidity and mortality in Brazil before and after the introduction of the vaccine in the Unified Health System. We included people of both genders, under ten years, with chickenpox, whose epidemiological and morbidity and mortality information were entered in the SUS Department of Informatics, from 2008 to 2018, to compare the cases reported in the pre and post-vaccination periods. The number of admissions associated with the varicella-zoster virus in Brazil in the pre-vaccination period was 27,902, with a higher occurrence in the Southeast region. In the post-vaccination period, there were 13,759 hospitalizations resulting in a reduction of 50.1% when compared to the pre-vaccination period. The age group with the highest frequency of cases in both periods was from one to four years (15,337 - 55% and 6,597 - 48% cases, respectively), followed by the group of children under one year old (7,822 - 28% and 3,606 - 26%, respectively). However, the mortality rate was higher in the age group of children under one year old in both periods (102 deaths in the pre-vaccination period and 57 in the post-vaccination period). Although there was a reduction in the absolute number of deaths in all age groups when comparing the two periods, there was an increase in deaths in percentage rates in children under one year of age (53.4% - pre-vaccination and 58.8% - post-vaccination). The introduction of the tetravalent viral vaccine by SUS significantly reduced hospitalizations and deaths from varicella in the target vaccination age group, demonstrating the vaccine's effectiveness. However, there is still a need to carry out multicenter studies aiming at improving and adjusting vaccine strategies according to the Brazilian reality to maintain an efficient vaccination coverage rate against chickenpox and other vaccine-preventable diseases.

Keywords: Varicella, Children, Vaccination, Brazil

1 INTRODUÇÃO

O herpesvírus humano 3 (*Human alphaherpesvirus 3* - HHV-3), conhecido como vírus varicela-zoster (VZV), pertence a Ordem *Herpesvirales*, Família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Varicellovirus* (WALKER et al., 2019). É um vírus constituído de DNA de fita dupla, envelopado, que mede de 180 - 200 nm de diâmetro e apresenta como principal característica a capacidade de estabelecer infecção crônica latente (BOSTIKOVA et al., 2011; COSTA et al., 2016).

A infecção primária pelo VZV é responsável pelo desenvolvimento da doença conhecida como varicela ou catapora, a qual ocorre comumente na infância e é altamente contagiosa, enquanto que o herpes zoster (HZ) é mais comum em adultos e é resultante da reativação do

vírus latente nos gânglios nervosos da raiz dorsal (WEAVER, 2009; TAKAO et al., 2012; COSTA et al., 2016).

A transmissão do VZV ocorre de pessoa a pessoa através da disseminação aérea de partículas virais/aerossóis provenientes da via respiratória do indivíduo infectado. O contato direto com o conteúdo líquido presente nas vesículas e bolhas cutâneas é também fonte de transmissão dos vírus, que podem alcançar a via respiratória dos indivíduos expostos através das mãos, fômites ou alimentos. Uma vez presente no trato respiratório, o vírus alcança o sistema linfático, através do qual se dissemina para o restante do corpo (WEAVER, 2009; SCHMID; JUMAAN, 2010).

Além das lesões cutâneas, febre e mal-estar geral, os doentes podem desenvolver outros agravos associados à infecção por VZV ou por consequência da mesma. Entre as principais complicações associadas à varicela estão infecções bacterianas da pele, pneumonia, sepses (DULOVIĆ et al., 2010; MAIA et al., 2015), glomerulonefrites, encefalites (ZOU et al., 2011), cerebelites (GRAHN; STUDAHL, 2015) e problemas hematológicos, como púrpura trombocitopênica e varicela hemorrágica (HAMADA; YASUMOTO; FURUE, 2004).

A primeira vacina com vírus vivo atenuado contra a varicela foi desenvolvida em 1974 no Japão, tendo sido incorporada no calendário nacional de imunização nos Estados Unidos da América em 1995 (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 1995).

No Brasil, a vacina contra a varicela está disponível desde o ano 2000 nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para indivíduos suscetíveis em situação de pré-exposição, para pessoas sem história de varicela e com maior risco de desenvolver doença grave e ou complicações associadas. Também já é utilizada em situação de pós-exposição, para imunocompetentes suscetíveis, comunicantes intra-hospitalares de casos de varicela. Esta vacina está também incluída no Calendário de Vacinação dos Povos Indígenas desde 2002 (BRASIL, 2018).

Neste contexto, o Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), introduziu a vacina tetravalente viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela - atenuada), a partir de setembro de 2013, exclusivamente, para as crianças de 15 meses de idade, que tenham recebido a primeira dose da vacina tríplice viral. E a partir de 2018 foi introduzida uma segunda dose da vacina contra varicela para crianças de quatro até seis anos de idade (BRASIL, 2018).

Por sua elevada contagiosidade, a doença está associada a problemas sociais relacionados à infecção como a ausência da criança doente no ambiente escolar, a perda de dias de trabalho

e de produtividade dos pais ou cuidadores e aos custos com medicamentos e internações hospitalares (HIROSE et al., 2016; WUTZLER et al., 2017).

A epidemiologia do VZV é um tema pouco estudado a nível nacional e há poucos dados relacionados ao período pós-implantação da vacina tetravalente viral no SUS. Assim, existe a necessidade de se conhecer melhor o cenário da epidemiologia e a situação vacinal na população brasileira para este agente. Portanto, este estudo teve como objetivo principal descrever o perfil epidemiológico dos casos de varicela no Brasil em indivíduos menores de 10 anos de idade e avaliar o impacto do programa de vacinação contra a varicela antes e após a introdução da vacina tetravalente viral no SUS no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional com dados secundários cujas informações epidemiológicas foram obtidas do Departamento de Informática do SUS (DATASUS - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>) de janeiro de 2008 a agosto de 2013, caracterizando o período pré-vacinal, e de setembro de 2013 a dezembro de 2018, que determina o período pós-vacinal; visando coletar informações sobre a morbidade e mortalidade associada ao VZV.

Foram acessadas a sessão de Morbidade Hospitalar do SUS em Informações Epidemiológicas e Morbidade, sobre os conteúdos: internações e óbitos. Foram incluídos no presente estudo pessoas de ambos os sexos, menores de dez anos de idade, com quadro caracterizado por infecção pelo VZV ocorrido no Brasil.

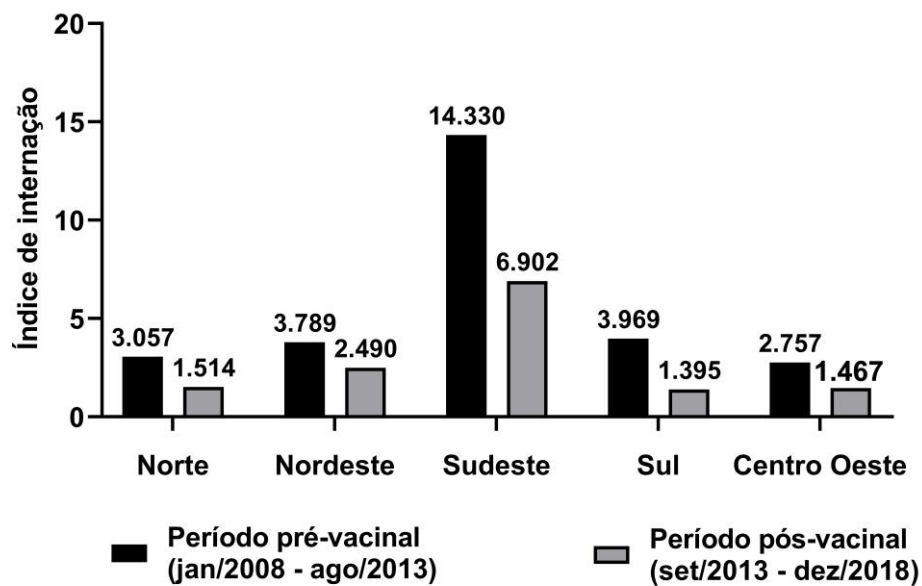
Quanto ao método de análise, os dados foram tabelados e quantificados usando o programa Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Estados Unidos) e as figuras foram feitas usando o programa GraphPad Prism 8.0.

3 RESULTADOS

No Brasil, o número total de internações associadas ao VZV no período janeiro de 2008 a agosto de 2013 (pré-vacinal) foi de 57.461, sendo que 27.902 (48,6%) ocorreram em crianças menores de 10 anos de idade. Na região Sudeste do país foi notificado o maior número de casos (14.330; 51,3%), enquanto na região Centro Oeste ocorreu o menor número, onde foram notificados 2.757 (9,8%). No período de setembro de 2013 a dezembro de 2018 (pós-vacinal), foram registradas 13.759 internações por varicela no Brasil na faixa etária alvo do estudo. A região Sudeste continuou apresentando os maiores índices de internação (6.902; 50,2%), porém

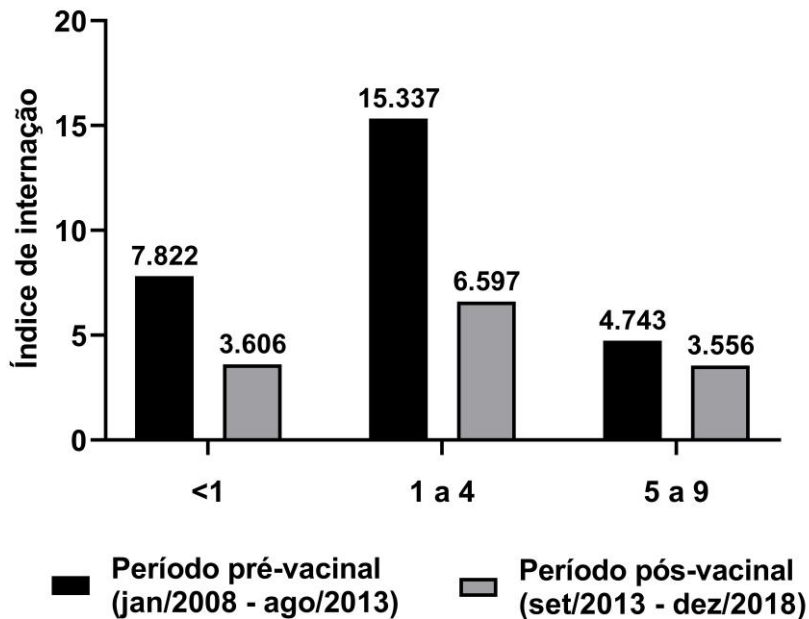
observou-se uma redução no número total de internações em todas as regiões do país quando comparado ao período pré-vacinal. Ao compararmos os dois períodos também constatamos uma redução nas taxas de internações de 50,5% para a região Norte, 34,3% para a região Nordeste, 51,8 % para a região Sudeste, 65,1% para a região Sul e 46,8% para a região Centro Oeste (Figura 1).

Figura 1. Número de internações por VZV em menores de 10 anos de idade, segundo a região - Brasil.



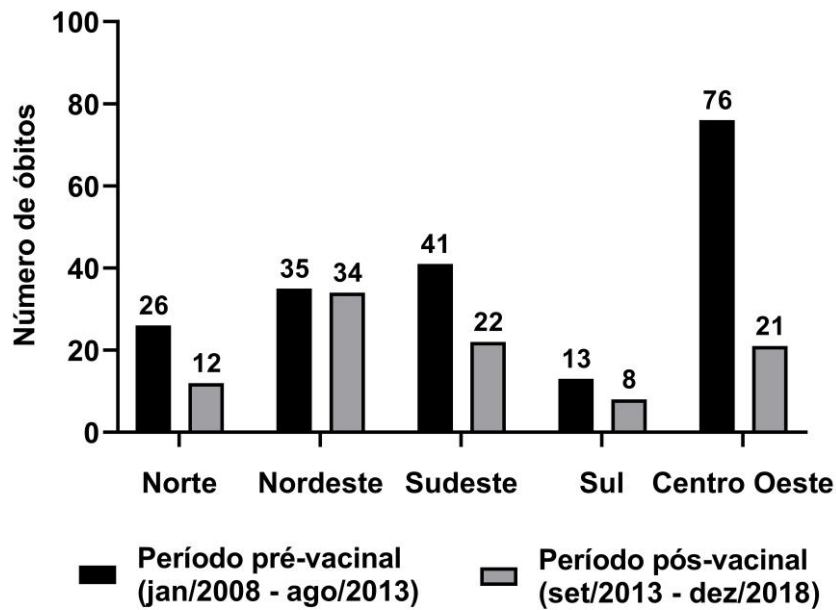
A faixa etária com a maior frequência de internações por varicela foi a de um a 4 anos, sendo 15.337 (55%) casos no período pré-vacinal e 6.597 (48%) casos no período pós-vacinal. Em seguida, a faixa etária mais acometida foi a de menores de um ano de idade, com 7.822 (28%) casos período pré-vacinal e 3.606 (26%) casos no período pós-vacinal, conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2. Número de internações por VZV segundo faixa etária (menores de 10 anos de idade), no período estudado – Brasil.



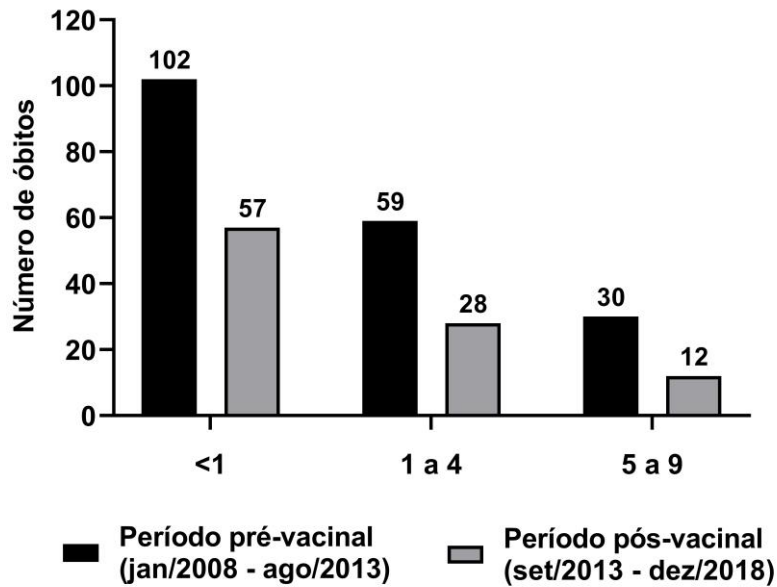
A totalidade de óbitos por VZV notificados nas regiões brasileiras no período pré-vacinal foi de 191. Na região Centro Oeste foi notificado o maior número com 76 óbitos (39,8%), enquanto na região Sul foram notificados apenas 13 (6,8%). No período pós-vacinal foram 97 óbitos, sendo que a região Nordeste apresentou o maior número, com 34 (35%) e o menor número foi registrado na região Sul com 8 (8,2%) casos notificados (Figura 3). Vale ressaltar uma redução total no número de óbitos de 47,7% ao comparar os dois períodos.

Figura 3. Número de óbitos por VZV em menores de 10 anos de idade, segundo a região, no período estudado – Brasil.



Com relação ao número de óbitos por faixa etária em ambos os períodos, a maior frequência de casos ocorreu em menores de um ano com 102 óbitos (53,4%) no período pré-vacinal e 57 (58,8%) no período pós-vacinal, demonstrando que embora tenha ocorrido uma redução no número absoluto de óbitos em todas as faixas etárias ao comparar os dois períodos, nessa faixa etária de menores de um ano ocorreu um aumento do percentual de número de óbitos (Figura 4).

Figura 4. Número de óbitos por VZV segundo faixa etária (menores de 10 anos de idade), no período estudado - Brasil.



4 DISCUSSÃO

A varicela é uma doença infecciosa, de transmissão direta, altamente contagiosa, muito comum na infância. Uma das medidas que vem sendo muito utilizada na prevenção da varicela é a vacinação da população infantil (MARIN et al., 2007; BOZZOLA; BOZZOLA, 2016).

Observou-se uma redução de 50,7% no número de internações associadas ao VZV no Brasil ao compararmos os períodos pré e pós-vacinal, sendo esses resultados similares aos observados em outro estudo no país (RIBEIRO et al., 2019). Porém essa taxa é inferior à observada em outros países (76,8%-94%), considerando o período de 5 a 7 anos após a introdução da vacina contra varicela (QUIAN et al., 2008; STRENG et al., 2013; HEYWOOD et al., 2014; TAFURI et al., 2015).

As regiões Sul e Nordeste apresentaram a maior e a menor taxa de redução de internações no Brasil (65,1% e 34,3%, respectivamente). Importante ressaltar que a cobertura vacinal média para a vacina tetravalente viral no período pós-vacinal (2014-2018) foi de 76,52% (região Sul) e 54,35% para a região Nordeste. E a média nacional no Brasil nesse período foi de 63,02% (BRASIL, 2020a) o que pode ter contribuído para a redução de internações no país, assim como para a ocorrência de diferentes índices regionais.

Tanto no período pré-vacinal quanto no período posterior à introdução da vacina tetravalente viral a notificação de internações foi maior na faixa etária de um a quatro anos de idade, dados que corroboram os resultados de outros autores (MOTA; CARVALHO-

COSTA, 2016; DINIZ et al., 2018; SCOTTA et al., 2018). Todavia foi notório o decréscimo de 57% nos casos de internações nessa faixa etária em relação ao período pré-vacinal, o que já era esperado pelos autores por corresponder à faixa etária de cobertura vacinal pelo calendário de imunização nacional. Dados também demonstrados anteriormente por outros trabalhos (SCOTTA et al., 2018; RIBEIRO et al., 2019).

Embora o maior número de internações dentre todo o período estudado tenha ocorrido na faixa etária de um a quatro anos, a taxa de mortalidade foi maior na faixa etária de menores de um ano de idade. Achados esses semelhantes aos de outro estudo realizado em 2018 no Brasil (SCOTTA et al., 2018).

Estas taxas elevadas permitem inferir que o risco de uma criança vir a óbito em decorrência da varicela é quase o dobro, caso ela tenha menos de um ano de idade. Este fato leva a crer que apesar do esforço para a imunização com a vacina tetravalente viral, as crianças menores de 12 meses não são contempladas com a vacinação (MOTA; CARVALHO-COSTA, 2016).

A vacina contra varicela no PNI é aplicada em crianças de 15 meses de idade, pois se acredita que a redução da circulação do VZV entre as crianças imunizadas beneficiaria as crianças menores de um ano através da chamada imunidade de rebanho (BRASIL, 2020b). Contudo tal fato não foi observado no presente estudo.

Embora o esquema preconizado pelo PNI tenha se mostrado altamente eficaz para prevenção de formas graves da doença, recomenda-se uma segunda dose para otimizar a eficácia da vacina, especialmente para a prevenção de formas leves e surtos da doença (BRASIL, 2018). Diante disso, no ano de 2018 o Ministério da Saúde por meio da nota informativa Nº 135-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS na qual orienta sobre as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação passou a disponibilizar a segunda dose da vacina varicela (atenuada) para crianças de quatro até seis anos de idade. A vacinação nesta faixa etária visa corrigir possíveis falhas vacinais da primeira dose, além de aumentar a proteção deste grupo alvo contra varicela, prevenindo ainda a ocorrência de surtos de varicela, especialmente em creches e escolas. Dados esses reforçados por trabalhos realizados por outros autores (HENRY et al., 2017; WUTZLER et al., 2017; ANDRADE et al., 2018).

Este estudo demonstrou que no período posterior à introdução da vacina tetravalente viral no SUS, ocorreu uma redução do número de internações e óbitos; a população de crianças de um a quatro anos foi a mais atingida, embora tenha ocorrido redução nos índices de internação. Contudo, a taxa de mortalidade foi maior na faixa etária dos menores de um ano

sugerindo que essa faixa etária não tenha sido protegida pela imunidade de rebanho tornando-se mais suscetível à infecção.

O presente estudo teve algumas limitações, pois no Brasil a varicela não é uma doença de notificação compulsória e a única maneira de monitoramento da doença se faz por meio das informações de hospitalizações e óbitos, porém é importante ressaltar que os casos de doença mais branda não são registrados. Além disso, como as informações do DATASUS são preenchidas e armazenadas em um banco de dados, sempre há a possibilidade de erros de registro, podendo superestimar ou subestimar os números apresentados. Vale destacar que o DATASUS não inclui informações referentes a indivíduos internados em sistemas privados de saúde.

5 CONCLUSÃO

A introdução da vacina tetravalente viral diminuiu consideravelmente as hospitalizações e óbitos por varicela no grupo etário alvo da vacinação. Esta vacina não apenas protege aqueles que a recebem, mas também a comunidade como um todo, pois quanto maior o número de pessoas vacinadas, menor o número de pessoas suscetíveis, portanto, menor a tendência de circulação do VZV. Contudo, ainda há a necessidade de realização de estudos multicêntricos objetivando o aprimoramento e ajuste das estratégias vacinais de acordo com a realidade brasileira para que se possa manter uma taxa de cobertura vacinal eficiente contra varicela e os outros agravos imunopreveníveis por vacinas no Brasil.

REFERÊNCIAS

ANDRADE AL, DA SILVA VIEIRA MA, MINAMISAVA R, TOSCANO CM, SOUZA MBL, FIACCADORI F, et al. Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: A case-control study. *Vaccine*. 2018;36(4):479-83. <http://doi:10.1016/j.vaccine.2017.12.011>

BOSTIKOVA V, SALAVEC M, SMETANA J, CHLIBEK R, KOSINA P, PRASIL P, et al. Genotyping of varicella-zoster virus (vzv) wild-type strains isolated in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155(4):379-384. <https://doi:10.5507/bp.2011.056>

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº 135-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília (DF):2018 [citado 1 maio 2020]. Disponível

em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Imunizacao/SEIMS-NotaInformativa135-mudancasnocalendarionacionaldevacinacao2018.pdf>.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Datasus. Coberturas vacinais segundo macrorregião. 2014-2018. 2020a Disponível em http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def

BRASIL. Ministério da Saúde. Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela). 2020b [citado 5 maio 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaTetraviral-final.pdf>

BOZZOLA E, BOZZOLA M. Varicella complications and universal immunization. *J Pediatr* (Rio J). 2016;92(4):328-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.05.001>

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics*.1995;95(5):791-796.

COSTA MRM, MONTEIROS TAF, LINHARES AC, COSTA IB, KAIANO JHL, OLIVEIRA DS, et al. Vírus da varicela-zoster: identificação dos genótipos em casos de varicela e herpes-zoster nos Municípios de Ananindeua, Belém e Marituba, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2016;7(3):31-41. <https://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000300004>

DINIZ LMO, MAIA MMM, OLIVEIRA YV, MOURÃO MSF, COUTO AV, MOTA VC, et al. Study of Complications of Varicella-Zoster Virus Infection in Hospitalized Children at a Reference Hospital for Infectious Disease Treatment. *Hosp Pediatr*. 2018; 8(7):419–25. <http://doi:10.1542/hpeds.2017-0086>

DULOVIĆ O, GVOZDENOVIĆ E, NIKOLIĆ J, SPURNIĆ AR, KATANIĆ N, KOVAREVIĆ-PAVIĆEVIĆ D. Varicella Complications: Is It Time to Consider a Routine Varicella Vaccination? *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(7):523-529. <https://doi:10.2298/vsp1007523d>

GRAHN A, STUDAHL M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71(3):281-293. <https://doi:10.1016/j.jinf.2015.06.004>

HAMADA M, YASUMOTO S, FURUE M. A case of varicella-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. *J Dermatol*. 2004;31(6):477-479. <https://doi:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00536.x>

HENRY O, BRZOSTEK J, CZAJKA H, LEVINIENE G, RESHETKO O, GASPARINI R, et al. One or two doses of live varicella virus-containing vaccines: Efficacy, persistence of immune responses, and safety six years after administration in healthy children during their second year of life. *Vaccine*. 2018;36(3):381-87. <http://doi:10.1016/j.vaccine.2017.11.081>

HEYWOOD AE, WANG H, MACARTNEY KK, MCINTYRE P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: an ecological study. *Bull World Health Organ*. 2014;92:593-04. <http://doi:10.2471/BLT.13.132142>

HIROSE M, GILIO AE, FERRONATO AE, RAGAZZI SLB. Impacto da vacina varicela nas taxas de internações relacionadas à varicela: revisão de dados mundiais. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(3):359-66.

MAIA C, FONSECA J, CARVALHO I, SANTOS H, MOREIRA D. Estudo Clínico-Epidemiológico da Infecção Complicada por Vírus Varicela-Zoster na Idade Pediátrica. *Acta Med Port*. 2015;28(6):741-748.

MARIN M, GÜRIS D, CHAVES SS, SCHMID S, SEWARD JF. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.

MOTA AM, CARVALHO-COSTA FA. Varicella zoster virus related deaths and hospitalizations before the introduction of universal vaccination with the tetraviral vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):361-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.10.003>

QUIAN J, RÜTTIMANN R, ROMERO C, et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):845-50. <http://doi:10.1136/adc.2007.126243>

RIBEIRO MZ, KUPEK E, RIBEIRO PVZ, PINHEIRO CEA. Impact of the tetra viral vaccine introduction on varicella morbidity and mortality in the Brazilian macro regions. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;S0021-7557(19)30254-2. <http://doi:10.1016/j.jped.2019.10.009>

SCHMID DS, JUMAAN AO. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):202-217. <https://doi:10.1128/CMR.00031-09>

SCOTTA MC, PATERNINA-DE LA OSSA R, LUMERTZ MS, JONES MH, MATTIELLO R, PINTO LA. Early impact of universal varicella vaccination on childhood varicella and herpes zoster hospitalizations in Brazil. *Vaccine*. 2018;36(2):280-84. <http://doi:10.1016/j.vaccine.2017.11.057>

STRENG A, GROTE V, CARR D, HAGEMANN C, LIESE JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis*. 2013;13:303. <http://doi:10.1186/1471-2334-13-303>

TAFURI S, FORTUNATO F, CAPPELLI MG, COZZA V, BECHINI A, BONANNI P, et al. Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:214-9. <http://doi:10.4161/hv.36153>

TAKAO Y, MIYAZAKI Y, ONISHI F, KUMIHASHI H, GOMI Y, ISHIKAWA T, et al. The Shozu Herpes Zoster (SHEZ) study: rationale, design, and description of a prospective cohort study. *J Epidemiol*. 2012;22(2):167-174. doi:10.2188/jea.je20110035

WALKER PJ, SIDDELL SG, LEFKOWITZ EJ, MUSHEGIAN AR, DEMPSEV DM, DUTILH BE, et al. Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*. 2019;164:2417-29. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04306-w>

WEAVER BA. Herpes zoster overview: natural history and incidence. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6 Suppl 2):S2-S6.

WUTZLER P, BONANNI P, BURGESS M, GERSHON A, SÁFADI MA, CASABONA G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):833-43. <https://doi:10.1080/14760584.2017.1343669>

ZOU GM, CHEN YP, LI WG. A case report of varicella-zoster virus infection associated glomerulonephritis and encephalitis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;43(6):914-918.