

MAKI HIROSE

**Atendimentos e internações de crianças e
adolescentes com varicela em hospital geral
antes da introdução da vacina varicela no
Programa Nacional de Imunizações**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Elias Gilio

**SÃO PAULO
2018**

MAKI HIROSE

**Atendimentos e internações de crianças e
adolescentes com varicela em hospital geral
antes da introdução da vacina varicela no
Programa Nacional de Imunizações**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Elias Gilio

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hirose, Maki

Atendimentos e internações de crianças e adolescentes com varicela em hospital geral antes da introdução da vacina varicela no Programa Nacional de Imunizações / Maki Hirose. -- São Paulo, 2018.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Alfredo Elias Gilio.

Descritores: 1.Varicela 2.Herpessvírus humano 3.Vacina contra varicela 4.Hospitalização 5.Cuidados críticos 6.Fatores de risco 7.Indicadores básicos de saúde 8.Taxas, razões e proporções 9.Epidemiologia

USP/FM/DBD-302/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

***“O coração do homem pode fazer planos,
mas a resposta certa dos lábios vem do Senhor”***

Provérbios cap.16, vs. 1

***“A minha esposa Paula, aos meus filhos Clara e André,
ao meu pai Shoso e a minha mãe Sanae, com amor”.***

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Alfredo Elias Gilio, pela dedicação a este trabalho, confiança e sobretudo, pela paciência em orientar este iniciante no ofício de pesquisador.

Ao Dr. Rodrigo Locatelli Pedro Paulo pelo auxílio e parceria na análise estatística deste trabalho.

À Dra Denise Swei Lo e Dra Eloísa Correa de Souza, minhas chefes no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, assim como a minha antiga chefe, Dra Selma Lopes Betta Ragazzi, pelo apoio e incentivo.

A minha colega, e amiga Dra. Angela Esposito Ferronato pelo auxílio nas dúvidas acadêmicas e incentivo ao longo do curso de mestrado.

A todos os colegas da equipe da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da USP, que apesar de toda dificuldade enfrentada nos últimos anos continuam se dedicando ao ensino, assistência e pesquisa.

A todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística – SAME do Hospital Universitário da USP que apesar de estarem em menor número me apoiaram na busca dos prontuários dos pacientes internados.

Ao meu pai, Shoso Hirose e minha, Sanae Hirose pelo incentivo e apoio em toda minha vida, assim com as minhas irmãs, Chie, Miwa e Mari.

A minha esposa Paula, minha filha Clara e meu filho André pela compreensão e paciência nas várias horas em que poderia estar com vocês, mas tive que me recolher para me dedicar ao Mestrado.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 Conceito	2
1.2 Agente etiológico	2
1.3 Epidemiologia	2
1.4 Quadro clínico	3
1.5 Diagnóstico de varicela	4
1.6 Complicações da varicela	4
1.7 Tratamento da varicela	5
1.8 Vacina Varicela	6
1.9 Varicela no Brasil – epidemiologia	6
1.10 Vacina varicela no Brasil	7
1.11 Impacto da vacina varicela no Brasil	8
2 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	9
3 – HIPÓTESES	12
4 – OBJETIVOS	14
5 - CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
5.1 Descrição executiva do estudo	17
5.2 Critérios de inclusão	18
5.3 Critérios de exclusão	18

5.4	Dados coletados	19
5.5	Faixas de idade com especial atenção neste estudo	19
5.6	Definição de imunossupressão neste estudo	19
5.7	Descrição das variáveis	19
5.8	Cálculo amostral	21
5.9	Análise estatística	21
5.10	Considerações éticas	22

6 – RESULTADOS **23**

6.1	Atendimentos de pacientes <15 anos com varicela no PSI	25
6.1.1	Atendimentos por ano e total de atendimentos	25
6.1.2	Atendimentos por faixa de idade	26
6.1.3	Sazonalidade – atendimentos ao longo dos meses do ano ...	28
6.1.4	Desfecho dos pacientes atendidos no PSI	29
6.2	Internações de crianças e adolescentes com varicela	29
6.2.1	Internações por ano e total de internações	29
6.2.2	Internações por faixa etária	30
6.2.3	Internações em faixas etárias de atenção especial	32
6.2.4	Risco de internação em diversas faixas etárias	32
6.2.5	Sazonalidade das internações por varicela	33
6.2.6	Condição imunológica dos pacientes internados	34
6.2.7	Causas de internação dos pacientes com varicela	34
6.3	Internações em UTI	36
6.3.1	Internações de UTI em relação ao total de internações	36
6.3.2	Internações em UTI por faixa etária	36
6.3.3	Internações em UTI nas faixas etárias de especial atenção ..	38
6.3.4	Motivo da indicação de UTI nos pacientes internados com varicela	38
6.3.5	Análise dos fatores de risco para internação em UTI (idade, dados clínicos, dados laboratoriais da admissão)	39
6.4	Desfecho das internações	40
6.4.1	Tempo de internação	40

6.4.2 Desfecho final das interações	42
7 – DISCUSSÃO	44
8 – CONCLUSÕES	51
9 – ANEXOS	54
10 – REFERÊNCIAS	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIH	Autorizações de Internações Hospitalares
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Código Internacional de Doenças
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
DP	Desvio padrão
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HU	Hospital Universitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IGHVZ	Imunoglobulina humana antivaricela-zoster
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PNI	Programa Nacional de Imunização
PSI	Pronto-Socorro Infantil
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SBIIm	Sociedade Brasileira de Imunizações
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SIM	Sistema de informações sobre mortalidade
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI-S	Necessitou de UTI
UTI-N	Não necessitou de UTI

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Súmula das taxas relacionadas a varicela calculadas pelo estudo.. 52

Quadro 2 – Epidemiologia da varicela em crianças iguais ou maiores que 12
meses e menores de 15 meses ,..... 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo de atendimentos e hospitalizações por varicela e análise dos casos de internação em UTI	24
Figura 2 – Atendimento de crianças com varicela no PSI em 10 anos – 2003 a 2012	25
Figura 3 – Quantidade de pacientes atendidos no PSI com varicela nas diferentes faixas etárias no período entre 2003 e 2012 (n = 8520)	27
Figura 4 – Distribuição dos atendimentos de pacientes com varicela no PSI entre o primeiro e segundo semestres do ano – meses do ano entre 2003 e 2012 (n=8520)	28
Figura 5 – Variação do número de pacientes internados com varicela ao longo do período de 2003 a 2012 (n=508)	29
Figura 6 – Número de pacientes internados com varicela distribuídas por faixas etárias (HU-USP 2003 e 2012, n = 508)	31
Figura 7 - Distribuição das internações de pacientes com varicela no HU-USP no primeiro e segundo semestres do ano e ao longo dos meses do ano. Dados entre 2003 e 2012 (n=508)	33
Figura 8 – Distribuição por faixa etária dos pacientes que internaram na UTI pediátrica do HU-USP com varicela por faixa etária. Dados entre 2003 e 2012 (n=36)	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação do número de atendimentos de pacientes com varicela comparada ao total de atendimentos no PSI entre 2003 e 2012	26
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com varicela atendidos no PSI em faixas etárias e a porcentagem sobre o total de pacientes (2003 a 2012) ..	27
Tabela 3 – Número de pacientes atendidos com varicela no PSI entre 2003 e 2012 nas faixas etárias específicas de 0-12 meses e 0-15 meses ...	28
Tabela 4 – Participação dos pacientes internados na enfermaria de pediatria no âmbito das internações procedentes do PSI entre 2003 e 2012	30
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes com varicela atendidos no PSI em faixas etárias e a porcentagem sobre o total de pacientes (2003 a 2012)	31
Tabela 6 - Número de pacientes internados com varicela entre 2003 e 2012 nas faixas etárias específicas de 0-12 meses e 0-15 meses	32
Tabela 7a - Odds ratio de internação utilizando faixas etárias estabelecidas por referências relacionadas à idade de indicação da vacina varicela (12 e 15 meses)	32
Tabela 7b – Estimativa do odds ratio de internação utilizando diferentes faixas etárias	33
Tabela 8 – Descrição de pacientes internados no HU-USP com varicela quanto à presença de imunodeficiências – 2003 a 2012 (n=488)	34

Tabela 9 – Descrição das principais diagnósticos de complicação da varicela nos pacientes hospitalizados no HU-USP entre 2003 a 2012 com varicela (n=508)	35
Tabela 10 – Utilização de leitos de UTI nos pacientes internados na enfermaria de pediatria do HU-USP ao longo do período de 2003 e 2012.....	36
Tabela 11 – Comparação de pacientes maiores e menores de 5 anos em relação à internação em UTI (UTI-S) e não internação em UTI (UTI-N) no período de 2003 a 2012.....	38
Tabela 12 – Destaque do número de internações nas faixas etárias relacionadas à idade de indicação da vacina varicela e a porcentagem em relação ao total de internações (2003 e 2012),....	38
Tabela 13 – Principais causas de indicação de unidade de terapia intensiva (UTI) nos pacientes internados com varicela (entre 2003 a 2012; n=36).....	38
Tabela 14 – Recursos utilizados pelos pacientes com varicela que necessitaram de UTI	39
Tabela 15 - Estimativa do odds ratio de internação em UTI nos pacientes hospitalizados com varicela: comparativo de diversas faixas etárias	39
Tabela 16 – Comparação entre os pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e os que não necessitaram de (UTI-N) quanto aos dados da história de entrada e da evolução	40
Tabela 17 – Comparação entre os pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e os que não necessitaram de UTI (UTI-N) quanto aos dados laboratoriais de admissão	40

Tabela 18a - Caracterização do tempo de internação de todos os pacientes e a comparação do tempo de internação entre os pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e os que não necessitaram de UTI (UTI-N).....	41
Tabela 18b - Comparação do tempo de internação – em dias - dos pacientes segundo a topografia acometida na complicação da varicela	41
Tabela 18c - Comparação do tempo de internação dos pacientes segundo o diagnóstico da complicação da varicela	42
Tabela 19 – Descrição do desfecho das 508 internações de pacientes com varicela.....	42

RESUMO

Hirose M. *Atendimentos e internações de crianças e adolescentes com varicela em hospital geral antes da introdução da vacina varicela no Programa Nacional de Imunizações* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Conhecida desde os tempos de Hipócrates, a varicela é autolimitada e isenta de complicações na maioria dos casos, mas responde por absenteísmo escolar das crianças e laboral dos cuidadores, além de hospitalizações e óbitos em pacientes previamente hígidos. Após a incorporação da vacina varicela no calendário americano em 1995, diversos países têm verificado suas epidemiologias para análise de custo-benefício da vacinação; alguns já vêm publicando resultados do impacto da vacina. O Brasil incluiu a vacina no calendário vacinal para crianças de 15 meses em 2013 e vem avaliando o seu impacto. **Objetivos:** Aprimorar dados pré-vacinais num hospital universitário de atenção secundária, descrevendo atendimentos de Pronto-Socorro Infantil (PSI), hospitalizações e internações em unidade de terapia intensiva (UTI) por varicela; caracterizar o perfil etário, sazonalidade e diagnósticos das complicações da doença, além de analisar possíveis fatores de risco para internação e evolução grave. **Metodologia:** Estudo retrospectivo descritivo de crianças e adolescentes menores de 15 anos com varicela, no período entre janeiro de 2003 e dezembro de 2012. Relacionamos os resultados à população local para calcular taxas de incidência, hospitalização, internação em UTI e óbito relacionadas à doença. O registro informatizado do hospital forneceu a lista de pacientes com diagnóstico de varicela no atendimento de PSI ou na internação; prontuários foram consultados para coleta de dados que foram submetidos a análise em programas estatísticos. **Resultados:** Ocorreram 8520 atendimentos em PSI com varicela, 508 destes (6,0%) sendo hospitalizados, 36 destes últimos (7,1%) necessitando de UTI e 2 óbitos (0,4% dos internados), fornecendo as seguintes taxas médias anuais: 887,5 atendimentos, 52,9 hospitalizações, 3,8 internações em UTI e 0,21 óbitos para 100.000 habitantes até 15 anos. Crianças abaixo de 5 anos representaram 75% dos atendimentos, 92,3% das hospitalizações e 88,9% das internações em UTI. Lactentes entre 12 e 15 meses representaram 4,5% dos atendimentos, 6,5% das hospitalizações e 6,1% das internações em UTI. O segundo semestre do ano representou 89,4% dos atendimentos de PSI. Os menores de 5 anos atendidos no PSI tiveram 4,3 vezes maior chance de internação que os maiores de 5 anos, mas a idade não representou diferença no risco para necessidade de UTI. Infecções de pele e partes moles causaram 72,6% das hospitalizações, enquanto problemas respiratórios e neurológicos responderam por 20,1% e 1%, respectivamente. O motivo principal da indicação de UTI foi instabilidade hemodinâmica; 58,3% necessitaram de drogas vasoativas. Comparando os que necessitaram de UTI e os que não necessitaram, os

primeiros apresentavam maior tempo de varicela à admissão, febre mais prolongada após internação, maior quantidade absoluta e relativa de neutrófilos e suas formas jovens, Proteína C reativa mais alta e plaquetas reduzidas nos exames admissionais. **Conclusão:** As taxas epidemiológicas verificadas neste estudo se mostraram dentro do descrito em literatura; as infecções secundárias de pele e partes moles na varicela, sem CID10 específico, prevalecem sobre complicações como pneumopatia, meningite e encefalite, que possuem descritores específicos, como causas de internação e dados de história e exames admissionais podem ajudar a apontar gravidade.

Descritores: varicela; herpesvirus humano 3; vacina contra varicela; hospitalização; cuidados críticos; fatores de risco; indicadores básicos de saúde; taxas, razões e proporções; epidemiologia.

ABSTRACT

Hirose M. *Varicella-related children and adolescents admission and hospitalization in general hospital before varicella vaccine introduction in National Immunization Program* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Known since Hippocrates times, varicella is self-limited and complication-free in most cases, but it responds to school and labor absenteeism of children and caregivers, as well as previously healthy patients hospitalizations and deaths. After varicella vaccine was recommended for routine use in United States in 1995, several countries reviewed their epidemiology for cost-benefit analysis of vaccination; some of them published vaccine impact results. Brazil included varicella vaccine in immunization routine for 15 months child in 2013 and has been appraising its impact. **Objectives:** Improve pre-vaccination data from secondary care university hospital describing pediatric urgent care (PUC) assessment, inpatient department and pediatric intensive care unit (PICU) hospitalizations; define age profile, seasonality and varicella complications diagnoses and analyze hospitalization and severe evolution possible risk factors. **Methods:** This report is aimed to retrospectively discriminate children and adolescents under 15 years with varicella from January 2003 to December 2012. Local population was considered to propose varicella-related PUC visit, hospitalization, PICU stay and death rates. Hospital registration provided computerized varicella-diagnosed PUC assessment, inpatient and PICU patient list; data collected from its charts were submitted to statistical program analysis. **Results:** 8520 PUC varicella cases were reported, 508 of them (6.0%) were hospitalized, 36 of them (7.1%) required PICU and 2 died (0.4% of hospitalized patients), providing following annual rates: 887.5 assessments, 52.9 hospitalizations, 3.8 PICU admissions and 0.21 deaths per 100,000 inhabitants up to 15 years. Children younger than 5 years accounted for 75% of PUC visits, 92.3% of hospitalizations and 88.9% of PICU admissions. Infants between 12 and 15 months represented 4.5% of PUC visits, 6.5% of hospitalizations and 6.1% of PICU admissions. Second half of the year accounted 89.4% of PUC attendances. Under 5 years PUC child had 4.3 more hospitalization risk than those older than 5 years, but age did not represent difference in PICU risk. Skin and soft tissue infections caused 72.6% of hospitalizations, while respiratory and neurological problems accounted for 20.1% and 1%, respectively. The main reason for PICU indication was hemodynamic instability; 58.3% required vasoactive drugs. Comparing those who needed PICU and those who did not need them, the former had longer time of varicella on admission, longer fever after hospitalization, greater absolute and relative amount of neutrophils and their young forms, higher C-reactive protein levels and reduced platelets in admission exams. **Conclusion:** epidemiological rates verified in this study were

within described in literature; secondary skin infections and soft tissues in varicella, without specific ICD-10, overcome complications as pneumopathy, meningitis, and encephalitis, which have specific descriptors; anamnesis and admission examinations data may help predict severity.

Descriptors: chickenpox; herpesvirus 3, human; chickenpox vaccine; hospitalization; critical care; risk factors; health status indicators; rates, ratios and proportions; epidemiology.

1 – INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

1.1 Conceito

O termo “varicela” vem do diminutivo da palavra “*varus*” que em latim significa pústula e foi supostamente descrita em 1764 por Vogel¹ e foi nesse período – final do século 18 - que se quebrou o conceito que vigorou por muito tempo de que a varicela seria uma varíola numa forma mais branda¹. Doenças caracterizadas pelo surgimento de bolhas na pele já eram descritas desde a antiguidade, sendo atribuído a Hipócrates o termo “herpes”. No Brasil a doença é conhecida popularmente como “catapora”, que em tupi-guarani significa “fogo que emerge”.

1.2 Agente etiológico

O agente etiológico da varicela é o vírus varicela-zoster, um DNA-vírus da família *herpesviridae* de 150-200nm de diâmetro com DNA de dupla-fita linear, com capsídeo hexagonal e envelope composto por lipídios e espigões formados por glicoproteínas. É conhecido também como alfa-herpes-vírus 3, um dos oito herpes-vírus que podem provocar doenças nos humanos, podendo se manifestar de duas formas clínicas: a varicela, que é a doença primária, altamente contagiosa e extremamente comum na infância e o herpes zoster, uma reativação da forma latente do vírus². É provável que tenha sido o médico Janos von Bókay o primeiro a sugerir entre 1888-1892 que tanto varicela como Herpes Zoster têm o mesmo agente etiológico, através da constatação de que crianças susceptíveis expostas a adultos com Herpes Zoster desenvolviam varicela¹⁻². O vírus da Varicela, depois foi visualizado em microscopia eletrônica por Ruska em 1948 e o sequenciado de seu DNA realizado por Davison e Scott em 1986¹.

1.3 Epidemiologia

A doença tem distribuição universal, com incidência que parece depender da idade, do clima e da densidade populacional, havendo picos de maior intensidade a cada 2-5 anos^{3,4}. Os Estados Unidos da América apresentavam 4 milhões de casos por ano de varicela, com 11 mil internações relacionadas à doença e 100 mortes por ano na era pré-vacinal⁵. Estudos mostram maior incidência em crianças menores de 5 anos, sendo que investigações soroepidemiológicas descrevem positividade maior que

80% por volta de 5 anos, 90% por volta de 10 anos e próximo de 100% aos 35 anos talvez por estes números, há autores relatando que a ordem de grandeza da incidência anual se equipara ao da natalidade dessa localidade^{5,6}. A doença tem uma taxa de infectividade alta que vai de 61-100% dos contactuantes não imunes; por esse motivo, o afastamento escolar para isolamento da criança infectada se torna mandatório, implicando como consequência, no absenteísmo dos seus cuidadores do trabalho; um ônus indireto muitas vezes não computado diante desta doença^{7,8}.

1.4 Quadro clínico

Período de incubação é de 10 a 21 dias (geralmente de 14-15 dias), sendo a doença transmitida por via aérea (gotículas e aerossol). É conhecida pelas características lesões polimórficas que surgem em salvas, evoluindo numa sequência: mácula, pápula, vesícula, pústula e crosta, espalhando-se rapidamente pelo corpo com distribuição centrífuga. Os picos febris costumam ser concomitantes ao surgimento de novas lesões, observando-se lesões em vários estágios de evolução em todos os seguimentos do corpo. Essa lesões, que podem também acometer mucosa oral conjuntiva e vagina, vão surgindo por um período de 1 a 7 dias². Sintomas sistêmicos como astenia, inapetência e cefaleia costumam acompanhar o quadro⁹. Cerca de 94% das infecções são sintomáticas e quando envolve pacientes imunossuprimidos, gestantes, adolescentes ou adultos, menores de 1 ano e recém-nascidos de mães que manifestaram varicela entre 5 dias antes e dois dias depois do parto, pode haver maior morbimortalidade. As lesões também costumam ser mais numerosas nos casos secundários (domicílio, creche ou enfermarias)^{9,10}. Entretanto, mesmo os indivíduos hígidos podem ter uma evolução grave e até fatal. A varicela congênita ocorre em até 2% dos fetos cujas mães apresentam a doença até a vigésima semana gestacional, podendo se manifestar com anomalias congênitas como extensas cicatrizes cutâneas, membros hipoplásicos, alterações oculares como coriorretinite e catarata e malformações em sistema nervoso central (SNC). Algumas crianças vacinadas podem apresentar quadros clínicos bastante frustrados, com lesões cutâneas que podem gerar dúvidas diagnósticas.

O Herpes Zoster se manifesta quando há reativação do vírus que se encontra latente nos gânglios sensitivos dorsais; ocorre geralmente anos - mais frequentemente décadas - após a primeira infecção pelo alfa-herpes-vírus. Inicia com lesões papulares eritematosas em faixas que se estendem unilateralmente ao longo de um ou mais dermatômos e que logo evoluem com formação de vesículas agrupadas em áreas de base eritematosas. Estas bolhas se transformam em pústulas e depois em crostas ao longo de um período de 7 a 10 dias. É autolimitada, sem sintomas sistêmicos na maioria dos pacientes, ocorrendo cicatrização espontânea das lesões que podem ficar hiperpigmentadas por vários meses¹¹. A lesão pode ter recorrência no mesmo local ou em outros dermatômos. A dor localizada costuma preceder o exantema em dias ou semana e pode ter diferentes intensidades; geralmente indolores ou brandas em crianças e moderadas a intensas nos adultos¹². Além disso, em 10 a 15% dos casos a queixa algica pode persistir mesmo após a resolução da lesão cutânea, se tornando dor crônica no paciente acometido¹³.

1.5 Diagnóstico de varicela

O diagnóstico é essencialmente clínico, com base na história, relato de contato com pacientes com varicela e no exame cuidadoso das lesões cutâneas, com destaque para a presença de lesões em diferentes estágios de evolução nas diversas partes do corpo. Numa fase inicial, quando do surgimento das primeiras vesículas, a lesão em aspecto de gota de água com uma umbilicação central, numa base eritematosa pode ser útil. O diagnóstico laboratorial específico por cultura viral (demanda 4-5 dias), exame de reação de cadeia da polimerase, técnicas de imunoflorescência e sorologias não são fundamentais na maioria das vezes, ficando reservados para doenças atípicas e fatais, estudos epidemiológicos para planejamento de programas de vacinação universal ou para controles após início da vacinação e outras situações em que se necessita diferenciar vírus selvagem do vírus vacinal⁹.

1.6 Complicações

As principais complicações são as infecções secundárias de pele, que podem ser desde infecções bacterianas superficiais por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes* (Grupo A), passando por lesões mais profundas como

celulite e até quadros dramáticos e invasivos - frequentemente relacionados ao estreptococo beta hemolítico do grupo A - como síndrome do choque tóxico e fasciíte necrosante; doenças pulmonares como pneumonias, pneumonites, crises de sibilância (doenças respiratórias obstrutivas agudas) e finalmente afecções em SNC como cerebelite, encefalite e meningite¹⁴⁻¹⁷. Complicações em outros sistemas como conjuntivite, mucosite, gastroenterite, sinovite, nefrite, miocardite, púrpura trombocitopênica, púrpura de Henoch Schönlein e a Síndrome de Reye fazem parte das outras complicações por varicela^{18,19}.

1.7 Tratamento da varicela

A maioria das crianças apresenta evolução autolimitada e benigna, não requerendo tratamento específico para a doença. O uso de antivirais como aciclovir está indicado nos imunossuprimidos, na varicela intrauterina e nas complicações relacionadas ao vírus, como encefalite, acometimento ocular e pneumonite. Ao longo das últimas décadas a medicação passou a ser indicada para adolescentes e adultos com varicela, para pacientes com dermatite crônica ou cardiopatia, para usuários de corticosteróides inalatórios ou salicilatos e em casos secundários no domicílio, tendo como objetivo a redução da chance de evoluir para formas graves e para evitar complicações. Um estudo de revisão foi publicado por Klassen e colaboradores em 2005 com objetivo de avaliar a ação do aciclovir na redução dos sintomas e da duração da varicela, além de analisar possíveis complicações da doença relacionadas ao uso da medicação e os efeitos adversos²⁰. A revisão selecionou três estudos randomizados e controlados para sugerir que a medicação é efetiva na redução do número de dias de febre e na redução do número de lesões em crianças híginas, sem efeitos adversos ou complicações de varicela relacionadas a ela²⁰. Entretanto, cabe ressaltar que o efeito do aciclovir é significativo quando indicado até 72 horas do início da varicela.

O uso de antitérmicos requer cuidado, sendo contraindicado o uso do ácido acetilsalicílico, relacionado ao desenvolvimento da Síndrome de Reye, assim como os anti-inflamatórios não hormonais como ibuprofeno devem ser utilizados com cautela quanto associado ao paracetamol, pelo maior risco de infecção invasiva por *Streptococcus pyogenes* (Grupo A)^{21,22}. Os tratamentos das complicações

bacterianas secundárias devem seguir a terapêutica específica de cada caso.

1.8 Vacina varicela

A vacina com vírus vivo atenuado da varicela foi desenvolvida há mais de 40 anos no Japão a partir do vírus da varicela isolado de um paciente de sobrenome Oka que deu origem ao nome da cepa. Após passagens seriadas em vários tipos de células obteve-se um vírus atenuado vacinal que foi aplicado num grupo de 23 crianças soronegativas internadas numa enfermaria onde surgiu um caso de varicela. Houve soroconversão em todas, com apenas 2 crianças tendo a doença mais branda e mais quatro tendo tido febre sem exantema; um resultado surpreendente em relação ao esperado para uma doença de alta infectividade. O resultado foi publicado em 1974 por Takahashi e colaboradores e após vários estudos complementares a vacina passou a ser disponível comercialmente em 1987^{23,24}. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou a cepa Oka como a mais apropriada para o desenvolvimento de vacinas. Os Estados Unidos da América instituíram a vacinação universal contra a varicela em 1995, quando a incidência anual da doença naquele país ficava na ordem de 4 milhões de casos, com 11 mil internações e 100 mortes. A vacina tem imunogenicidade que pode variar entre 56,1% a 98,6%, confere proteção de 95% para as formas graves e 75-80% para a doença²⁴⁻²⁷.

O impacto da introdução da vacina nos atendimentos de emergência e nas internações hospitalares passou a ser consistente apenas em estudos realizados após 4 anos²⁸⁻³³. Passados vinte e três anos a importância da varicela e as vantagens da imunização coletiva têm sido discutidas nas publicações e outros 29 países (Anexo A) já introduziram a vacina em seu calendário vacinal³⁴⁻³⁸. Existem publicações do impacto da vacina de alguns desses países, com resultados variando de acordo com o tempo decorrido da introdução da vacina, cobertura/estratégia vacinal e faixa etária avaliada^{39-45,33}.

1.9 Varicela no Brasil - epidemiologia

A varicela no Brasil é de notificação restrita aos surtos, o que não permite se conhecer a real incidência da doença no país. Entretanto, algumas avaliações soroepidemiológicas foram publicadas entre 1999 e 2000: Clemens e colaboradores

descreveram positividade acima de 90% a partir de 11 anos de idade em diferentes capitais do Brasil e Yu e colaboradores apresentaram positividade acima de 70% em crianças de 3 anos no município de São Paulo^{46,47}. Através do sistema informatizado de dados do Ministério da Saúde (MS), DATASUS/MS, temos informações da parcela de hospitalizações registradas pelas Autorizações de Internações Hospitalares (AIHs), ou seja, das unidades hospitalares participantes do SUS. A média anual de internações por varicela somada ao de herpes zoster - estes dados são apresentados em conjunto no Tabnet - em menores de 15 anos passou de 5 mil (consulta 09/03/2018) nos últimos 10 anos antecedendo a introdução da vacina varicela no calendário vacinal do Brasil⁴⁸. Nesta consulta é possível encontrar discriminação de faixas etárias dos hospitalizados (0-11 meses: 20,4%, 1 a 4 anos: 54,1% e 5 a 14 anos: 25,5%), mas não foram identificados dados a respeito dos tipos de complicações ou causas das internações, assim com informações sobre o nível de gravidade dos casos. Apesar de ser muito provável que nessas faixas etárias a maior parte das internações seja por varicela e a minoria por herpes zoster, a real proporção não está expressa nesse banco de dados; além disso, a necessidade de cuidados em unidades de terapia intensiva (UTI) destas internações também não é discriminada. A mortalidade pela doença pode ser obtida pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), também do DATASUS/MS, e no período de 2003 a 2012 tivemos uma média anual de 117,4 ($\pm 32,0$; mediana 124,5) mortes relacionadas a varicela⁴⁹. Nesta consulta encontramos discriminação de faixas etárias de 0 a 4 anos com 74,4% e de 5 a 14 anos com 25,6% dos óbitos, mas estas ocorrências ficam classificadas como CID B01 (varicela), sem dados mais específicos como o tipo de complicação que levou a morte.

1.10 Vacina varicela no Brasil

A vacina é recomendada desde a sua liberação no país pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e aprovada para uso no serviço público a partir de 2003 para bloqueio vacinal em creches e disponibilizado nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) junto com a imunoglobulina humana antivaricela-zoster (IGHVZ) para situações específicas⁵⁰. Dez anos depois, a vacina foi incorporada no calendário vacinal, no Programa Nacional de Imunizações (PNI) após estudo de avaliação do custo-

efetividade organizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)⁵¹. Encabeçado pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o estudo avaliou a epidemiologia da varicela e do herpes-zoster no Brasil através do DATASUS, complementando com estatística de atendimentos e internações no Centro de Saúde Escola do Butantã, Hospital Universitário da USP e Pronto-Socorro do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Com base nesses dados e outros estudos, foi realizada uma avaliação econômica da introdução da vacina, com estimativas baseadas em simulações. A conclusão da CONITEC, no seu relatório 21, publicada em janeiro de 2013, foi de recomendar a incorporação da vacina no calendário vacinal.

Análises posteriores definiram que a vacinação ocorreria aos 15 meses e que seria utilizada a vacina combinada quadrivalente (Sarampo, Rubéola, Caxumba e Varicela), pois se considerou que o risco apontado de convulsão febril em crianças que receberiam esta vacina aos 12 meses ampliada para população brasileira poderia ser significativo, causando aversões a esta vacina; além disso, não haveria fornecedor de vacina isolada para varicela para uma demanda na dimensão do PNI^{52,53}. O benefício do efeito rebanho também foi levado em consideração no estudo para incorporação desta vacina^{32,54}. Em 02 de setembro de 2013 o Ministério da Saúde publicou no “Portal da Saúde” a decisão sobre a inclusão da vacina varicela – incorporada na tetra viral – no PNI para crianças de 15 meses.

1.11 Impacto da vacina varicela no Brasil

A efetividade da vacina foi estudada por Andrade e colaboradores entre novembro de 2013 a dezembro de 2015, em um estudo caso-controle da vacina com 168 casos e 301 controles em crianças entre 15 e 32 meses em Goiânia e São Paulo. Com uma dose única da vacina aos 15 meses, os resultados mostraram 86% de efetividade (72-92%, com IC 95%) para casos considerados não graves e 93% (82-97%, IC 95%) para casos considerados como graves, com identificação do vírus selvagem da varicela por PCR em 81,3% dos casos da doença⁵⁵. Espera-se também uma redução nas taxas de internações pela varicela para o período após 2013.

2 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Com a introdução da vacina varicela no calendário vacinal brasileiro é esperada uma mudança na epidemiologia da doença, com implicações na incidência da doença, estatística do atendimento nos pronto-socorros e nas taxas de internações hospitalares relacionadas à doença. Sendo assim, cabe descrevermos a situação pré-vacinal da doença - assim como alguns países fizeram - para termos dados de referência para estudos a respeito do impacto da introdução da vacina⁵⁶.

Existem publicações internacionais de estudos semelhantes a este projeto; porém, no Brasil são poucos os estudos descrevendo os hospitalizações pela varicela e a descrição das complicações que impliquem em internações. Num deles, realizado em um hospital universitário de Recife, Pernambuco, foi apontado o perfil epidemiológico dos casos de varicela internados num período de um ano⁵⁷. Não se encontrou na literatura um trabalho que descreva e detalhe casos de pacientes internados por complicação da varicela num período maior e num hospital de uma cidade com o porte de São Paulo. Um estudo em uma cidade com a população 7,5 vezes maior poderá permitir a compreensão da dinâmica da doença nas grandes metrópoles. Nenhum estudo nacional descreve necessidade de UTI-Pediátrica nas hospitalizações por varicela.

A ausência de dados detalhados relativos à incidência da varicela no Brasil poderá implicar em dificuldade de avaliação minuciosa do impacto da vacina na ocorrência da doença na população. A drástica redução que se espera na notificação de surtos na era pós-vacinal pode levar a necessidade de usarmos a comparação do número de atendimentos em pronto-socorro infantil (PSI) para termos uma referência sobre a variação na incidência da varicela. Sendo assim, faz-se importante termos um registro de atendimentos por varicela num PSI que seja referência de atenção secundária.

Embora os registros de internações por varicela do DATASUS (em consulta feita no Tabnet em março/2018) não detalhem por quais complicações houve hospitalização, encontramos no relatório 21 da CONITEC (Tabela 4 - Número de hospitalizações

por Diagnóstico CID10 e faixa etária) registros de subdiagnósticos do CID B01 (varicela) de um período limitado a 2001-2003^{48,51}. Predomina o CID B01.2, referente à Pneumopatia varicelosa, o que não condiz com as publicações mundiais e nacional, além de não ser o que é observado na prática clínica^{15,56,57}. Há necessidade de documentarmos as razões pelas quais as crianças com varicela foram internadas.

Na estatística apresentado no SIM/DATASUS a respeito da mortalidade relacionada à varicela, as causas bases mais observadas - ao contrário do que se poderia esperar - não são Meningite por varicela, encefalite por varicela e pneumopatia por varicela (CIDs B01.0, B01.1 e B01.2)⁴⁸. O registro de CID que mais aparece é o B01.9, varicela SEM complicações, seguido pelo CID B01.8, Varicela com outras complicações. Estes últimos CIDs que não discriminam qual foi a complicação ou qual foi o motivo pela qual a criança foi internada representam mais de 90% dos casos de mortalidade na faixa etária de menores de 5 anos. Nesse sentido, podemos afirmar que pouco se sabe sobre as complicações que levam as crianças a terem um quadro grave decorrente da varicela, podendo levá-las ao óbito.

3 - HIPÓTESES

HIPÓTESES

1. As causas mais comuns de internação de crianças e adolescentes com varicela são as infecções de pele e partes moles.
2. Os fatores como idade, tempo de doença, tempo de febre na admissão e exames laboratoriais gerais de admissão estão associados à evolução grave ou necessidade de UTI na criança com varicela.

4 - OBJETIVOS

OBJETIVOS

Em relação aos atendimentos e internações relacionados à varicela, no período de 10 anos anteriores à vacinação universal no Brasil:

1. Descrever a casuística de atendimentos em pronto-socorro infantil (PSI), de hospitalizações, de internações em UTI e de óbitos como uma possível referência de incidência da doença numa região.
2. Descrever o perfil etário, sazonalidade, diagnósticos da complicação pela qual foi necessária a hospitalização.
3. Analisar os fatores prognósticos para hospitalização dos pacientes atendidos no PSI.
4. Analisar os fatores prognósticos para necessidade de UTI nos pacientes hospitalizados.

5 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Descrição executiva do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo, abrangendo crianças e adolescentes até 15 anos atendidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) com diagnóstico de varicela em suas várias formas de apresentação e num período de 10 anos antecedendo a introdução da vacina varicela no Programa Nacional de Imunizações.

A referida unidade de saúde, localizada na zona oeste do município de São Paulo, é um hospital geral (atenção secundária), com prestação de atendimento aberto e gratuito ao público. No período de estudo a Divisão de Pediatria contava com unidade de Pronto-Socorro Infantil (PSI) aberto, com 7 salas de atendimento e 12 leitos de observação, 36 leitos de internação Pediátrica, 30 leitos de Berçário e 15 leitos de UTI-Pediátrica e Neonatal. O PSI e os setores de internações atendem pacientes menores de 15 anos. Praticamente todos os usuários do HU-USP são moradores da área da Subprefeitura do Butantã, com 377.576 habitantes no senso de 2000 (IBGE) e 428.217 habitantes em 2010 (IBGE). Há também alguns poucos usuários que são da comunidade da Universidade de São Paulo (docentes, funcionários, alunos e os dependentes destes) e de outros bairros e outros municípios. Avaliando a distribuição da população segundo a faixa etária e sexo na pirâmide populacional do município de São Paulo, verificamos 26,2% (2000) a 21,5% (2010) da população abaixo de 15 anos. A média do senso de 2000 e 2010 (402.896,5) foi multiplicada pela média da porcentagem de menores de 15 anos (23,9%), chegando ao número aproximado de **96.000** crianças e adolescentes até 15 anos. Este será considerada a população para o qual o PSI do Hospital Universitário da USP é referência em nosso estudo⁵⁸. A porcentagem de crianças menores de 5 anos na mesma área está em torno de 7,6% de toda população, sendo assim, utilizaremos **30.600** como referência do número de habitantes dessa faixa etária em nosso estudo. Utilizando estes dados populacionais do IBGE realizamos cálculos estimados da taxas médias de incidência, atendimentos de PSI, hospitalização, necessidade de UTI e mortalidade por varicela na região do Butantã.

Considerando que se trata do único hospital público de atendimento de atenção secundária pediátrica da região, podemos considerar que os dados deste estudo possuem uma boa correlação com a realidade de atendimentos e internações relacionados à varicela na região.

O PSI dessa unidade de saúde é responsável pelo atendimento de pacientes entre zero(0) e quinze(15) anos. Todos os pacientes atendidos são registrados pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) no Sistema de Pacientes e os dados de identificação e os diagnósticos arquivados num banco de dados.

Pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionado à Saúde em sua décima revisão (CID-10) a Varicela (catapora) é descrita como B01, tendo como opções de subclassificação os códigos B01.0 - Meningite por varicela, B01.1 - Encefalite por varicela (Encefalite pós-varicela e Encefalomielite varicelosa), B01.2 - Pneumopatia varicelosa, B01.8 - Varicela com outras complicações, B01.9 - Varicela sem complicação. Os pacientes deste estudo foram selecionados do banco de dados do SAME do HU-USP com base nesses códigos de doenças, obedecendo aos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

5.2 Critérios de inclusão

- ✓ Todos os pacientes atendidos no PSI ou internados em berçário, enfermaria ou UTI Pediátrica (UTI-Ped) do HU-USP, cujos CIDs de admissão e/ou da alta foram um dos códigos acima citados (relacionados à varicela). Estabelecemos o levantamento de dados para um período de 10 anos, iniciando em 01 de janeiro de 2003 e encerrando em 31 de dezembro de 2012.

5.3 Critérios de exclusão

- ✓ Varicela congênita, pelo quadro clínico e necessidade de cuidados diferentes aos casos de outras idades.
- ✓ Herpes Zoster, apesar de sua epidemiologia estar despertando cada vez maior interesse após o advento da vacina, na sua quase totalidade é de tratamento ambulatorial.

- ✓ Pacientes hospitalizados com vacinação prévia para varicela descrita em prontuário, pois o presente trabalho objetiva descrever a situação pré-vacinal.

5.4 Dados coletados

Munido da listagem de pacientes, realizada a coleta dos seguintes dados:

- Número de casos de varicela atendidos no PSI HU-USP no período,
- Percentual (%) de diagnóstico de varicela em relação a todos os diagnósticos,
- Distribuição mensal dos atendimentos de casos de varicela no PSI,
- Percentual dos pacientes atendidos no PSI por varicela que são internados,
- Número absoluto de pacientes internados na enfermaria de Pediatria, no berçário externo e na UTI Pediátrica,

5.5 Faixas de idade com especial atenção neste estudo

Algumas faixas etárias serão analisadas com uma maior atenção neste estudo. Uma delas será a faixa etária específica de menores de 12 meses, por estar abaixo da idade com indicação de vacina para qualquer calendário vacinal dos países membros da Organização Mundial da Saúde (OMS); a segunda faixa etária será de menores de 15 meses, pois nessa idade é que o Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil indica a vacina varicela. A diferença dos dados entre estas duas faixas etárias - acima de 12 meses e abaixo de 15 meses – seriam das crianças que deixam de ser vacinadas pelo PNI do Brasil, se comparado ao calendário de muitos países.

5.6 Definição de imunossupressão neste estudo

Considerados como imunodeficientes crianças com Neoplasia, HIV/AIDS, imunodeficiência congênita, uso de corticosteroides sistêmicos (CEE) por mais de 14 dias, uso de imunossupressor e anemia falciforme.

5.7 Descrição das variáveis

Através do levantamento dos prontuários, ou consultas feitas no Sistema de Pacientes HU-USP (prontuário eletrônico dos relatórios de alta hospitalar) ou no Sistema APOLO – SADT (banco de dados de resultado de exames) foram coletadas as seguintes informações de crianças internados por varicela:

- Idade e gênero,
- Tempo de internação,
- Presença ou ausência de doença ou condição de base, com destaque a imunossupressão
- Motivo da internação, classificando cada caso nas seguintes opções:
 - Varicela sem complicação, internado por ser recém-nascido, por presença de doença de base ou motivo social
 - Varicela com complicação, classificados nas subclasses:
 - Complicações cutâneas:** impetigo disseminado, impetigo bolhoso, celulite, eritema escarlatiniforme/viral (sem choque) e abscesso cutâneo.
 - Complicações neurológicas:** cerebelite, convulsão, encefalite, meningite asséptica e outras (Guillain Barré, apnéia, doença desmielinizante).
 - Complicações respiratórias (pulmonares):** pneumonia, pneumonite, crise de sibilância/crise asmática.
 - Outras infecções sistêmicas:** síndrome do choque tóxico, fascíte, osteomielite, piodartrite e sepse.
 - Outras complicações:** síndrome de Reye, complicações hematológicas, gastrointestinais, mucosite, otite, conjuntivite.
- Vacinação prévia para varicela,
- Uso de medicamentos prévios: antimicrobianos, anti-histamínico, anti-inflamatório não hormonal,
- Resultado de exames laboratoriais de admissão dos pacientes internados: do hemograma avaliado o número total de leucócitos por mm^3 , quantificação total (em mm^3) e relativa de neutrófilos, quantificação total (em mm^3) e absoluta de formas jovens de leucócitos (soma de todos os neutrófilos que não sejam segmentados); proteína C reativa (PCR) por Nefelometria, mensurado em mg/L e com valor de referência menor que 5 mg/L; hemocultura e cultura de abscessos e coleções,
- Utilização de aciclovir (ou outro antiviral) durante a internação,
- Antibióticos utilizados,

- Necessidade ou não de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-Ped),
- Tendo utilizado UTI-Ped, verificamos o motivo da indicação de UTI, o tempo de internação, necessidade de oxigenioterapia simples, necessidade de ventilação mecânica (com intubação orotraqueal ou ventilação não invasiva), uso de drogas vasoativas,
- Mortalidade em número absoluto e relativo, suas causas e presença de doenças de base no paciente neste caso,

5.8 Cálculo amostral

Neste estudo retrospectivo foram levantados todos os casos de internações por varicela, não sendo realizado cálculo amostral.

5.9 Análise estatística

Os dados coletados foram inseridos em uma planilha da Microsoft Excel e depois transportados para o programa SPSS (PASW Statistics 17.0); para a estatística descritiva e para a elaboração de gráficos deste estudo foram utilizados ambos os recursos.

Realizados testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk do SPSS para as variáveis numéricas. Foram consideradas de distribuição normal quando os valores de significância (p) se mostraram maiores que 0,05. Os mesmos testes foram reaplicados em cada subgrupo quando as variáveis foram subdivididas para comparação.

Descrevemos a sùmula de uma variável de distribuição normal através de média e desvio padrão; em caso de distribuição não paramétrica, a descrição foi feita com mediana, percentis (25 e 75) e amplitude em alguns casos. Do mesmo modo, quando comparamos a diferença estatística de dois ou mais subgrupos em relação a uma variável numérica com distribuições normais nos subgrupos, utilizada comparação de média e desvio padrão. Foi adotado teste não paramétrico e comparadas as medianas nos casos em que pelo menos um dos subgrupos não apresentava distribuição normal. A significância estatística da diferença entre duas

médias independentes foi calculada com uso de Teste-T até dois grupos e ANOVA se maior que 2 grupos. Nos casos de avaliação da diferença entre duas medianas, a comparação foi feita usando Teste de Mann-Whitney até dois grupos e Kruskal-Wallis se igual ou maior que 3 grupos. O programa SPSS foi utilizado para todas estas comparações.

Para cálculo de qui-quadrado e para realização de testes de odds ratio utilizado o programa Medcalc (easy-to-use statistical software).

Utilizamos o nível de significância (“p”) de 5%, ou seja, assumimos que com p-valores menores que 5% rejeitamos a hipótese nula e consideramos o intervalo de confiança de 95%.

5.10 Considerações éticas

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (CEP-HU/USP), CAAE: 30457814.4.0000.0076; registro CEP-HU/USP número 1357/14. Por ser um estudo de caráter retrospectivo, utilizando informações contidas em prontuário médico sem identificar nomes ou imagens dos pacientes e sem convocá-los para realização de nova avaliação clínica ou exame complementar, não foram colhidas assinaturas de termos de consentimento livre esclarecido.

6 - RESULTADOS

RESULTADOS

O levantamento de dados deste estudo foi realizado seguindo o fluxograma da figura 1 e serão apresentados a partir de dados do atendimento em pronto-socorro infantil (PSI), seguido da descrição dos pacientes internados e finalmente a caracterização específica dos pacientes que necessitaram de unidade de terapia intensiva (UTI).

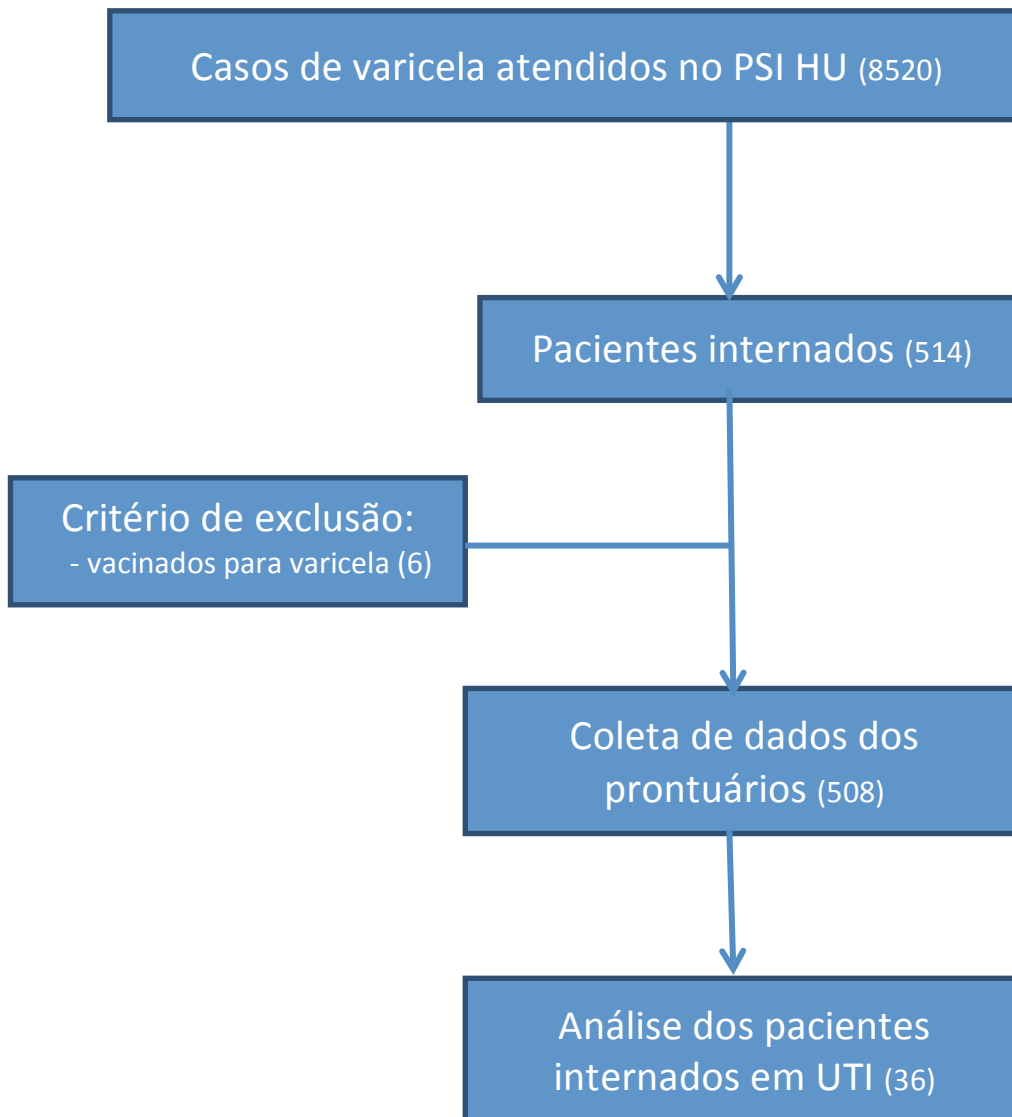


Figura 1 - Fluxograma do estudo de atendimentos e hospitalizações por varicela e análise dos casos de internações em UTI

6.1 atendimentos de pacientes menores de 15 anos com varicela no PSI

6.1.1 atendimentos por ano e total de atendimentos:

O total de crianças e adolescentes até 15 anos atendidos no período de 10 anos (2003 e 2012) no Pronto-Socorro Infantil (PSI) com diagnóstico de varicela foi de 8520; houve uma discreta predominância do sexo masculino – 51,2% (Figura 2).

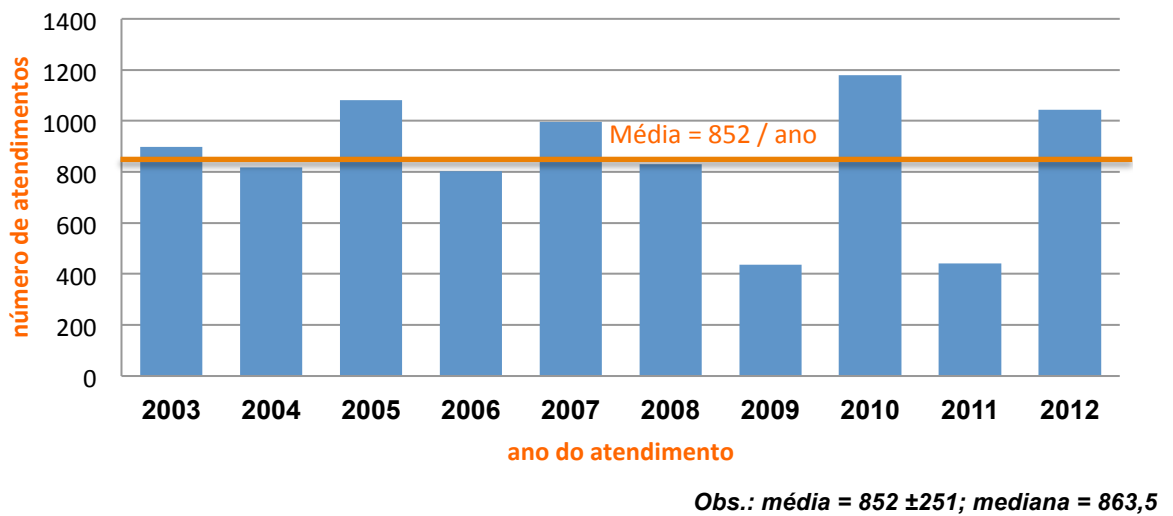


Figura 2 – Atendimento de crianças com varicela no PSI em 10 anos – 2003 a 2012

A parcela de pacientes com varicela em relação ao total de atendimentos do PSI apresentou oscilou ao longo dos 10 anos, conforme mostra a Tabela 1.

Considerando a população de 96.000 crianças menores de 15 anos na região do Butantã, podemos estimar a taxa média de 887,5 atendimentos por varicela por ano, para 100.000 habitantes (887,5 : 100.000) dessa faixa etária.

Tabela 1 – Relação do número de atendimentos de pacientes com varicela comparada ao total de atendimentos no PSI entre 2003 e 2012

Ano	Total de atendimentos PSI	Atendimentos com varicela	% Atendimentos com varicela
2003	60 173	898	1,5%
2004	69 648	817	1,2%
2005	76 486	1 080	1,4%
2006	77 542	802	1,0%
2007	70 456	996	1,4%
2008	68 704	829	1,2%
2009	63 431	435	0,7%
2010	62 716	1 178	1,9%
2011	60 372	441	0,7%
2012	63 702	1 044	1,6%
TOTAL	673 230	8 520	1,3%

6.1.2 Atendimentos por faixa de idade:

Os testes de normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk - para análise da distribuição da idade (em meses) das 8520 crianças e adolescentes até 15 anos atendidos com varicela no PSI entre 2003 e 2012 resultaram em significâncias menores que 0,01 indicando distribuição não normal. A idade destas crianças foi resumida pela mediana de 35,0 meses com percentil 25 (p25) de 19,0 e percentil 75 (p75) de 60,0 com variação entre 0 e 179 meses.

Os pacientes atendidos no PSI com varicela foram distribuídos em faixas etárias de 1 ano, resultando na Tabela 2.

Entre os atendimentos do PSI com varicela foram contabilizadas 6.376 crianças menores de 5 anos, o que corresponde a 75% de todos os pacientes com varicela atendidos no PSI nos 10 anos (Figura 3). Se considerarmos 30.600 habitantes dessa faixa etária na região do Butantã, a taxa média de atendimento anual por varicela em PSI (especifica para a faixa etária) foi de 2.084 para 100.000 (2.084 : 100.000).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com varicela atendidos no PSI em faixas etárias e a porcentagem sobre o total de pacientes (2003 a 2012)

Faixa de idade	(intervalo representado)	Quantidade de pacientes	
<1 ano	(0-11 m)	1 013	11,9%
1-2 anos	(12-23m)	1 734	20,4%
2-3 anos	(24-35m)	1 538	18,1%
3-4 anos	(36-47m)	1 311	15,4%
4-5 anos	(48-59m)	780	9,2%
5-6 anos	(60-71m)	588	6,9%
6-7 anos	(72-83m)	470	5,5%
7-8 anos	(84-95m)	276	3,2%
8-9 anos	(96-107m)	199	2,3%
9-10 anos	(108-119m)	175	2,1%
10-11 anos	(120-131m)	137	1,6%
11-12 anos	(132-143m)	105	1,2%
12-13 anos	(144-155m)	83	1,0%
13-14 anos	(156-167m)	66	0,8%
14-15 anos	(168-179m)	45	0,5%
TOTAL		8 520	100%

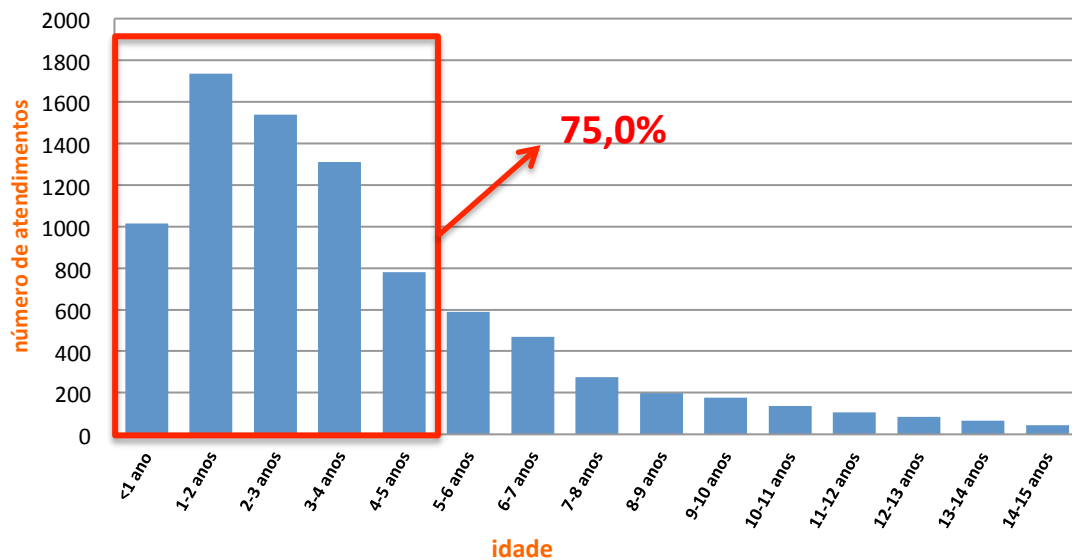


Figura 3 – Quantidade de pacientes atendidos no PSI com varicela nas diferentes faixas etárias no período entre 2003 e 2012 (n = 8520)

O número de atendimentos de lactentes com varicela nas faixas etárias de especial atenção – relacionadas à da indicação da vacina varicela – foram expostas para melhor visualização na Tabela 3.

Tabela 3 – Número de pacientes atendidos com varicela no PSI entre 2003 e 2012 nas faixas etárias específicas de 0-12 meses e 0-15 meses

Faixa etária	Número de pacientes	% sobre o total de atendidos (n = 8520)
<12 meses	1 013	11,9%
<15 meses	1 397	16,4%
≥12 m e <15 m	384	4,5%

6.1.3 Sazonalidade - atendimentos ao longo dos meses do ano:

O volume de atendimentos de pacientes com varicela no PSI variou ao longo dos meses do ano (Anexo B), com absoluta predominância no 2º semestre (Figura 4); os 3 meses de maior movimento relacionado à doença (setembro, outubro e novembro) representaram mais de 60% dos casos.

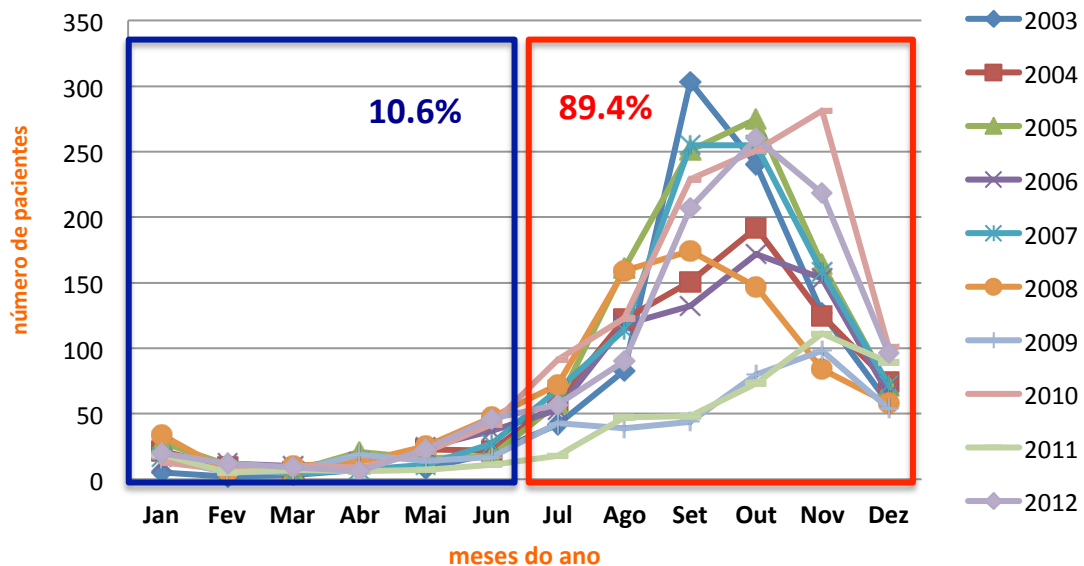


Figura 4 – Distribuição dos atendimentos de pacientes com varicela no PSI entre o primeiro e segundo semestres do ano – meses do ano entre 2003 e 2012 (n=8520)

6.1.4 Desfechos dos pacientes atendidos no PSI:

Dos 8520 pacientes atendidos ao longo dos 10 anos (2003 a 2012) no PSI do HU USP, 8012 (94,0%) foram liberados para casa e 508 (6,0%) foram internados.

6.2 Internações de crianças e adolescentes com varicela

6.2.1 Internações por ano e total de internações:

O número de pacientes atendidos no PSI entre 2003 e 2012 com varicela e que foram internados oscilou entre 33 e 95 (3,3–8,1% dos atendimentos com varicela); do total de 508 internações (Figura 5), houve predomínio do gênero masculino (1,2 : 1).

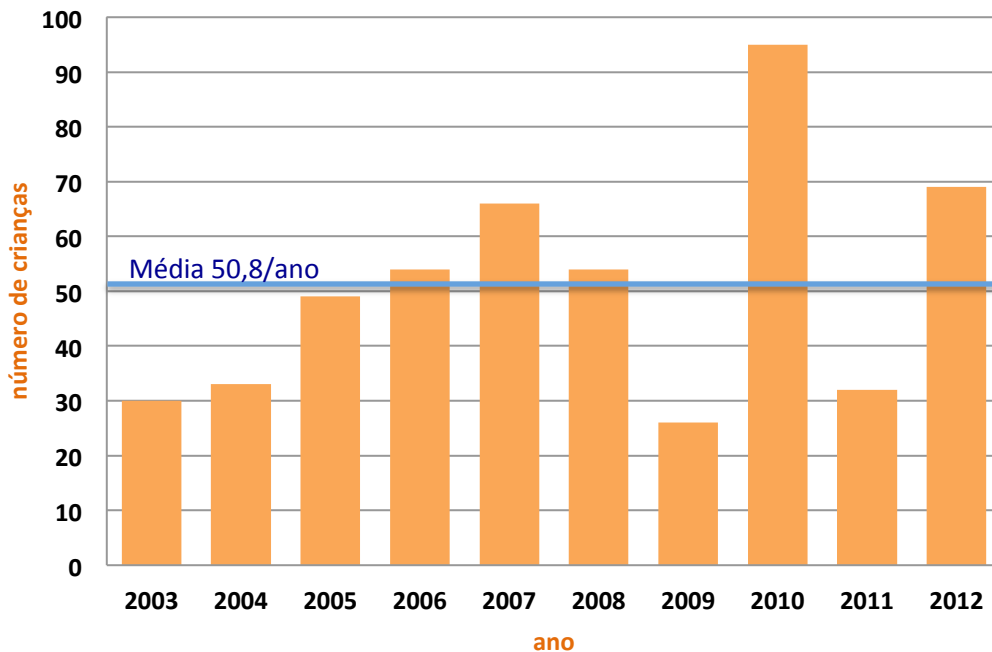


Figura 5 – Variação do número de pacientes internados com varicela ao longo do período de 2003 a 2012 (n=508)

As internações dos pacientes com varicela na enfermaria pediátrica representaram 3,1% de todas as internações procedentes do PSI (Tabela 4).

Tabela 4 – Participação dos pacientes internados na enfermaria de pediatria no âmbito das internações procedentes do PSI entre 2003 e 2012

Ano	Internações procedentes do PSI	Internados com Varicela	Participação da varicela nas internações
2003	1 488	30	2,0%
2004	1 500	33	2,2%
2005	1 447	49	3,4%
2006	1 572	54	3,4%
2007	1 627	66	4,1%
2008	1 717	54	3,1%
2009	1 646	26	1,6%
2010	1 873	95	5,1%
2011	1 866	32	1,7%
2012	1 886	69	3,7%
TOTAL	16 622	508	3,1%

Em relação à região do Butantã, podemos estimar uma taxa média de 52,9 internações por varicela a cada ano para 100.000 habitantes (52,9 : 100.000) na faixa etária entre 0-15 anos.

6.2.2 Internações por faixa etária:

Realizados testes de normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk - para a distribuição da idade (em meses) dos 508 pacientes que internaram com varicela; as significâncias resultantes foram ambas menores de 0,01, mostrando distribuição não normal desta variável. As idades destas crianças foram resumidas pela mediana de 22 meses com percentil 25 (p25) de 13,0 e percentil 75 (p75) de 35,0 meses, com variação entre 0 e 163 meses.

Ao distribuímos as crianças hospitalizadas com varicela nas faixas etárias anuais, verificamos que tivemos 469 abaixo de 5 anos, o que representa 92,3% de todos os internados (Figura 6). A taxa média de internação específica para a faixa etária, considerando a população de 30.600 crianças menores de 5 anos na região do Butantã, seria de 153,3 internações por ano para cada 100.000 (153,3 : 100.000).

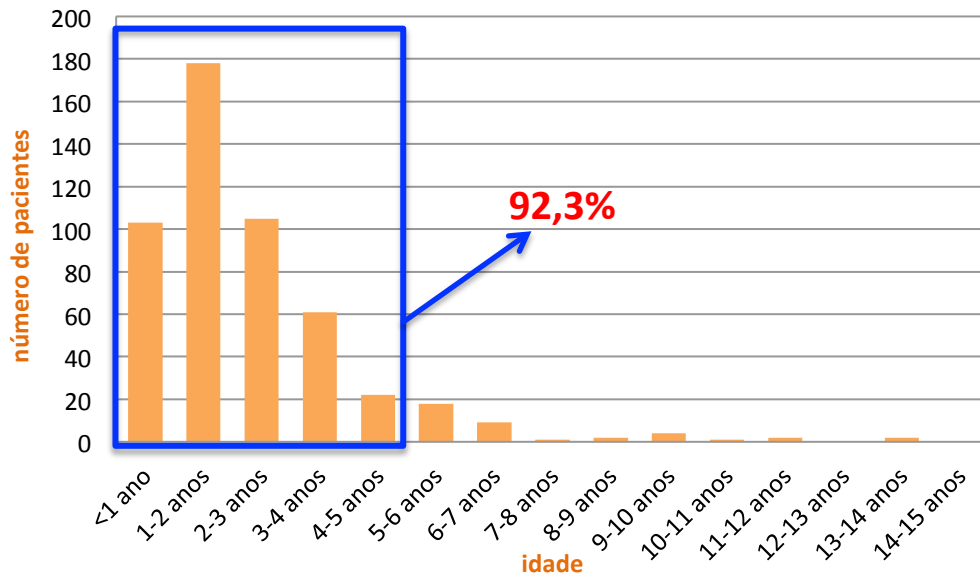


Figura 6 – Número de pacientes internados com varicela distribuídas por faixas etárias (HU-USP 2003 e 2012, n = 508)

O percentual dos pacientes atendidos com varicela no PSI e que necessitaram de internação apresentou oscilação de acordo com a faixa etária, como representada na Tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes com varicela atendidos no PSI em faixas etárias e a porcentagem sobre o total de pacientes (2003 a 2012)

Idade	(intervalo)	Atendidos no PSI	Internados	
<1 ano	(0-11 m)	1 013	103	10,2%
1-2 anos	(12-23m)	1 734	178	10,3%
2-3 anos	(24-35m)	1 538	105	6,8%
3-4 anos	(36-47m)	1 311	61	4,7%
4-5 anos	(48-59m)	780	22	2,8%
5-6 anos	(60-71m)	588	18	3,1%
6-7 anos	(72-83m)	470	9	1,9%
7-8 anos	(84-95m)	276	1	0,4%
8-9 anos	(96-107m)	199	2	1,0%
9-10 anos	(108-119m)	175	4	2,3%
10-11 anos	(120-131m)	137	1	0,7%
11-12 anos	(132-143m)	105	2	1,9%
12-13 anos	(144-155m)	83	0	0,0%
13-14 anos	(156-167m)	66	2	3,0%
14-15 anos	(168-179m)	45	0	0,0%
TOTAL		8 520	508	6,0%

6.2.3 Internações em faixas etárias de atenção especial:

O número de internações dos lactentes com varicela nas faixas etárias de especial atenção - relacionadas à da indicação da vacina varicela - foram computadas para melhor análise (Tabela 6).

Tabela 6 – Número de pacientes internados com varicela entre 2003 e 2012 nas faixas etárias específicas de 0-12 meses e 0-15 meses

Faixa etária	Internados	Em relação aos 508 internados	Em relação aos 8520 atendidos no PSI
<12 meses	103	20,3%	10,2%
<15 meses	136	26,8%	9,7%
≥12 e <15 meses	33	6,5%	8,6%

6.2.4 Risco de internação em diversas faixas etárias:

O risco relativo para a internação dos pacientes atendidos no PSI com varicela em faixas etárias delimitadas pela idade de indicação da vacina varicela (12 ou 15 meses) foi estimado com o cálculo do odds ratio (Tabela 7a).

Tabela 7a – Odds ratio de internação utilizando faixas etárias estabelecidas por referências relacionadas à idade de indicação da vacina varicela (12 e 15 meses)

Faixas etárias comparadas	Odds ratio	IC 95%	p
<12 meses vs ≥ 12meses	1,99	1,58 – 2,49	<0,001
<15 meses vs ≥15 meses	1,96	1,59 – 2,40	<0,001
12–15 meses vs ≥15 meses	1,71	1,18 – 2,48	0,005
12-15 meses vs 15-60 meses	1,31	0,91 – 1,91	0,155
<12 meses vs 12-15 meses	1,20	0,80 – 1,82	0,376

*vs = versus (comparado com)
Tabelas de odds ratio 4x4 no Anexo C*

Realizamos avaliação semelhante em outras faixas de idades, sendo constatada maior chance de internação nas crianças menores em comparação com as maiores (Tabela 7b).

Tabela 7b – Estimativa do odds ratio de internação utilizando diferentes faixas etárias

Faixas etárias comparadas	Odds ratio	IC 95%	p
<1 ano vs 1-5 anos	1,55	1,23 – 1,94	<0,001
<2 anos vs 2-15 anos	2,78	2,32 – 3,34	<0,001
<5 anos vs ≥5 anos	4,29	3,08 – 5,96	<0,001

*vs = versus (comparado com)
Tabelas de odds ratio 4x4 no Anexo C*

6.2.5 Sazonalidade das internações por varicela:

Os casos de internações de pacientes com varicela nos menores de 15 anos oscilou ao longo dos 10 anos de estudo (Anexo D), mas predominou no 2º semestre (Figura 7). Em apenas 3 meses (setembro, outubro e novembro - primavera) tivemos mais de 60% das internações com varicela do ano.

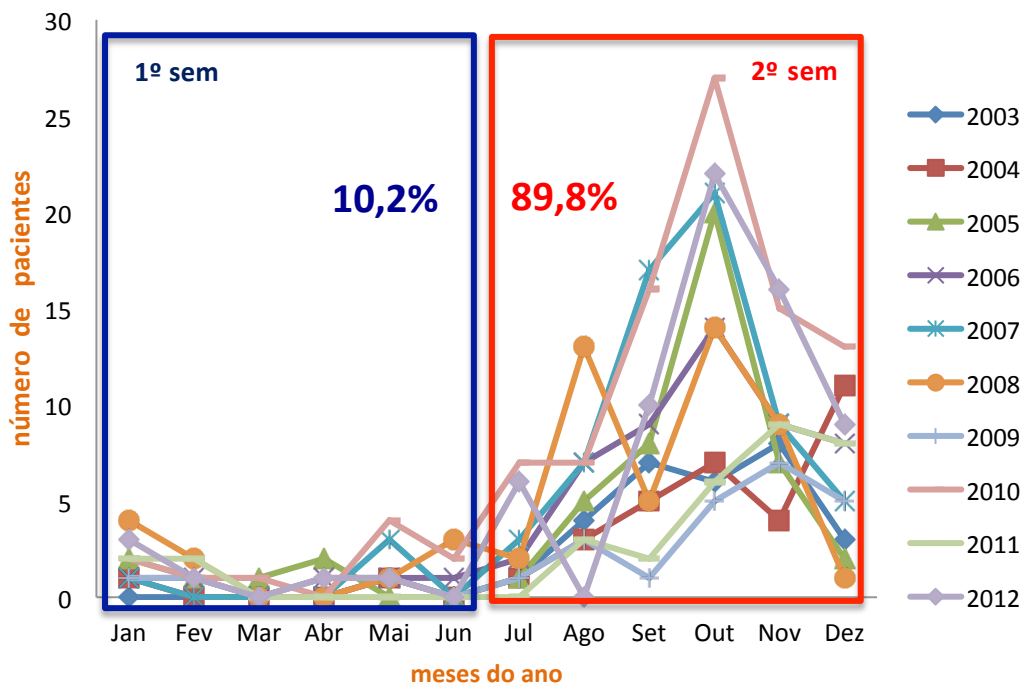


Figura 7 – Distribuição das internações de pacientes com varicela no HU-USP no primeiro e segundo semestres do ano e ao longo dos meses do ano. Dados entre 2003 e 2012 (n=508)

6.2.6 Condição imunológica dos pacientes internados:

Buscamos informações sobre presença ou não de doenças prévias nos prontuários dos pacientes internados, principalmente no que se refere à presença de imunodeficiência. Foi possível verificar este dado em 488 (96,1%) prontuários, sendo identificados 4 (0,8%) nessa condição (Tabela 8). Podemos afirmar que mais de 95% dos pacientes internados eram hígidos do ponto de vista imunológico.

Tabela 8 – Descrição de pacientes internados no HU-USP com varicela quanto à presença de imunodeficiências – 2003 a 2012 (n=488*)

Tipo de Imunodeficiência:	
Imunodeficiência congênita**	1
Uso de corticosteróide por mais de 14 dias***	2
Anemia Falciforme	1
TOTAL	4

**Dados indisponíveis em 20 prontuários*

***em investigação por infecções de repetição: pneumonias, osteomielite e impetigos*

**** um paciente com síndrome nefrótica e outro com bronquiolite obliterante*

Observação: não tivemos pacientes com HIV/AIDS, neoplasia ou uso de imunossupressos na amostragem

Dos 4 pacientes com imunodeficiência, dois internaram sem nenhuma complicação, 1 apresentava lesões de varicela com impetiginização (sem repercussão sistêmica) e 1 estava com crise de sibilância; o tempo de internação dos grupos com e sem imunodeficiência não segue uma distribuição normal. Não houve diferença estatística ($p=0,691$) entre as medianas dos tempos de internação: 3 (Q25=2/Q75=5) para o grupo sem imunodeficiência (n=484) e 3,75 (Q25=2,25/Q75=6) para o grupo com imunodeficiência (n=4). Nenhuma das 4 crianças necessitou de UTI e não houve óbito neste grupo.

6.2.7 Causas de internação dos pacientes com varicela:

Tivemos um total de 734 diagnósticos de complicações por varicela nos 508 pacientes internados (Anexo E), uma média de 1,44 diagnósticos por paciente. Os diagnósticos principais das 508 internações foram listados abaixo (Tabela 9), agrupados por topografias:

Tabela 9 – Descrição das principais diagnósticos de complicação da varicela nos pacientes hospitalizados no HU-USP entre 2003 a 2012 com varicela (n=508*)

<i>Topografia e especificação do diagnóstico da complicação da varicela dos pacientes internados</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Infecção superficial e profunda de pele e partes moles:</i>	369	72,6%
Infecção superficial de pele (impetigo)	150	
Celulites (face, periorbitária, períneo, tronco, membros)	107	
Eritrodermia sem instabilidade clínica	75	
Síndrome do choque tóxico	24	
Eritrodermia com prurido	5	
Abscesso cutâneo	5	
Fasciite Necrosante	3	
<i>Afecções respiratórias:</i>	102	20,1%
Pneumonia / Pneumonia com derrame pleural	92	
Crise de sibilância / asmática	10	
<i>Afecções em Sistema Nervoso Central</i>	5	1,0%
Encefalite / Cerebelite	3	
Convulsões (febril ou não)	2	
<i>Afecções hematológicas:</i>	5	1,0%
Adenite	5	
<i>Outras causas:</i>	27	5,3%
Internado pela idade (recém-nascido ou lactente jovem)	10	
Sem complicações (tem doença de base, internação social)	6	
Outras complicações (ICC, miocardite, febre sem sinais)	3	
Lesão oral com grave inapetência	3	
Lesões numerosas	2	
Choque séptico sem foco	1	
Síndrome de Reye	1	
Hepatite	1	
TOTAL	508	100%

Algumas complicações descritas em outros estudos como osteomielite / pioartrite, varicela com síndrome respiratória aguda grave, meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopênica, varicela hemorrágica, púrpura de Henoch-Schönlein, pancreatite e artrite asséptica não foram observados nos 508 pacientes internados com varicela no período de 10 anos.

6.3 Internações em UTI

Um total de 36 crianças (20 fem/16 masc) hospitalizadas com varicela internaram em de UTI (UTI-S) e 472 crianças hospitalizadas com varicela não internaram em UTI (UTI-N) nos 10 anos que antecederam a introdução da vacina varicela. , o que equivale a 0,42% (variando de 0,12 a 0,8%) dos pacientes atendidos no PSI com varicela e 7,1% das hospitalizações por varicela.

6.3.1 Internações de UTI em relação ao total de internações:

A média anual de utilização de UTI foi 3,6 ($\pm 2,4$), variando conforme o ano entre 1 a 8 crianças, com mediana de 3 (Tabela 10).

Tabela 10 – Utilização de leitos de UTI nos pacientes internados na enfermaria de pediatria do HU-USP ao longo do período de 2003 e 2012

Ano	UTI-S* / internados com varicela	%
2003	5 / 30	16,7%
2004	2 / 33	6,1%
2005	3 / 49	6,1%
2006	1 / 54	1,9%
2007	8 / 66	12,1%
2008	6 / 54	11,1%
2009	1 / 28	3,9%
2010	3 / 95	3,2%
2011	1 / 32	3,1%
2012	6 / 69	8,7%
Total	36 / 508	7,1%

* UTI-S: pacientes que internaram em unidade de terapia intensiva

Quando avaliamos em relação à região do Butantã, a taxa de internação em UTI pediátrica de crianças e adolescentes entre 0-15 anos com varicela foi de 3,8 internações por ano para 100.000 habitantes (3,8 : 100.000).

6.3.2 Internações em UTI por faixa etária

Realizado teste de normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk - para a distribuição da idade (em meses) dos 36 pacientes que internaram em UTI; as significâncias resultantes foram 0,047 e 0,000 mostrando distribuição não normal

desta variável. As idades destes pacientes podem ser representadas pela mediana de 24,5 meses com percentil 25 (p25) de 15,3 e percentil 75 (p75) de 38,8 meses, com amplitude de 4 a 137 meses.

Ao distribuímos as crianças internadas na UTI com varicela segundo as faixas etárias, tivemos 32 abaixo de 5 anos, correspondendo a 88,9% de todas as internações em UTI (Figura 8). Especificamente nessa faixa etária, a taxa de internação em UTI é de 10,5 internações por ano para cada 100.000 crianças (10,5 : 100.000).

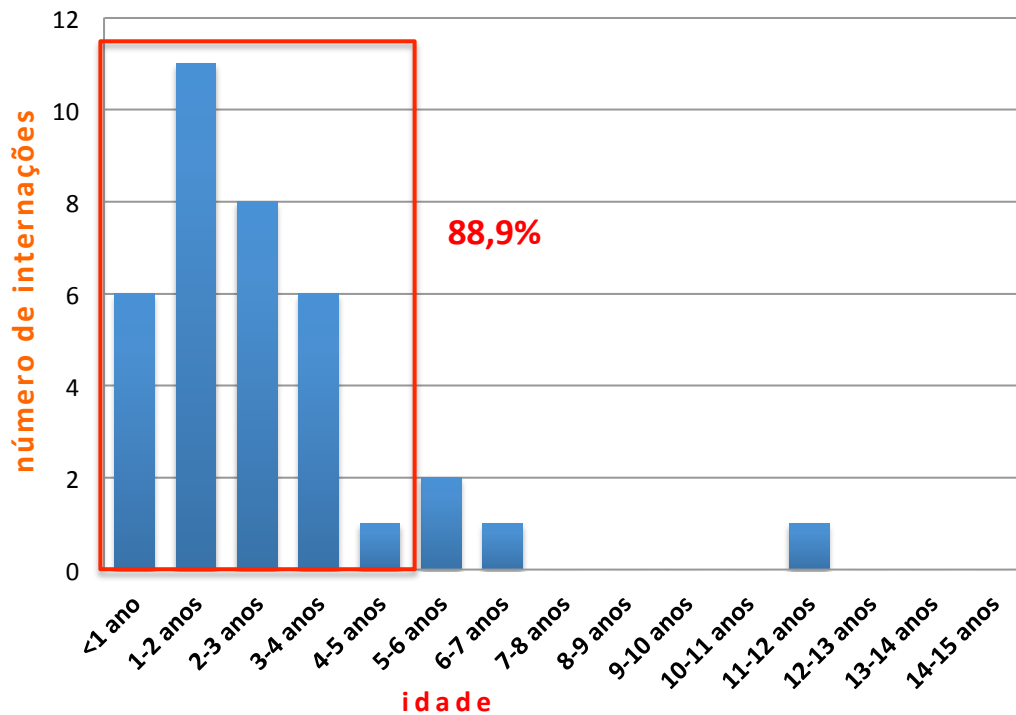


Figura 8 – Distribuição por faixa etária dos pacientes que internaram na UTI pediátrica do HU-USP com varicela por faixa etária. Dados entre 2003 e 2012 (n=36)

A despeito da predominância das crianças até 5 anos no grupo UTI-S (88,9%), quando analisamos em relação aos pacientes internados na faixa de idade, os maiores de 5 anos tiveram percentualmente mais internações, embora não se tenha significância estatística (Tabela 11).

Tabela 11 – Comparação de pacientes maiores e menores de 5 anos em relação à internação em UTI (UTI-S) e não internação em UTI (UTI-N) no período de 2003 a 2012

Faixa etária	UTI-S (%*)	UTI-N (%*)	Internados na faixa etária (%*)
< 5 anos	32 (6,8%)	437 (93,2%)	469 (100%)
5-15 anos	4 (10,3%)	35 (89,7%)	39 (100%)
TOTAL	36	472	508

(*) Porcentagem dentro da faixa etária
p=0,4256

6.3.3 Internações em UTI nas faixas etárias de especial atenção:

O número de internações em UTI nas faixas etárias especiais relacionadas à indicação da vacina varicela foram analisadas e tabeladas (Tabela 12).

Tabela 12 – Destaque do número de internações nas faixas etárias relacionadas à idade de indicação da vacina varicela e a porcentagem em relação ao total de internações (2003 e 2012).

Faixa etária	Internados na faixa etária	Internados em UTI na faixa etária	Percentual em relação aos internados em UTI (n=36)
<12 meses	103	6	5,8%
<15 meses	136	8	5,9%
>=12 m e <15 m	33	2	5,6%

6.3.4 Motivo da indicação de UTI nos pacientes internados com varicela:

O motivo principal da indicação de UTI nos pacientes internados na UTI está alistado na Tabela 13.

Tabela 13 – Principais causas de indicação de unidade de terapia intensiva (UTI) nos pacientes internados com varicela (entre 2003 a 2012; n=36)

Motivo da indicação de UTI	n	%
Instabilidade hemodinâmica	31	86,1%
Insuficiência respiratória	3	8,3%
Instabilidade neurológica	2	5,6%
TOTAL	36	100%

O número de pacientes internados em UTI com varicela que necessitaram de drogas vasoativas e que utilizaram ventilação mecânica estão descritas nas Tabelas 14.

Tabela 14 – Recursos utilizados pelos pacientes com varicela que necessitaram de UTI

Recurso utilizado	Sim	Não
Droga vasoativa	21 (58,3%)	15 (41,7%)
Ventilação mecânica	26 (72,2%)	10 (27,8%)

6.3.5 Análise dos fatores de risco para internação em UTI (idade, dados clínicos, dados laboratoriais da admissão):

Dos fatores de risco para necessidade de UTI nas crianças hospitalizadas com varicela foram, analisamos inicialmente a faixa etária, destacando entre outras aquelas relacionadas à idade de indicação de varicela. O risco de uma criança internada com varicela necessitar de UTI parece não depender da idade nas várias comparações realizadas (Tabela 15).

Tabela 15 – Estimativa do odds ratio de internação em UTI nos pacientes hospitalizados com varicela: comparativo de diversas faixas etárias.

Faixas etárias comparadas	Odds ratio	IC 95%	<i>p</i>
<12 meses vs ≥12 meses	0,77	0,31 – 1,91	0,577
<5 meses vs ≥15 meses	0,77	0,34 – 1,73	0,524
12–15 meses vs ≥15 meses	0,79	0,18 – 3,49	0,758
<2 anos vs 2-15 anos	0,70	0,36 – 1,39	0,313
<5 anos vs 5-15 anos	0,64	0,21 – 1,92	0,426

Tabelas 4x4 bases para cálculos dos Odds Ratio acima no Anexo F

Os grupos “necessitaram de UTI” (UTI-S) e “não necessitaram de UTI” (UTI-N) foram também comparados quando a dados numéricos da história de entrada e evolução clínica. Estas variáveis nos subgrupos não possuem distribuição normal (Anexo G), sendo comparadas as medianas (Tabela 16).

Tabela 16 – Comparação entre os pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e os que não necessitaram de UTI (UTI-N) quanto aos dados da história de entrada e da evolução

Variáveis comparadas	UTI-N (n)	UTI-S (n)	<i>p</i>
Tempo de varicela à admissão (dias)	4 (466)	5 (35)	0,012
Febre antes da internação (dias)	2 (412)	3 (25)	0,125
Febre após internação (dias)	1 (464)	4 (36)	<0,001
Duração total da febre (dias)	4 (405)	10 (25)	<0,001
Tempo de internação (dias)	3 (472)	10 (36)	<0,001

Comparação de pacientes que UTI-S versus UTI-N, quanto aos dados do hemograma e PCR (proteína C reativa) na chegada. As variáveis numéricas dos subgrupos “Sim” e “Não” (para necessidade de UTI) da tabela abaixo não possuem distribuição normal (Anexo G), sendo realizadas comparações das medianas (Tabela 17).

Tabela 17 – Comparação entre os pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e os que não necessitaram de UTI (UTI-N) quanto aos dados laboratoriais de admissão.

Exame de entrada	UTI-N (n)	UTI-S (n)	<i>p</i>
Leucócitos (/mm ³)	11.400 (446)	13.850 (36)	0,075
Neutrófilos (%)	55 (446)	75 (36)	<0,001
Neutrófilos (/mm ³)	6.140,4 (446)	9.962 (36)	0,001
Formas jovens de neutrófilos (%)	4 (446)	11,5 (36)	<0,001
Formas jovens (/mm ³)	485 (446)	1288 (36)	<0,001
Plaquetas (mm ³)	242.500 (442)	145.000 (35)	<0,001
PCR (mg/L)	35 (306)	164 (32)	<0,001

6.4 Desfecho das internações

6.4.1 Tempo de internação:

Avaliamos o tempo de internação dos 508 pacientes. Realizados teste de normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para análise da distribuição do tempo de internação dos 508 pacientes, obtendo-se significâncias de 0,000 e 0,000

revelando distribuição não normal. Nos subgrupos necessitou de UTI (UTI-S) e não necessitou de UTI (UTI-N) os testes indicaram também uma distribuição não normal. Resumimos o tempo de internação pela mediana, percentis 25, percentil 75 e amplitude (Tabela 18a).

Tabela 18a – Caracterização do tempo de internação de todos os pacientes e a comparação do tempo de internação entre os pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e os que não necessitaram de UTI (UTI-N).

	Min	p25	Mediana	p	p75	Max
Todos (n=508)	1	2	3	-	5	53
UTI-N (n=472)	1	2	3	0,000	5	53
UTI-S (n=36)	1	7	10		18	40

Comparamos a duração das internações considerando a principal topografia acometida nas complicações pela varicela: pele, respiratório e SNC. A distribuição do tempo de internação avaliados em testes de normalidade revelou que a distribuição não é normal nas duas primeiras e que é normal na última (Anexo H). Como consequência, a comparação da duração de internação (em dias) é expressa como se segue; não há diferença estatisticamente significativa no tempo de internação entre eles (Tabela 18b).

Tabela 18b – Comparação do tempo de internação – em dias - dos pacientes segundo a topografia acometida na complicação da varicela

Topografia acometida na complicação da varicela	Súmula da internação (em dias)				
	Min	p25	Mediana	p75	Max
<i>Pele e partes moles (n=371)</i>	1	2	3	5	53
<i>Aparelho respiratório (n=101)</i>	1	2	4	6	40
<i>Sistema nervoso central (n=5)*</i>	1	1	6	7,5	8

p = 0,199 (Kruskal-Wallis)
**Média 4,6(±3,4)*

Realizadas comparações do tempo de internação considerando os cinco diagnósticos de complicação da varicela mais comuns das crianças com varicela. A distribuição do tempo de internação avaliados em testes de normalidade revelou que

a distribuição não é normal (Anexo I). A duração da internação nos principais diagnósticos de complicação da varicela é expressa como mostra a Tabela 18c, sendo observada diferença estatisticamente significativa do tempo de internação entre eles.

Tabela 18c – Comparação do tempo de internação dos pacientes segundo o diagnóstico da complicação da varicela

Diagnóstico da complicação da varicela	p25	Mediana	p75
<i>Infecção superficial de pele (n=150)</i>	2	3	4
<i>Celulites (n=107)</i>	3	4	6
<i>Pneumonia (n=92)</i>	2,25	4	6,75
<i>Eritrodermia sem repercussão sistêmica (n=75)</i>	2	3	4
<i>Sd do Choque Tóxico (n=24)</i>	3	4	8

p < 0,001 (Kruskal-Wallis)

6.4.2 Desfecho final das internações:

Os desfechos final das internações são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 – Descrição do desfecho das 508 internações de pacientes com varicela

Desfecho	n	%
Alta para casa ou transferência*	506	99,6%
Óbito	2*	0,4%

**Transferência para enfermagem de outro serviço conveniado (6 casos)

Dos dois óbitos que tivemos no período, um foi de um menino de 3 anos, sem doença de base, que de uma celulite secundária a varicela evoluiu com fasciíte necrosante, choque séptico e falência de múltiplos órgãos e o outro uma menina de 9 meses com antecedente de prematuridade e com Síndrome do Lactente Sibilante que evoluiu da varicela para grave choque séptico. Ambos não haviam recebido vacina varicela.

Foram 2 casos de óbito em 10 anos, o que podemos traduzir em termos populacionais como 0,21 óbitos por ano relacionados à varicela em 100.000 crianças entre 0 a 15 anos (ou 2,1 : 1 milhão) na região do Butantã.

7 - DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Este estudo analisou casos de varicela que resultaram em atendimentos em PSI, hospitalizações e internações em UTI em crianças e de com varicela, detalhando faixas etárias, diagnósticos de internação, sazonalidade e fatores prognósticos destes pacientes.

A definição de casos graves ou complicações divergem entre as publicações. O número de lesões é um dos critérios; para alguns estudos, a presença de mais de 500 lesões e para outros, acima de 1000 lesões foi considerada varicela grave^{9,55}. Há autores utilizando o termo complicação para qualquer manifestação além do quadro febril associado a lesões cutâneas clássicas, outros utilizam a necessidade de internação hospitalar para conceituar complicação^{56,57}. Algumas publicações se baseiam no CID do atendimento médico: varicela sem complicação, B01.9, em contraposição a todos os demais: B01.0, B01.1, B01.2 e B01.8, Meningite por varicela, Encefalite por varicela, Pneumopatia por varicela e varicela com outras complicações, respectivamente⁵⁹. Há ainda autores que aplicam o conceito complicações maiores para fasciíte, bacteremia ou septicemia, complicações neurológicas e pneumonia ou outras infecções profundas como miosite, osteomielite, artrite e pneumonia^{17,60}. Há conceito de complicação de varicela baseado em idade maior que 16 anos, possivelmente se referindo a potencial risco aumentado de gravidade da doença a partir da adolescência²⁹.

A incidência da varicela é influenciada pelas condições climáticas. As regiões de clima temperado costumam ter dois picos anuais da doença (bimodal), sendo o primeiro no inverno e o segundo na primavera; nas regiões mais tropicais a varicela costuma ocorrer de modo unimodal, ou seja, observa-se um pico por ano, como foi constatado em nosso estudo⁶¹. Uma distribuição mais homogênea, sem padrão definido, acometendo uma população com maior idade pode ser observada em regiões tropicais rurais^{62,63}. A temperatura ideal para circulação do vírus na população parece ser entre 5-20°C e há estudos relacionando aumento de casos de varicela em épocas com maior precipitação de chuvas e a menor média de temperatura⁶⁴. Um estudo conduzido na Espanha utilizando técnicas de regressão e

série temporal avaliou a relação entre temperatura, umidade, precipitação de chuva e incidência de varicela numa série histórica de 17 anos. Casos de varicela aumentam com queda da umidade relativa e aumentaram com a elevação da radiação solar⁶⁵. A incidência anual de varicela estimada em nosso estudo sugere o ciclo unimodal típico de clima tropical; as condições climáticas da cidade de São Paulo quando do início da temporada de varicela coincide com a menor umidade relativa do ar do ano e num momento de tendência de aumento da radiação solar com aumento da temperatura média (Instituto Nacional de Meteorologia – INMET). Os atendimentos e as internações verificadas ao longo dos 10 anos analisados no estudo mostraram uma diferença entre o menor e o maior valor de 2,6 e 3,2 vezes, respectivamente. Uma das razões para se explicar essa grande oscilação pode estar na variação climática desse período.

Segundo Wood MJ podemos estimar que 25% dos casos de varicela necessitam de atendimento médico¹. Utilizando esse critério, poderíamos estimar a incidência de varicela na população da região do Butantã pelos 8.520 atendimentos feitos nos PSI entre 2003 e 2012 e teríamos taxa média anual de 3.550 casos de varicela para 100.000 crianças e adolescentes até 15 anos (3.550 : 100.000). Esta incidência está compatível com as publicações mundiais que vai de 660 casos : 100 mil habitantes (6,6:1000 no texto referência) por ano da Alemanha a 6.136 : 100 mil pacientes entre 0-14 anos da Itália^{39,66}.

A internação de 6,0% dos atendidos por varicela no PSI está abaixo da referência na literatura (8,6-40,0%), podendo estar relacionada à característica do HU-USP de ser um serviço de atenção secundária, com uma porcentagem de pacientes com doenças de base – sobretudo de imunossuprimidos – extremamente baixa (<1% no estudo)⁶⁷. A taxa de internação anual de crianças menores de 5 anos varia muito nas publicações; as menores estão entre 12,4-17,3 : 100.000 na Espanha e Estado Unidos e as maiores chegam a 172-227 : 100.000 no Canadá e Taiwan, mostrando que a taxa encontrada no nosso estudo (153,3 : 100.000) para a faixa etária está compatível com as observações feitas na era pré-vacinal⁶⁸⁻⁷².

Existem referências sobre taxa de internação de crianças com varicela em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica. Wen e colaboradores apresentaram um levantamento de internações de pacientes com varicela numa UTI-Pediátrica de Auckland, Nova Zelândia, de um período de 10 anos. Para uma população de 870 mil crianças e adolescentes até 15 anos, relataram ao todo 26 casos, o que daria 0,3 internações por ano para 100.000 pacientes⁷³. Um levantamento na República da Irlanda sobre internações em UTI evitáveis por vacina apontou 0,76% de todos os casos de UTI-Pediátrico com diagnóstico de varicela⁷⁴. A proporção dos hospitalizados com varicela que demandaram UTI em nosso estudo (7,1%) está dentro do que relata a literatura: 1,3 a 14,2%^{17,35,67,72,75-78}. Esta variação deve ser analisada considerando a diferença do perfil de complexidades do serviço, variação dos critérios locais para hospitalização e presença de pacientes com doença de base. A influência do estado imunológico no risco de gravidade e necessidade de UTI não ficou evidente em nosso estudo pelo reduzido número de imunossuprimidos entre os internados (<1%). Mas mesmo em estudos com maior porcentagem de nessa condição isso pode não ficar evidente, como mostrou Carapetis, que analisou 178 internados por varicela, 4% requerendo UTI. Apesar da presença de 16% dos pacientes com imunodeficiência, não verificou diferença estatística no risco de internação em UTI pela condição imune destes hospitalizados⁷⁹. Não foram encontradas referências nacionais sobre porcentagem de internações em UTI em crianças hospitalizadas por varicela. Essa dificuldade pode explicar o motivo pelo qual o assunto não foi citado no relatório da CONITEC 21^{51,80}. Pode não ter sido possível computar a necessidade deste recurso e o seu consequente custo na análise desse relatório⁵¹. Sendo assim, os dados deste estudo apontando média de 3,8 internações por ano em UTI por varicela para 100.000 habitantes menores de 15 anos e necessidade de UTI em 7,1% dos hospitalizados por varicela podem ser úteis para futuros estudos epidemiológicos comparativos na era pós-vacinal.

A mortalidade anual por varicela nos Estados Unidos antes da introdução da vacina (1990-1994) era estimada em 105 casos, sendo 21% destes óbitos em crianças abaixo de 5 anos, uma taxa de 0,4 óbitos por 1.000.000 habitantes dessa idade⁸¹. O estudo brasileiro entre 1996 e 2011 apontou 12,8 : 1.000.000 para todo o Brasil nessa mesma faixa etária⁸². O nosso estudo apontou que em 10 anos tivemos 2

óbitos, ambos com idades abaixo de 5 anos. Considerando 30.600 crianças na região, temos a taxa de 6,5 mortes em 1 milhão de crianças dessa idade (6,5 : 1.000.000) anualmente. As diferenças destas taxas podem ser explicadas pelas condições sociais e de disponibilidade de serviços de saúde distintas nos diversos locais onde os dados foram coletados.

Conforme nossa hipótese, o presente estudo evidenciou as infecções de pele e partes moles de diferentes naturezas como a principal causa de internação hospitalar, com 72,6% dos casos; vale ressaltar que não há descritor no CID10 se referindo especificamente a esta situação, camuflando-as entre os CIDs B01.8 (Varicela com outras complicações) e B01.9 (Varicela sem complicação). Em seguida, a complicação mais frequente foi a respiratória, com 21,1% dos casos. Nenhum outro diagnóstico representou mais de 2% das causas de internação, incluindo as afecções em SNC que possui CID10 específico. Podemos considerar, portanto, que um levantamento a respeito das complicações de varicela, com base nas opções dos códigos de doença podem não trazer informações mais específicas necessárias para se conhecer as causas de internação. A predominância de complicações de pele nos pacientes internados por varicela é também citada em 6 de 13 estudos identificados que fazem esta comparação, seguido por 6 com predominância de complicação em SNC e um onde predomina complicação pulmonar^{59,71,72,75,83}. O motivo desta diferença pode estar no fato de serem estudos realizados em hospitais com diferentes critérios de internação hospitalar e perfil de gravidade dos pacientes desses serviços.

A constatação de que as crianças menores de 5 anos representam mais de 75% dos atendimentos e 92,3% das internações mostra uma condição correspondente ao que se encontra em quase todas as descrições da literatura^{67,84-87}. Em alguns estudos predomina a faixa etária menor que 1 ano, mas na nossa casuística prevaleceram as crianças entre 1 e 2 anos, tanto nos atendimentos de PSI como nas internações.

Alguns fatores prognósticos foram analisados neste estudo e alguns dados se mostraram relacionados a riscos. Ficou evidente que as crianças menores têm maior chance de internação; os menores de um ano tiveram 1,99 vezes (IC95% 1,58-2,49)

maior chance de internação se comparadas com maiores de 1 ano; o mesmo se observou quando a idade de corte foi de 2 anos e 5 anos, ficando as menores com maior chance de internação se comparadas com as maiores. As significâncias estatísticas das comparações ficaram menores que 0,001 em grande parte das comparações (Tabelas 7a e 7b).

A imunossupressão como fator de risco para pior evolução e/ou necessidade de UTI nas crianças com varicela não pôde ser evidenciada em nosso estudo. Isso pode ser explicado pelo fato de termos tido apenas 4 pacientes (0,8%) nessa condição, sendo que nenhum se encontrava com complicações com grande potencial de gravidade. O resultado seria possivelmente diferente se o mesmo estudo fosse realizado em hospital de atenção terciária com maior número de pacientes com comprometimento imunológico.

Diferente do que se observou nos pacientes atendidos no PSI que foram internados, e ao contrário da hipótese deste estudo, a baixa idade dos hospitalizados por varicela não foi fator de risco para internação em UTI, usando-se cortes de 12 meses, 15 meses, 2 ou 5 anos (Tabela 15). Isto significa que uma vez internada, crianças de qualquer idade têm risco estatisticamente semelhante de necessitarem de UTI. Além disso, verificamos que o tempo de febre antes da internação não difere entre o grupo que necessitou de UTI e não necessitou de UTI (medianas estatisticamente sem diferença). Por outro lado, verificamos que o tempo de início da varicela até a chegada no PSI foi maior nos pacientes que foram para a UTI; sendo assim, pode ser relevante se atentar a este dado nas admissões hospitalares.

Conforme nossa hipótese, observamos que o hemograma e a proteína C reativa (PCR) da admissão pode ser considerado na avaliação da gravidade, já que a mediana da porcentagem de neutrófilos, da quantidade absoluta de neutrófilos, da porcentagem de formas jovens, da quantidade absoluta de formas jovens de neutrófilos e do valor PCR foram maiores nas crianças internadas na UTI. A mediana da quantidade de plaquetas nos pacientes que foram para a UTI foi menor, podendo ser utilizado para avaliação de risco. Considerando que o hemograma é um

exame de baixa complexidade e custo, a sua coleta pode ser recomendada para estimar o risco de gravidade em conjunto com o quadro clínico.

Limitações do estudo

Por ser um estudo retrospectivo, alguns dados sobre doença de base, vacinações e uso prévio de medicações podem não terem sido adequadamente identificados por ausência destes dados no prontuário.

Apesar do HU-USP ser o único hospital público da região para internações pediátricas, é provável que algumas crianças com varicela que residem no bairro não tenham sido internadas no nosso serviço, assim como alguns pacientes internados com varicela não residem na região, apesar do hospital ser regionalizado. Isso pode causar interferência no cálculo das taxas de hospitalização por varicela e de internação em UTI.

8 - CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Em relação aos atendimentos e internações relacionados à varicela, no período de 10 anos anteriores à vacinação universal no Brasil:

1. As taxas médias anuais de atendimento em PSI, hospitalizações e de internação em UTI para a faixa etária de menores de 15 anos foram descritas (resumo no quadro 1); a incidência estimada de varicela na região é de 3.550 por ano para 100.000 (3.550 : 100.000).

Quadro 1 – Súmula das taxas relacionadas a varicela calculadas pelo estudo.

Taxas relativas a varicela na região do Butantã	Para menores de 15 anos (população estimada de 96.000)	Para menores de 5 anos (população estimada de 30.600)
Atendimentos no PSI	887,5 : 100.000	2.084 : 100.000
Hospitalização	52,9 : 100.000	153,3 : 100.000
Internação em UTI	3,8 : 100.000	10,5 : 100.000
Mortalidade	2,1 : 1.000.000	6,5 : 1.000.000

2. As crianças menores de 5 anos prevalecem em número de atendimentos, hospitalizações, internações em UTI e óbitos. O detalhamento dos dados das crianças maiores ou iguais a 12 meses e menores que 15 meses nos permitiu uma melhor visualização da epidemiologia da faixa etária que o PNI deixa de vacinar em comparação ao calendário dos países onde a imunização ocorre aos 12 meses. O resumo destes números está no Quadro 2. A varicela predomina no segundo semestre, sobretudo nos meses da primavera. A principal complicação da varicela é a infecção superficial e profunda de pele e partes moles.

Quadro 2 – Epidemiologia da varicela em crianças iguais ou maiores que 12 meses e menores de 15 meses.

Dado epidemiológico em relação a varicela	Participação dos pacientes ≥ 12 meses e < 15 meses sobre o total
Atendimento em PSI	384 / 8520 - 4,5%
Hospitalização	33 / 508 - 6,5%
Internação em UTI	2 / 36 - 5,6%
Mortalidade*	-

****Não houve óbito nessa faixa etária***

3. O fator de risco para hospitalização do pacientes atendidos no PSI foi a menor idade.

4. A idade, o número de dias de febre na chegada no PSI e o número absoluto de leucócitos não está associado a maior risco de internação em UTI. Por outro lado, os pacientes hospitalizados que necessitaram de UTI apresentavam maior número de dias com varicela à admissão, nos exames de chegada se percebe um maior número absoluto e relativo de neutrófilos, número absoluto e relativo de formas jovens de neutrófilos e maior valor da proteína C reativa, assim como se nota menor contagem de plaquetas.

ANEXOS

Anexo A – Listagem dos países onde há vacinação varicela no calendário de imunização de acordo com a OMS

País	Esquema vacinal
<u>Américas*</u>	
1 Argentina	15 meses;
2 Bahamas	1, 4-5 anos;
3 Barbados	1 ano;
4 Brasil	15 meses**;
5 Canadá	12 meses; 18 meses - 6 anos;
6 Colômbia	1 ano;
7 Costa Rica	15 meses;
8 Equador	15 meses;
9 Panamá	15 meses; 4 anos;
10 Paraguai	15 meses;
11 Estado Unidos da América	>12 meses; 4 anos;
12 Uruguai	1, 5 anos;
<u>Leste do Mediterrâneo*</u>	
13 Bahrein	1, 3 anos;
14 Omã	12 meses;
15 Catar	12 meses; 4-6 anos
16 Arábia Saudita	2, 4, 6 meses;
17 Emirados Árabes Unidos	12 meses; 5-6 anos;
<u>Europa*</u>	
18 Andorra	15 meses; 3 anos;
19 Chipre	13-18 meses, 4-6 anos;
20 Finlândia	12 meses, 6 anos;
21 Alemanha	11-14, 15-23 meses;
22 Grécia	12-15 meses; 4-6 anos;
23 Itália	13-15 meses; 5-6 anos;
24 Letônia	12-15 meses; 7 anos;
25 Espanha	15 meses; 3-4 anos;
26 Suíça	11-15 anos;
27 Turquia	12 meses;
<u>Oeste do Pacífico*</u>	
28 Austrália	10-15 anos;
29 Japão	12, 18 meses;
30 Coreia do Sul	12-15 meses;

*Divisão de continentes de acordo com critério da OMS

** feita correção em relação ao original do site onde estava registrado 4 anos

Levantamento feito em 17/04/2018 - http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

Anexo B – Distribuição dos atendimentos de pacientes com varicela no PSI-HU ao longo dos meses do ano (2003-2012; n=8520)

	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
2003	5	2	3	7	8	20	42	83	303	240	127	58
2004	22	9	5	12	23	22	60	122	151	192	125	74
2005	28	11	6	21	16	18	58	161	251	275	164	71
2006	13	12	10	13	24	37	53	118	132	172	153	65
2007	17	8	4	7	11	27	68	114	255	255	158	72
2008	34	6	10	13	25	47	72	159	174	147	84	58
2009	16	5	6	19	14	17	43	39	44	80	98	54
2010	13	7	10	9	21	42	91	123	229	251	281	101
2011	19	5	7	6	7	11	18	47	48	73	111	89
2012	20	12	9	6	23	46	57	90	207	260	218	96
TOTAL	187	77	70	113	172	287	562	1056	1794	1945	1519	738

Observação: Em cor laranja o mês do ano com maior número de atendimentos de pacientes com varicela; verde o mês com menor número de atendimentos

Anexo C – As tabelas 4 x 4 que serviram de bases para cálculo de odds ratio – riscos de internação de pacientes relacionados a idade atendido no PSI com varicela

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
<12 meses	103	910	1013
≥ 12meses	405	7102	7507
TOTAL	508	8012	8520

Odds ratio: 1,9848 (IC 95%: 1,58172281 – 2,4917; p<0,0001)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
<15 meses	136	1261	1397
≥ 15 meses	372	6751	7123
TOTAL	508	8012	8520

Odds ratio: 1,9573 (IC 95%: 1,5938 – 2,4036; p<0,0001)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
12-15 meses	33	351	384
≥ 15 meses	372	6751	7123
TOTAL	405	7102	7507

Odds ratio: 1,7062 (IC 95%: 1,1764 – 2,4746; p=0,0049)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
12-15 meses	33	351	384
15-60 meses	333	4646	4979
TOTAL	366	4997	5653

Odds ratio: 1,3117 (IC 95%: 0,9026 – 1,9062; p=0,1548)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
<12 meses	103	910	1013
12-15 meses	33	351	384
TOTAL	136	1261	1397

Odds ratio: 1,2039 (IC 95%: 0,7982 – 1,8151; p=0,3761)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
<1 ano	103	910	1013
1-5 anos	366	4997	5363
TOTAL	469	5907	6376

Odds ratio: 1,5453 (IC 95%: 1,2281 – 1,9445; p=0,0002)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
<2 ano	281	2466	2747
2-15 anos	227	5546	5773
TOTAL	508	8012	8520

Odds ratio: 2,7840 (IC 95%: 2,3225 – 3,3371; p<0,0001)

Faixa etária	Internados	Não internados	Atendidos no PSI
<5 anos	469	5907	6376
≥5 anos	39	2105	2144
TOTAL	508	8012	8520

Odds ratio: 4,2854 (IC 95%: 3,0796 – 5,9633; p<0,0001)

Anexo D – Internações por varicela no HU-USP ao longo dos meses do ano (2003-2012; n= 508)

	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
2003	0	0	0	0	1	0	1	4	7	6	8	3
2004	1	0	0	0	1	0	1	3	5	7	4	11
2005	2	1	1	2	0	0	1	5	8	20	7	2
2006	1	1	0	1	1	1	2	7	9	14	9	8
2007	1	0	0	0	3	0	3	7	17	21	9	5
2008	4	2	0	0	1	3	2	13	5	14	9	1
2009	1	1	0	1	1	0	1	3	1	5	7	5
2010	2	1	1	0	4	2	7	7	16	27	15	13
2011	2	2	0	0	0	0	0	3	2	6	9	8
2012	3	1	0	1	1	0	6	0	10	22	16	9
TOTAL	17	9	2	5	13	6	24	52	80	142	93	65

Observação: Em cor laranja o mês do ano com maior número de internações de pacientes com varicela

Anexo E – Listagem de todos os 734 diagnósticos de complicações decorrentes da varicela nos 508 pacientes internados

Especificação da complicação da varicela	Ocorrência
<i>Infecção superficial e profunda de pele e partes moles:</i>	469
Infecção superficial de pele (impetigo)	200
Celulites (face, periorbitária, períneo, tronco, membros)	117
Eritrodermia sem instabilidade clínica	99
Sd do choque tóxico	25
Abscesso cutâneo	15
Eritrodermia com prurido	10
Fasciite Necrosante	3
<i>Afecções respiratórias:</i>	148
Pneumonia / Pneumonia com derrame	103
Crise de sibilância/asmática	45
<i>Afecções em Sistema Nervoso Central</i>	25
Convulsões (convulsão febril = 18)	19
Encefalite / Cerebelite	6
<i>Afecções hematológicas:</i>	8
Adenite	8
<i>Outros diagnósticos:</i>	84
Otite média aguda	23
Diarreia aguda	12
Lesão oral (mucosite/estomatite/candidíase)	10
Insuficiência cardíaca / miocardite	6
Conjuntivite	4
Neutropenia	3
Hepatite	3
Febre sem sinais localizatórios	1
Choque séptico sem foco	1
Síndrome de Reye*	1

* BAS (5 anos), fem; em 15/nov/2011 iniciou lesões típicas de varicela e após 2 dias evoluiu com rebaixamento do nível de consciência. No hospital do Grajaú (19/nov) foi intubada por rebaixamento de consciência, iniciado Aciclovir e Ceftriaxone (HD encefalite por varicela?), TC crânio sem alterações (Cr/U 1,6/104; coagulograma alterado). Transferida à UTI-Ped HU USP em 20/nov com GCS 3, pupilas mióticas, LCR (2 células, Proteína 22, Glicorraquia 72), EEG com desorganização inespecífica. Mantida com Aciclovir, Ceftriaxone e Oxacilina, suspensa sondação, teve melhora gradual do nível de consciência, ficou afebril, extubada no 3o dia com GCS 15, sem déficits neurológicos. A Hipótese de Sd. Reye se deve ao padrão neurológico e alterações hepáticas (TGP/TGO 4468/1233 em 20/nov; 3007/471 em 21/nov; 2155/248 em 22/nov; 1719/167 em 23/nov; 1205/96 em 24/nov e 158/69 - 26/nov/11; TP INR 2,35 TTPA R 1,35).

Anexo F – Tabelas 4 x 4 que serviram de bases para cálculo de odds ratio – riscos de necessidade de UTI relacionados à idade nos pacientes internados com varicela

Faixa etária	Necessitou UTI (UTI-S)	Não necessitou UTI (UTI-N)	Internados na faixa etária
< 12 meses	6	97	103
≥ 12 meses	30	375	405
TOTAL	36	472	508

Odds ratio: 0,7732 (IC 95%: 0,3129 – 1,9104; p=0,5773)

Faixa etária	Necessitou UTI (UTI-S)	Não necessitou UTI (UTI-N)	Internados na faixa etária
< 15 meses	8	128	136
≥ 15 meses	28	344	372
TOTAL	36	472	508

Odds ratio: 0,7679 (IC 95%: 0,3411 – 1,7287; p=0,5235)

Faixa etária	Necessitou UTI (UTI-S)	Não necessitou UTI (UTI-N)	Internados na faixa etária
12 - 15 meses	2	31	33
≥ 15 meses	28	344	372
TOTAL	30	375	405

Odds ratio: 0,7926 (IC 95%: 0,1803 – 3,4851; p=0,7584)

Faixa etária	Necessitou UTI (UTI-S)	Não necessitou UTI (UTI-N)	Internados na faixa etária
< 2 anos	17	264	281
2-15 anos	19	208	227
	36	472	508

Odds ratio: 0,7049 (IC 95%: 0,3575 – 1,3902; p=0,3129)

Faixa etária	Necessitou UTI (UTI-S)	Não necessitou UTI (UTI-N)	Internados na faixa etária
< 5 anos	32	437	469
5-15 anos	4	35	39
	36	472	508

Odds ratio: 0,6407 (IC 95%: 0,2144 – 1,9152; p=0,4256)

Anexo G – Testes de normalidade dos dados clínicos dos pacientes que necessitaram de UTI (UTI-S) e não necessitaram de UTI (UTI-N)

		Kolmogorov- Smirmov	Shapiro- Wilk
Idade na entrada (meses)			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,047	0,000
Tempo total de internação (dias)			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,000	0,000
Tempo início da varicela (dias)			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,000	0,000
Febre antes da internação (dias)			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,124	0,067
Febre após internação (dias)			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,006	0,000
Duração total da febre (dias)			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,200	0,244
Número de leucócitos			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,200	0,392
Porcentagem (%) de neutrófilos			
	UTI-N	0,023	0,001
	UTI-S	0,002	0,030
Número absoluto de neutrófilos			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,050	0,071
Porcentagem (%) de células jovens			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,090	0,012
Número absoluto de células jovens			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,003	0,000
Quantidade de plaquetas			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,003	0,000
PCR (prot C reativa - inflammat):			
	UTI-N	0,000	0,000
	UTI-S	0,200	0,396

Anexo H - Testes de normalidade da variável tempo de internação por topografia

Topografia	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
<i>Pele e partes moles</i>	0,000	0,000
<i>Aparelho respiratório</i>	0,000	0,000
<i>Sistema nervoso central</i>	0,200	0,124

Anexo I - Testes de normalidade da variável tempo de internação por diagnóstico da complicação da varicela pelo qual o paciente foi internado.

Diagnóstico da complicação	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
<i>Infecção superficial de pele</i>	0,000	0,000
<i>Celulites</i>	0,000	0,000
<i>Pneumonia</i>	0,000	0,000
<i>Eritrodermia sem repercussão sistêmica</i>	0,000	0,000
<i>Sd do Choque Tóxico</i>	0,001	0,000

Anexo J – Descrição dos resultados das hemoculturas positivas (n=25*)

Resultado de Hemocultura	n	% sobre culturas positivas
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9	36,0%
<i>S pneumoniae</i> (todos sensíveis a penicilina)	9	36,0%
<i>S. aureus</i> (todos sensível a oxacilina)	6	24,0%
Gram negativo (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	1	4,0%
TOTAL	25	100,0%

*Considerados apenas os resultados positivos com relevância clínica (excluídas contaminações)

10 - REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Wood MJ. History of Varicella Zoster Virus. *Herpes*. 2000 oct;7(3):60-65.
2. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 361–81.
3. Bramley JC, Jones IG. Epidemiology of chickenpox in Scotland:1981 to 1998. *Commun Dis Public Health*. 2000; 3: 82–7.
4. Deguen S, Chau NP, Flahault A. Epidemiology of chickenpox in France (1991–1995). *J Epidemiol Community Health*. 1998 Apr;52 Suppl 1:46S–9S.
5. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10: 571–81.
6. Salleras L, Dominguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine*. 2000 Sep 15;19(2-3):183-8.
7. Hope–Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps). *Lancet*. 1952 Sep 20;2(6734):549–54.
8. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases, a household contact study. *JAMA*. 2004; 292: 704–08.
9. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006; Oct 14;368(9544):1365-76.
10. Bricks LF, Sato HK, Oselka GW. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jul;82(3 Suppl):S101-8.

11. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD, Sawyer MH. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med*. 1988 Feb;108(2):221-37.
12. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):32-42.
13. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec 2;280(21):1837-42.
14. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E79.
15. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2007 Dec;92(12):1062-6.
16. Bozzola E, Tozzi AE, Bozzola M, Krzysztofiak A, Valentini D, Grandin A, Villani A. Neurological complications of varicella in childhood: case series and a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2012 Aug 24;30(39):5785-90.
17. Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis*. 1996 Oct;23(4):698-705.
18. Piqueras Arenas AI PA, Otero Reigada MC, Pérez-Tamarit D, Asensi Botet F, Diosdado Ortín N, Santos Durantez M. Hospitalizations for varicella in the Hospital Infantil La Fe, Valencia, Spain, 2001-2004. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Aug;63(2):120-4.

19. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1377-82.
20. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD002980.
21. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg WL, Woodall DF. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics*. 1980; 66: 859–64.
22. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children. *Pediatrics*. 2001 May;107(5):1108-15.
23. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*. 1974 Nov 30; 2(7892):1288-90.
24. Ozaki T. Long-term clinical studies of varicella vaccine at a regional hospital in Japan and proposal for a varicella vaccination program. *Vaccine*. 2013 Dez 9;31(51):6155-60.
25. Vázquez M, LaRUssa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;344(13):955-60.
26. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40.

27. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20153741.
28. Rhein L, Fleisher GR, Harper MB. Lack of reduction in hospitalizations and emergency department visits for varicella in the first 2 years post-vaccine licensure. *Pediatr Emerg Care*. 2001 Apr;17(2):101-3.
29. Ratner AJ. Varicella-related hospitalizations in the vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Oct;21(10):927-31.
30. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Oct;21(10):931-5.
31. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):786-92.
32. Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, Saddier P. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics*. 2014 Jul;134(1):24-30.
33. Hirose M, Gilio AE, Ferronato AE, Ragazzi SL. The impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalization rates: global data review. *Rev Paul Pediatr*. 2016 Set;34(3):359-66.
34. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central European population. *Arch Dis Child*. 1998 Dec;79(6):472-7.
35. Dinleyici EC, Kurugol Z, Turel O, Hatipoglu N, Devrim I, Agin H, Gunay I, Yasa O, Erguven M, Bayram N, Kizildemir A, Alhan E, Kocabas E, Tezer H, Aykan

- HH, Dalgic N, Kilic B, Sensoy G, Belet N, Kulcu NU, Say A, Tas MA, Ciftci E, Ince E, Ozdemir H, Emiroglu M, Odabas D, Yargic ZA, Nuhoglu C, Carman KB, Celebi S, Hacimustafaoglu M, Elevli M, Ekici Z, Celik U, Kondolot M, Ozturk M, Tapisiz A, Ozen M, Tepeli H, Parlakay A, Kara A, Somer A, Caliskan B, Velipasalioglu S, Oncel S, Arisoy ES, Guler E, Dalkiran T, Aygun D, Akarsu S; VARICOMP Study Group. The epidemiology and economic impact of varicella-related hospitalizations in Turkey from 2008 to 2010: a nationwide survey during the pre-vaccine era (VARICOMP study). *Eur J Pediatr*. 2012 May;171(5):817-25.
36. Grote V, von Kries R, Springer W, Hammersen G, Kreth HW, Liese J. Varicella-related deaths in children and adolescents--Germany 2003-2004. *Acta Paediatr*. 2008 Feb;97(2):187-92. Epub 2007 Dec 10.
37. Bloch KC, Johnson JG. Varicella zoster virus transmission in the vaccine era: unmasking the role of herpes zoster. *J Infect Dis*. 2012 May 1;205(9):1331-3.
38. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary (consulta feita em abril/2018). Disponível em: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedule
39. 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 Jul 2;13:303.
40. Garcia Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martinez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, Arriazu M, Ezpeleta C, Barricarte A. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013 Aug 8;18(32):20552.

41. Quian J, Rüttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, Greenberg M, Verstraeten T. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008 Oct;93(10):845-50.
42. Wayne A, Jacobs P, Tan B. The impact of the universal infant varicella immunization strategy on Canadian varicella-related hospitalization rates. *Vaccine*. 2013 Oct 1;31(42):4744-8.
43. Tafuri S, Fortunato F, Cappelli MG, Cozza V, Bechini A, Bonanni P, Martinelli D, Prato R. Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):214-9.
44. 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 Aug 1;92(8):593-604.
45. Singleton RJ, Holman RC, Person MK, Steiner CA, Redd JT, Hennessy TW, Groom A, Holve S, Seward JF. Impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalizations among American Indian/Alaska Native people. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Mar;33(3):276-9.
46. Clemens SA, Azevedo T, Fonseca JC, Silva AC, Silveira TR, Clemens R. J. Seroepidemiology of Varicella in Brazil – results of a prospective cross-sectional study. *Pediatr. (Rio J)*. 1999; 75(6): 433-41.
47. Yu ALF, Costa JM, Amaku M, Pannuti CS, Souza VAUF, Zanetta DMT, Burattini MN, Massad E, Azevedo RS. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2000;42(3):125-8.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET). Epidemiológicas e Morbidade: Morbidade hospitalar do SUS (SIH/SUS) [consultas foram feita em várias ocasiões, última em 09/03/2018] <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas Vitais. Mortalidade. [várias consultas realizadas entre set/017 e maio/2018] www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC 21. Vacina Tetra viral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela); 2013.
52. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-e8.
53. O’Leary ST, Suh CA, Marin M, Vaccine Policy Collaborative Initiative. Febrile seizures and measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine: what do primary care physicians think? *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6731-3.

54. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):450-8.
55. Andrade AL, da Silva Vieira MA, Minamisawa R, Toscano CM, de Lima Souza MB, Fiaccadori F, Figueiredo CA, Curti SP, Neuger MLBR, Bierrenbach AL, Varicella Study Group. Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: A case-control study. *Vaccine*. 2018 Jan 25;36(4):479-83.
56. Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belohradsky BH, v Kries R; ESPED Varicella Study Group. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Feb;27(2):119-24.
57. Anjos KS, Ferreira MME, Arruda MC, Ramos KS, Magalhães APR. Caracterização epidemiológica dos casos de varicela em pacientes internados em um hospital universitário da cidade do Recife. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(4):523-32.
58. Brasil. Ministério de Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. [consulta feita em 26/maio/2018] https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?codigo=355030.
59. Marchetto S, de Benedictis FM, de Martino M, Versace A, Chiappini E, Bertaine C, Osimani P, Cordianli R, Gabiano C, Galli L. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicenter study in the pre-vaccine era. *Acta Pædiatrica*. 2007 Oct;96(10):1490-3.
60. Rivest P, Bédard L, Valiquette L, Mills E, Lebel MH, Lavoie G, Carsley J. Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994 to March 1996. *Can J Infect Dis*. 2001. Jan;12(1):21–26.

61. Harigane K, Sumi A, Mise K, Kobayashi N. The role of temperature in reported chickenpox cases from 2000 to 2011 in Japan. *Epidemiol. Infect.* (2015), 143, 2666–78.
62. Mandal BK, Mukherjee PP, Murphy C, Mukherjee R, Naik T. Adult susceptibility to varicella in the tropics in a rural phenomenon due to the lack of previous exposure. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178 Suppl 1:S52-4.
63. Lolekha S, Tanthiphabha W, Somchai P, Kosuwan P, Sutra S, Warachit B, Chup-Upprakam S, Hutagalung Y, Weil J, Bock HL. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *Am J Trop Med Hyg* 2001 Mar-Apr;64(3-4):131–6.
64. Chen B, Sumi A, Wang L, Zhou W, Kobayashi N. Role of meteorological conditions in reported chickenpox cases in Wuhan and Hong Kong, China. *BMC Infect Dis.* 2017 Aug 3;17(1):538. Doi: 10.1186/s12879-017-2640-1.
65. Hervás D, Hervás-Masip J, Nicolau A, Reina J, Hervás JA. Solar radiation and water vapor pressure to forecast chickenpox epidemics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Mar;34(3):439-46.
66. Pozza F, Piovesan C, Russo F, Bella A, Pezzoti P, Emberti Gialloreti L. Impact of Universal Vaccination on the epidemiology of varicella in Veneto, Italy. *Vaccine.* 2011 Nov28;29(51):9480-7.
67. Azzari C, Massai C, Poggiolesi C, Indolfi G, Spagnolo G, De Luca M, Gervaso P, de Martino M, Resto M. Cost of varicella-related hospitalizations in an Italian paediatric hospital: comparison with possible vaccination expenses. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec;23(12):2945-54.

68. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, San-Martin M, Gil-de-Miguel A. Varicella vaccination coverage inverse correlation with varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine*. 2014 Dec 12;32(52):7043-6.
69. Tan B, Bettinger J, McConnell A, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Law B; Members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). The effect of funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centers, Canada, 2000-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Sep;31(9):956-63.
70. Chang LY, Huang LM, Chang IS, Tsai FY. Epidemiological characteristics of varicella from 2000 to 2008 and the impact of nationwide immunization in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2011 Dec 16;11:352.
71. Miranda-Choque E, Candela-Herrera J, Diaz-Pera J, Farfán-Ramos S, Muñoz-Junes EM, Escalante-Santivañez IZ. Complicated chickenpox in a national pediatric Peruvian hospital, 2001-2011. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013 Mar;30(1):45-8.
72. Grimprel E, Levy C, de La Rocque F, Cohen R, Soubeyrand B, Caulin E, Derrough T, Lecuyer A, d'Athis P, Gaudelus J; Pediatricians Working Group. Paediatric varicella hospitalizations in France: a nationwide survey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007 May;13(5):546-9.
73. Wen SC, Miles F, McCurry B, Wilson E. Varicella in a Paediatric Intensive Care Unit: 10-year review from Starship Children's Hospital, New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2014 Apr;50(4):280-5.
74. Doyle Y, Healy M, McMahon C, Crowe S. Vaccine-Preventable Admissions to an Irish Paediatric Intensive Care. *Ir Med J* 2017 May 10;110(5):560.
75. Abarca K, Hirsch T, Potin M, Perret C, Zamorano J, González C, Vial P. Complications in children with varicella in 4 hospitals in Santiago, Chile:

- clinical spectrum and estimation of direct costs. *Rev Med Chile*. 2001 Apr;129(4):397-404.
76. Guzmán Laura KP, Perianez Vasco A, Falcón Neyra MD, Chche Santander B. Hospital admissions due to varicela in a tertiary hospital. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Jun;80(6):399-403.
77. Chan JY, Tian L, Kwan Y, Chan W, Leung C. Hospitalizations for varicella in children and adolescents in a referral hospital in Hong Kong, 2004 to 2008: a time series study. *BMC Public Health*, 2011 May 23;11:366.
78. Wormsbecker AE, Wang J, Rosella LC, Kwong JC, Seo CY, Crowcroft NS, Deeks SL. Twenty years medically-attended pediatric varicella and herpes zoster in Ontario, Canada: a population-based study. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0129483.
79. Carapetis JR, Russell DMF, Curtis N. The burden and cost of hospitalised varicella and zoster in Australian children. *Vaccine*. 2004 Dec 21;23(6):755-61.
80. Valentim J, Sartori AM, de Soárez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008 Nov 18;26(49):6281-91.
81. Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):214-20.
82. de Martino Mota A, Carvalho-Costa FA. Varicella zoster virus related deaths and hospitalizations before the introduction of universal vaccination with the tetra viral vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):361-6.

83. Dubos F, Grandbastien B, Hue V; Hospital Network for Evaluating Management of Common Childhood Diseases, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect.* 2007 Jan;135(1):131-8.
84. Bonhoeffer J, Baer G, Muchleisen, Aebi C, Nadal D, Schaad, Heininger U. Prospective surveillance of Hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2005 Jun;164(6):366-70.
85. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, González A. Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine.* 2001. Nov12;20(3-4):295-8.
86. Lin F, Hadler JL. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis.* 2000 Jun;181(6):1897-905.
87. Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkinaga B, Uriz J, Sarasua A, Mendiburu I, Emparanza JI, Grupo Varicela Gipuzkoa. Hospital admissions for varicella complications in child aged less than 15 years old. *An Pediatr (Barc).* 2003 Sep;59(3):229-33.