

## Review Article/Artigo de Revisão

### Exposure to Herpes Varicella-Zoster during pregnancy: relevance and actuation

### Exposição ao Herpes Varicela-Zoster na gravidez: relevância e actuação

José Agostinho Santos\*

*Unidade de Saúde Familiar Lagoa, Unidade Local de Saúde de Matosinhos*

#### ABSTRACT

Primary infection by the varicella-zoster virus (VZV) in pregnancy carries a nonnegligible maternal-fetal risk. Chickenpox during pregnancy may be associated with the fetal varicella syndrome and chickenpox in the newborn. Up to 10% of western adults and 40% of adults from tropical countries - including pregnant adults - are not immune and the contact with the VZV is common during pregnancy, especially for pregnant women with young children. These women, if not immune to VZV, may benefit from varicella-zoster immunoglobulin (VZIg) administration.

**Keywords:** Chickenpox; Herpes zoster; pregnancy

#### INTRODUÇÃO

A varicela constitui a infecção primária pelo vírus herpes varicela-zoster (VHVZ). Ao alojar-se na nasofaringe e lesões vesiculares dos indivíduos afectados, este DNA-vírus torna-se transmissível por aerossóis, por contacto directo com fluído vesicular e, de forma indirecta, através de fômites.<sup>1,2</sup> É caracterizada por febre e um exantema pruriginoso que começa, habitualmente, na face e couro cabeludo e que se dissemina rapidamente para o tronco, abdómen e membros, podendo atingir as mucosas bucal, orofaríngea e genital. Este *rash* é inicialmente macular, progredindo para pápulas, vesículas e pústulas em curto intervalo de tempo, pelo que, numa primeira avaliação

médica, poderão já observar-se estas diferentes fases de evolução.<sup>2</sup> O seu período de incubação é de 10 – 21 dias e a sua contagiosidade é máxima nos dois dias antes do início do exantema, mantendo-se até que as lesões se tornem crostosas.<sup>3,4</sup>

A zona, por sua vez, consiste na infecção secundária que resulta da reactivação da forma latente do vírus nos gânglios das raízes nervosas dorsais. Origina um típico exantema vesicular, frequentemente doloroso ou pruriginoso, atingindo um ou mais dermatómos.<sup>1</sup>

Uma clara maioria da população dos países ocidentais (cerca de 90%) já obteve uma imunização duradoura contra o VHVZ após a infecção primária durante a infância. Entretanto, até 10% dos adultos ocidentais e 40% dos adultos originários de países tropicais - incluindo grávidas adultas não se encontram imunes.<sup>1,3,4,5,6,7</sup>

\*Interno do 4º Ano de Medicina Geral e Familiar

A primoinfecção pelo VHVZ na gravidez acarreta um risco materno-fetal não-desprezível.<sup>4,5</sup> A varicela na gravidez pode associar-se à síndrome da varicela fetal (anteriormente designada síndrome da varicela congénita) e à varicela no recém-nascido. A zona não parece constituir ameaça significativa para o feto.<sup>4,5</sup>

A síndrome da varicela fetal não ocorre no momento da infecção fetal inicial, parecendo resultar de uma reactivação posterior do vírus *in utero*.<sup>2,5,7</sup> Tal faz com que ocorra somente em 12% dos fetos infectados (que, por sua vez, correspondem a 25% das grávidas com varicela) e se desenvolva, quase sempre, quando a transmissão decorreu nas primeiras 20 semanas de gestação.<sup>7</sup> Está associada a uma taxa de mortalidade de 30% nos primeiros meses de vida e é caracterizada por um ou mais dos seguintes sinais: cicatrizes cutâneas com distribuição segundo dermatótomos, defeitos oculares (microftalmia, coriorretinite, catarata congénita), hipoplasia dos membros e anomalias neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, atraso mental, disfunção dos esfíncteres).<sup>2,3,5,7</sup> A técnica de PCR amplifica o DNA do vírus presente no líquido amniótico e constitui o método de escolha para detecção de infecção no feto. O diagnóstico de síndrome da varicela fetal é, entretanto, sustentado por um exame ecográfico detalhado que revelará as alterações mais frequentes (deformidades dos membros, microcefalia, hidrocefalia, polihidrâmnios, calcificação dos tecidos moles e restrição do crescimento intrauterino) e que não deverá ser realizado em menos de cinco semanas após o exantema típico da gestante, respeitando o tempo mínimo necessário para a reactivação do vírus *in utero*.<sup>7</sup>

A varicela no recém-nascido poderá ocorrer se a mãe manifesta primoinfecção nos últimos 7 dias de gravidez até 2 dias pós-parto.<sup>2,4,5,6</sup> O risco de transmissão é de 25-50%.<sup>3</sup> A grávida não transmite anticorpos anti-VHVZ em tempo útil e o recém-nascido poderá receber, num contexto de transmissão vertical, uma carga viral considerável que estará associada a complicações graves e uma mortalidade de 30%.<sup>2,3,4</sup> Um parto electivo deve ser evitado até 5 – 7 dias após início do exantema, permitindo, então, a passagem desta imunidade passiva para o feto.<sup>5</sup> Se, por outro lado, a grávida apresenta sintomas e sinais de varicela antes dos 7 dias pré-parto permitirá a passagem de IgG anti-VHVZ maternas para o feto. Ocorrerão, assim, formas mais ligeiras de varicela no filho, pelo que a profilaxia com Imunoglobulina Hiperimune para Varicela-Zoster (IgHVZ) não está indicada para o recém-nascido.<sup>3</sup>

Nesta fase particular do 3º trimestre, o principal alerta centra-se na mãe, atendendo ao risco superior de complicações graves. As complicações da varicela são mais

frequentes e graves entre doentes adultos do que entre as crianças.<sup>1,2,4,5,6</sup> Existe, especificamente, um risco maior de pneumonia, encefalite e hepatite, cujas severidades parecem aumentar com a progressão da gravidez devido a uma diminuição gradual da função das células T.<sup>4,5,7</sup> O risco de varicela fatal é, estimadamente, 5 vezes superior na adulta grávida comparativamente a uma adulta não-grávida.<sup>5,6</sup>

Neste contexto, o clínico reconhece que o contacto com o VHVZ é frequente durante a gravidez, especialmente para as gestantes com filhos em idade pediátrica.<sup>3,5,7</sup> Não são raras as vezes que uma exposição a este herpesvirus conduz uma grávida preocupada até aos Serviços de Saúde, procurando esclarecimento e orientação. Recentemente, a Direcção Geral de Saúde criou um documento intitulado “Saúde Reprodutiva – Doenças Infecciosas e Gravidez”<sup>3</sup>, revendo aspectos bastante orientadores para o Obstetra ou para o Médico de Família no seguimento de uma gravidez. A abordagem específica da grávida referindo uma exposição ao VHVZ reveste-se, porém, de menor sistematização neste documento, pelo que poderá não ser tão favorecedora de uma resposta rigorosa e fluída perante esta questão clínica.

O objectivo deste trabalho consiste, assim, em rever a evidência disponível sobre a exposição ao VHVZ durante a gravidez e consequente actuação médica.

## RELEVÂNCIA DO CONTACTO

O primeiro passo clínico perante a grávida que refere exposição ao VHVZ consiste no esclarecimento da relevância daquele referido contacto, averiguando cinco pontos essenciais que assentam em cada letra do acrónimo HERPES:

- *H* de *História* anterior de varicela ou zona: O primeiro ponto salienta a importância de questionar a grávida sobre um antecedente pessoal de varicela ou zona. Se a história anterior é positiva (ou seja, a grávida afirma que já teve o diagnóstico anterior de uma infecção por VHVZ), existe alta probabilidade de esta grávida ser imune.<sup>5,6,7,8</sup>

A revisão sistemática de *Holmes C* estudou o valor preditivo deste antecedente referido pelo paciente. Incluiu 12 estudos transversais (integrando crianças, adolescentes, adultas grávidas e adultos) e documentou que uma história de varicela no passado tem alto valor preditivo positivo de imunidade numa população ocidental, cerca de 97-99%, enquanto que uma história negativa ou duvidosa tem baixo valor preditivo negativo<sup>9</sup>. Este baixo valor preditivo negativo significa que a maioria (80-90%) daqueles que têm história duvidosa ou negativa de varicela ou zona é, na realidade, imune.<sup>5,6,9</sup> Uma história pregressa de infecção pelo VHVZ referida pela grávida

permitirá, portanto, tranquilizá-la, uma vez que não existe risco materno-fetal e nenhuma investigação adicional será necessária.<sup>5,6,7,9</sup>

Existe, contudo, incerteza quanto a aplicabilidade destas conclusões numa população não-ocidental. O estudo de MacMahon *et al*<sup>10</sup> concluiu que o antecedente referido de infecção anterior por VHVZ é um preditor menos seguro de imunidade nesta população, pelo que o *UK's Department of Health* sugere um pedido imediato de serologia para as grávidas originárias de países não-ocidentais que relatem um contacto significativo com este DNAvírus.<sup>6</sup>

- *E de Evolução* da gravidez, isto é, idade gestacional: A idade gestacional é ponto central nas decisões clínicas a tomar. Se a grávida não tem uma história positiva de infecção pelo VHVZ e se encontra nas primeiras 28 semanas de gestação, existe o risco de síndrome da varicela fetal.<sup>5,6,8</sup> Constitui o período susceptível para o feto, sendo o risco fetal nulo após as 28 semanas.<sup>5</sup>

A revisão de 10 estudos cohorte por *Koren G* encontrou, entre as grávidas com primoinfecção, uma incidência de síndrome da varicela fetal de 0,78% (5/645) no 1º trimestre, 1,52% (9/592) no 2º trimestre e não encontrou nenhum caso por infecção no 3º trimestre (0/208). Os relatos de SVF entre as 20 e as 28 semanas foram muito raros, pelo que a maior incidência desta embriofetopatia no 2º trimestre se deve às infecções entre as 13 e 20 semanas.<sup>7,11</sup> Uma exposição no último trimestre apresenta, porém, dois grandes riscos: o de varicela no recém-nascido por transmissão transplacentária (nos últimos 7 dias pré-parto) ou por transmissão horizontal e o de complicações maternas.<sup>5,6</sup> A pneumonia herpética poderá ocorrer até 10 – 20% das grávidas primoinfectadas, incidência máxima no final do 3º trimestre.<sup>5,7,8</sup> Assim, uma exposição relevante ao vírus na fase final da gestação exige uma vigilância apertada.

- *R de Rash* do indivíduo doente: Conhecendo a incidência relativamente elevada de inúmeros exantemas víricos não-VHVZ, sobretudo entre a população pediátrica, torna-se importante esclarecer a etiologia do *rash* apresentado pelo indivíduo que constitui o contacto doente. Não obstante a varicela e a zona apresentarem exantemas típicos e de relativo fácil diagnóstico, será importante que o clínico se assegure de que aquele caso de doença exantemática obteve observação médica e consequente diagnóstico de infecção (primária ou secundária) por VHVZ. Tal poderá ser conseguido questionando à grávida se o diagnóstico do contacto foi elaborado ou confirmado após avaliação por um médico.<sup>6</sup>

• *P de Proximidade* do contacto: Este ponto estabelece a significância do contacto, de acordo com a proximidade estabelecida com o indivíduo doente. Assim, o contacto com um indivíduo com infecção por VHVZ é significativo se:

- houve uma permanência próxima no mesmo espaço durante  $\geq 15$  minutos<sup>5,6</sup>
- houve um contacto face-a-face como beijar, abraçar ou conversar<sup>5,6</sup>
- existiu um contacto com pele com lesões herpéticas (o risco de contágio é particularmente elevado se o exantema afecta a área oftálmica, se é disseminado ou se surge em doente imunodeprimido)<sup>5,6</sup>
- houve uma permanência e contacto dentro de um quarto de uma enfermaria hospitalar (com duas a quatro camas)<sup>5,6,8</sup>

• *E de Extensão* da história natural da doença do contacto: Outro aspecto que poderá determinar a significância do contacto é a extensão da história natural da doença em que ocorreu o contacto. Este é validado como relevante se ocorreu no período contagioso: entre as 48 horas antes do início do *rash* e até todas as lesões serem crostosas (geralmente 5 – 7 dias depois). Um contacto fora deste intervalo, não oferece risco para a grávida ou para o feto.<sup>5,6,8</sup>

• *S de Serologia* (IgG anti-VHVZ): Às grávidas que cheguem a este quinto ponto (ou seja, aquelas com uma história anterior de infecção negativa ou duvidosa e cujo contacto foi significativo com indivíduo no período contagioso da infecção por VHVZ clinicamente confirmada) será necessário requisitar IgG anti-VHVZ. O resultado deverá estar disponível nas primeiras 48 horas após pedido, de modo a que possa estar disponível em tempo útil para actuação clínica.<sup>5,6,8</sup> Se a serologia é positiva, a gestante está imune; se é negativa, beneficiará de profilaxia com Imunoglobulina Hiperimune para Varicela-Zoster (IgHVZ).<sup>5,6,8</sup>

## ACTUAÇÃO CLÍNICA

A Imunoglobulina Hiperimune (1000mg intramuscular<sup>6</sup>; 1ml/Kg ou 25U/Kg endovenosa<sup>3</sup>) constitui um recurso caro, obtido a partir de doadores humanos,<sup>6</sup> pelo que deve ser usado apenas após todo o processo de averiguação da relevância do contacto. A sua administração na grávida deve ser realizada, preferencialmente, nas primeiras 96 horas, embora possa ser administrada até aos 10 dias sem alterações significativas dos *outcomes* benéficos.<sup>6</sup> A duração da acção da IgHVZ é desconhecida, porém estima-se que

corresponda, pelo menos, a uma semi-vida da imunoglobulina G (3 semanas).<sup>7</sup> O seu uso visa a redução da severidade da varicela na grávida e do risco de infecção fetal, porém a evidência em torno da sua eficácia profiláctica é escassa.<sup>5,6,7,8</sup> O estudo cohorte de *Enders et al* (1994), com pequena dimensão amostral, documentou uma redução significativa de risco de síndrome da varicela fetal em mulheres que receberam profilaxia (0/92) comparativamente ao grupo que não a fez (9/731).<sup>12</sup> Outro estudo envolveu 212 grávidas não-imunes que tiveram contacto significativo com o VHVZ e que receberam profilaxia com IgHVZ. A varicela surgiu, mesmo assim, em 50% destas grávidas numa forma típica ou mais benigna.<sup>5,13</sup> Por este motivo, a grávida que realiza profilaxia deverá ser abordada como potencial infectante durante os 28 dias pós-contacto, uma vez que a IgHVZ estende o período de incubação por mais uma semana do que o habitual.<sup>5,6</sup>

A gestante deverá ser informada quanto à terapêutica profiláctica com IgHVZ e quanto aos sinais de alarme que deverão motivar um recurso médico imediato: desenvolvimento de exantema, febre, sintomas *de novo* como dispneia, dor torácica, tosse ou sintomas neurológicos. O surgimento destes sintomas deverão conduzir a medidas preventivas como afastamento de recém-nascidos, de outras grávidas ou de imunocomprometidos.<sup>5,6,8</sup> As recomendações do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* incluem a referenciação hospitalar das grávidas fumadoras, com doença pulmonar crónica ou sob corticoterapia, mesmo sem qualquer sintoma ou sinal sugestivo de complicação.<sup>5</sup> Perante o diagnóstico clínico, deverá ser ponderado, junto da grávida, o tratamento com aciclovir (800mg 5x/dia, 7 dias) nas primeiras 24 horas de evolução do exantema, mais seguro se idade gestacional > 20 semanas embora não haja relatos de dano fetal com o seu uso nas primeiras 20 semanas.<sup>5,7,8</sup> O antivírico deverá ser especialmente indicado em grávidas com doença pulmonar crónica e fumadoras, pelo maior risco de pneumonia e possível necessidade de ventilação mecânica.<sup>7</sup> O fármaco poderá reduzir a duração da febre e os sintomas na grávida imunocompetente, mas desconhece-se o seu impacto na prevenção de complicações sérias da varicela.<sup>5</sup> Sabe-se, no entanto, que a taxa de mortalidade entre os casos severos (aqueles que necessitam de ventilação mecânica) reduziu de 20-45% para 3-14% após introdução dos antivíricos no mercado.<sup>7</sup>

A abordagem da grávida e do recém-nascido com diagnóstico confirmado de varicela não merecerá maior detalhe, uma vez que foge ao âmbito desta revisão focado na exposição ao VHVZ.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição ao VHVZ é muito frequente durante a gravidez e sua abordagem sistematizada facilita tanto uma atitude de tranquilização da gestante como uma actuação médica em tempo útil.

O Obstetra e o Médico de Família poderão encontrar uma das suas maiores dificuldades logo no ponto de partida da averiguação da relevância do contacto referido: haverá história segura de infecção anterior pelo VHVZ? A evidência permite concluir que uma resposta positiva à história anterior de varicela é altamente preditiva positiva de imunidade entre a população ocidental (e, portanto, portuguesa), dispensando uma investigação adicional e concedendo uma tranquilização da gestante. Os motivos que estão na base desta constatação na nossa população são especuláveis, porém poderão atribuir-se, talvez, ao facto de a varicela ser uma doença popularmente conhecida e, portanto, facilmente lembrada e documentada pelos pais dos pacientes pediátricos ou pelos próprios doentes adultos. Atendendo ao característico quadro clínico, o profissional de saúde também fará o diagnóstico clínico desta infecção vírica com relativa facilidade.<sup>1,2,4</sup>

Alguma incerteza poderá, entretanto, surgir quanto à significância daquela exposição referida pela grávida. A atribuição de importância ao contacto exige uma sistematização mental de fácil acesso. Esta será essencial para uma abordagem fluida que seja profiláctica de ansiedade na grávida e de gastos desnecessários com procedimentos mais ou menos invasivos como a requisição empírica de serologia ou administração de IgHVZ. Será importante salientar que a IgHVZ constitui um recurso limitado<sup>6</sup>, pelo que a identificação das potenciais beneficiadoras se torna essencial.

Finalmente, todo este trabalho poderia desaguar numa questão que, provavelmente, anularia a pertinência clínica deste tema: a vacinação da mulher adulta não-imune em consulta pré-concepcional. O Colégio Britânico considera, com base em opinião clínica destes peritos, que a vacinação é uma opção a considerar nas mulheres não-imunes na consulta pré-concepcional ou de revisão do puerpério. No entanto, tanto no Reino Unido como em Portugal, não existe nenhum programa de rastreio nacional de imunidade à varicela entre as mulheres com história anterior negativa ou incerta de infecção por VHVZ. De facto, o *UK's Department of Health* apenas considera como candidatos à vacinação os indivíduos não-imunes que sejam profissionais de saúde ou contactantes próximos e permanentes com doentes imunodeprimidos.<sup>6</sup> No nosso país, a Sociedade Portuguesa de Pe-

diatria e a Sociedade de Infecçologia Pediátrica incluem os adolescentes (11-13 anos) e as mulheres não-imunes antes da gravidez como candidatas a vacinação.<sup>14</sup>

O rumo a seguir é, portanto, discutido com a paciente e avaliado caso a caso, uma vez que não existe evidência científica a suportar ou a contrariar uma decisão de vacinação.<sup>5,6</sup> Convém, entretanto, lembrar que, tratando-se de uma vacina de vírus atenuado, a mulher deverá evitar uma gravidez nos 3 meses após a última dose e o contacto com grávidas caso ocorra um *rash* pós-vacina.<sup>5,7</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Dwyer DE, Cunningham AL. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Medical Journal of Australia* 2002;177:267-73
2. Pace D. Review of Varicella zoster virus: from epidemiology to prevention. *Malta Medical Journal* 2008;20(3):7-11
3. Direção Geral de Saúde. Saúde Reprodutiva – *Doenças Infecciosas e Gravidez*. Ministério da Saúde 2010: 14-17
4. Tunbridge AJ, Breuer J, Jeffery KJM. Chickenpox in adults – clinical management. *Journal of Infection* 2008;57:98-102
5. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. Chickenpox in Pregnancy. Green top Guidelines No. 13 2007; Disponível em: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/chickenpox-pregnancy-green-top-13>
6. *Department of Health*. Varicella. Chapter 34. The green book. UK Government 2010; Disponível em: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_079917](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917)
7. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;118:1155-62
8. *South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup*. Chapter 54 Varicella-zoster (chickenpox) in pregnancy. Government of South Australia 2010; Disponível em: <http://www.health.sa.gov.au/ppg/Default.aspx?PageContentMode=1&tabid=93>
9. Holmes CN. Predictive value of a history of varicella infection. *Canadian Family Physician* 2005;51:60-5
10. Macmahon E, Brown JE, Bexley S, Snashall DC, Patel D. Identification of potential candidates for varicella vaccination by history: questionnaire and seroprevalence study. *Br Med J* 2004;329:551-2
11. Koren G. Risk of varicella infection during late pregnancy. *Canadian Family Physician* 2003;49:1445-6
12. Enders G, Miller E, Cradock-Watson JE, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51
13. Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and newborn. In: Arvin AM and Gershon AA. *Varicella-zoster virus*. Cambridge. Cambridge University Press 2000; 317 - 47
14. *Sociedade de Infecçologia Pediátrica; Sociedade Portuguesa de Pediatria*. Recomendações para a vacinação contra a varicela. 2009; Disponível em: <http://www.spp.pt/conteudos/default.asp?ID=191>