



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
PRESTAÇÃO DE CONTAS: RELATÓRIO DE CUMPRIMENTO DO OBJETO – ANEXO A D

1 – Nome do Órgão ou Entidade Proponente, conforme contido no Cartão do CNPJ. <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS</b>	2 – Nº do Processo <b>01567.6010001/14-014</b>	3 – Exercício <b>2013 a 2017</b>
4 – Número de inscrição do órgão/entidade no CNPJ <b>01.567.601/0001-43</b>	5 – Convênio Nº <b>70/2014</b>	6 – UF <b>GO</b>
7 – Tipo da Prestação de Contas: <b>Simplificada</b>		
7.1 – Parcial – Execução da Parcela Nº:	De	A
7.2 – Final – Execução do Convênio:	De <b>2013</b>	A <b>2017</b>
8 – Relatório Consubstanciado <b>Estudo caso-controlado multicêntrico para avaliação da efetividade da vacina da varicela no Brasil</b> 01567.6010001/14-014		

**8.1 – Ações Programadas:**

A ação programada para este objeto foi: 1) Avaliar a efetividade da vacina da varicela em crianças residentes e municípios Brasileiros, Goiânia, São Paulo e Recife após o primeiro ano de introdução da vacina no Programa de Imunização destes municípios.

**8.2 – Ações Executadas (Implantação do Projeto):**

O grande desafio para este estudo foi conseguir detectar casos de varicela em crianças de uma faixa etária muito pequena, com rapidez suficiente para coletar amostras biológicas das lesões na fase inicial da doença (até 5 dias do início do exantema), quando o PCR ainda é capaz de identificar o vírus. Acresce-se a isso o fato do aumento das coberturas vacinais no primeiro ano do estudo, que levou à rápida redução do número de casos. Em situações de alta cobertura, a raridade do evento requereu a implementação de um sistema

de vigilância ativa de alta sensibilidade e alta capilaridade nos serviços de saúde e educação infantil. Para tal, foram realizadas várias reuniões presenciais e por videoconferências (minutas em anexos). Os treinamentos com equipe multiprofissional incluíram pediatras, enfermeiras, infectologistas, equipes de laboratório, agentes comunitários, agentes de combate às endemias. Durante o treinamento foi instituído o conceito de “Vigilância de lesões” (varicela, impetigo, estrófulo, etc) para que nenhum caso suspeito, deixasse de ser investigado. O treinamento incluiu vídeo para padronização de procedimento de coleta de material das lesões (*swab*). Ainda foram produzidos manuais para orientar o trabalho de: coleta de espécime clínico, preenchimento de todos os formulários, incluindo formulário de elegibilidade e de entrevista (manuais anexos).

A implantação da vigilância ativa em Goiânia teve apoio da Secretaria Municipal de Saúde, Superintendência de Vigilância em Saúde, todos os Núcleos de Vigilância Epidemiológica, Centro de Controle de Zoonoses, todos os Centros Municipais de Educação Infantil e todas as equipes das 104 unidades da Estratégia Saúde da Família.

No município de São Paulo, a vigilância foi implantada nas regiões Oeste e Sudeste da cidade. Na região Oeste, foi realizada em sete Unidades Básicas de Saúde e quatro Ambulatórios de Assistência Médica, vinculados à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Na região Sudeste, foi realizada nas Unidades Básicas de Saúde do distrito de Ipiranga, a maioria das quais vinculada ao serviço pediátrico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Além disso, contamos com o inestimável apoio das Secretarias Municipal e Estadual de Saúde na estruturação de uma logística viável considerando os aspectos próprios de uma grande metrópole: trânsito em horários de rush, acesso a locais de risco, grandes distâncias entre o serviço de saúde e a residência do caso/controlado, dentre outros.

A proposta inicial previa a coleta de dados em Recife. Entretanto detectamos problemas logísticos durante o teste piloto, com dificuldades para implantação de uma vigilância ativa, fora da rede hospitalar. E, no hospital de referência (IMIP), não foi possível detectar nenhum caso de varicela na faixa etária do estudo durante os meses do teste piloto. Acresce-se a isso, a grande demora para aprovação do projeto junto ao Comitê de Ética local, perdendo-se assim a oportunidade de recrutamento de casos durante o período sazonal de 2014. Por todas essas razões, não foi possível implementarmos o estudo em Recife.





Em Goiânia e em São Paulo, um dos pontos positivos, estimuladores para a detecção de casos em tempo hábil, foi a criação de um grupo de Whatsapp, que favoreceu a comunicação rápida entre o pessoal da vigilância ativa, otimizando o recrutamento da criança pelo “vigilante” que estivesse mais perto da residência do caso/controlado. O uso deste aplicativo estimulou enormemente a vigilância contínua dos casos. Outro aspecto positivo foi a participação dos agentes comunitários das equipes da Estratégia Saúde da Família e com os agentes de combate às zoonoses, uma vez que estes fazem visitas domiciliares de forma rotineira, tendo assim a oportunidade de detectar casos de varicela no âmbito domiciliar, ou seja, que não procuraram os serviços de saúde. A visita domiciliar foi muito importante, uma vez que as mães nem sempre levam seus filhos com varicela nos serviços de saúde, por se tratar de uma doença geralmente menos grave.

Um dos legados que este estudo multicêntrico adicionou, foi a padronização das técnicas de PCR para detecção do vírus da varicela. Nenhum dos dois laboratórios participantes do estudo (Laboratório de Virologia do IPTSP-UFG e do Instituto Adolfo Lutz/IAL-SP) tinha, até então, desenvolvido a metodologia de PCR para identificação do vírus da varicela. Esta expertise foi alcançada após meses de trabalho, para que se pudesse padronizar a técnica da PCR e PCR em tempo real. A tecnologia para discriminar o vírus selvagem do vacinal também foi desenvolvida. E durante o decorrer do estudo, foi possível avaliarmos o controle de qualidade dos laboratórios por meio da análise de concordância dos resultados entre os laboratórios.

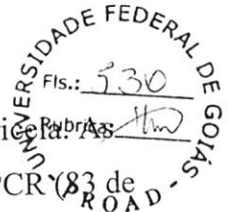
Durante o período de novembro de 2013 a dezembro de 2015 foram recrutados 517 participantes, sendo 174 casos de varicela e 343 controles (crianças da mesma faixa etária, vizinhas dos casos que não tinham história de varicela). Todos os casos tinham 2 controles, exceto 7 casos que tinham apenas um controle. As lesões leves (<100 lesões), moderadas (100-499 lesões) e graves ( $\geq 500$  lesões) foram encontradas em 58,6%, 33,9% e 7,5% dos casos, respectivamente. A percentagem de crianças que recebeu vacina contra a varicela foi menor entre os casos (42 de 174, 24,1%) em comparação com os controles (212 de 343, 61,8%).

Todos os 174 casos tiveram amostras coletadas das lesões da varicela, mas para 3 deles as amostras foram insuficientes. Destes 3 casos sem resultados de PCR, 2 tinham história prévia de contato com casos de varicela. Dos 171 casos com resultados de PCR em tempo real e PCR, 137 (80,1%) foram positivos e 34 (19,9%) foram negativos. Dos 34 casos com

resultados de PCR negativos, 19 tinham história de contato com casos de varicela. As vesículas foram o tipo de lesão que apresentaram a maior positividade pela PCR (96, 86,5%), seguida de crostas (50 de 67, 74,6%) e por máculas (4 de 8, 50%). Ressalta-se que todos os casos confirmados laboratorialmente eram de cepas selvagens, adquiridas na comunidade.

A efetividade da vacina após dois anos de vigilância foi de 83% (IC95% 69-91%) para qualquer gravidade da doença e 91% (95%CI 79-96%) para as formas moderadas/graves da doença. A vacina não se mostrou efetiva para os casos leves de varicela (Efetividade = 43%,  $p=0,283$ ).

O que chama atenção neste estudo é o percentual de casos “*breakthrough*” (21,8%), que são aqueles casos de varicela que ocorrem após o 42º dia da vacinação. Nossa hipótese é que esses casos podem ter sido decorrentes de falha primária da vacina, uma vez que a falha por queda de imunidade que ocorre com o decorrer do tempo (“waning of vaccine-induced immunity”) costuma aparecer após o segundo ano do recebimento da vacina. Nenhum caso de *breakthrough* foi encontrado em crianças com mais de 500 lesões, indicando que *breakthrough* é caracterizado por casos leves. A mensagem principal do estudo é que mesmo em um cenário de alta cobertura (como foi no primeiro ano de vigilância) e alta efetividade da vacina, mais de 20% dos casos de varicela haviam recebido a vacina há mais de 42 dias. A proporção de *breakthrough* varia muito de país para país, na dependência de vários fatores, incluindo o número de doses. Os países que introduziram a vacina da varicela há mais tempo, mostraram que, apesar de uma única dose apresentar alta efetividade, reduzindo a incidência da doença, as internações e óbitos, ela não foi capaz de eliminar os surtos em creches, decorrentes dos casos de *breakthrough*, que mantém a circulação do vírus na comunidade, na forma de casos leves da varicela, geralmente sub-diagnosticados pelas mães e pediatras. Este seria o motivo para o aparecimento de surtos de varicela em creches e em escolas, além de surgimento de herpes zoster em faixas etárias maiores. Infelizmente, apesar da recomendação do Ministério da Saúde de se notificar surtos de varicela, o que se observa é que não há um sistema de vigilância ativa de surtos da doença. Poucos são os municípios brasileiros que mantêm um sistema de investigação de qualidade dos surtos em creches e em centros de educação infantil, com adoção de procedimentos padronizados, com investigação epidemiológica dos casos de forma rápida e oportuna.



Considerando nossos resultados (alta efetividade e 21,8% de *breakthrough*) e as evidências da literatura, recomendamos: (i) manter altas coberturas vacinais; (ii) implementar vigilância ativa e notificação de casos/surtos em creches/centros de educação infantil; (iii) monitorar casos de herpes zoster na idade adulta; (iv) recomendar a segunda dose da vacina. Nesta última recomendação, vale ressaltar a preocupação com a aderência à segunda dose da vacina, uma vez que temos observado baixa adesão às doses de reforço à algumas vacinas no Brasil (Sartori et al, *Vaccine*. 2017;35(7):1030-6).

### **8.3 – Execução do Objeto:**

O produto principal deste projeto é o artigo intitulado “Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: a case-control study”, que foi submetido ao periódico *Vaccine* (comprovantes anexo). O referido produto foi executado no prazo previsto, respeitando o cronograma de execução e diretrizes do projeto.

### **8.4 – Alcance dos Objetivos:**

O objetivo referente ao convenio 70/2014 celebrado com o Ministério da Saúde foi alcançado com alto rigor científico por meio da metodologia caso-controle. A sólida evidência gerada contribui substancialmente para o avanço do Programa Nacional de Imunização, na adoção de estratégias que visem a redução dos casos de varicela na população infantil.

Este estudo contribuiu também para o fortalecimento da saúde pública e motivou os profissionais de saúde de dois municípios brasileiros para implementação de vigilância e monitoramento de casos de varicela, particularmente importante para avaliação do impacto do Programa Nacional de Imunização na redução dos casos de varicela no período pós-vacinal.

Por fim, o desenvolvimento deste trabalho em parceria com várias instituições brasileiras representou uma oportunidade ímpar para o preenchimento de lacunas na literatura e o fortalecimento da produção científica e tecnológica aplicada ao SUS.

### **8.5 – Atividades ainda em fase de realização para atendimento ao público – alvo:**

Todas as atividades foram finalizadas.



**9 – Autenticação**

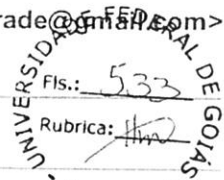
Data **24/04/2017**

Nome do Dirigente ou do Representante Legal:

Assinatura do Dirigente ou do Representante Legal: \_\_\_\_\_



Ana Lucia Andrade &lt;alssandrade@gmail.com&gt;



## minuta da reunião

Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>

17 de julho de 2014, 13:31

Para: Rosana Puccini <rosanapuccini@gmail.com>, strassi@prefeitura.sp.gov.br, maria.angelica@unifesp.br, Maria Aparecida Vieira <cidavi00@gmail.com>, glaura.pedroso@unifesp.br, marialigia@prefeitura.sp.gov.br, Cristiana Maria Toscano <ctoscano@terra.com.br>, Ruth Minamisava <minamisava@gmail.com>, Ana Luiza Bierrenbach <albierrenbach@yahoo.com.br>, Ana Sartori <anasartori@gmail.com>, Hillegonda Maria Dutilh Novaes <hidutilh@gmail.com>, Helena Keico Sato <hsato@saude.sp.gov.br>, "figueiredocris@uol.com.br" <figueiredocris@uol.com.br>, "spcurti@uol.com.br" <spcurti@uol.com.br>, Fabiola Fiaccadori <fabiolasf@gmail.com>, Menira Souza <menirasouza@gmail.com>, DIVINA DAS DÔRES DE PAULA CARDOSO <dcardoso@ufg.br>

Olá a todas

Em seguimento a nossa reunião de 15 de julho na UNIFESP, segue abaixo a minuta da reunião.

Data: 15 de julho

Horário: 14-17h

Participantes:

Rosana Puccini - depto Pediatria da UNIFESP

Maria Lígia B Ramos Nерger - CCD/COVISA/SMS

Glaura C Pedroso – depto Pediatria UNIFESP

Maria Angélica Peterlini – UNIFESP

Sonia Maria Trassi – Atenção básica / SMS

Maria Aparecida Vieira – PUC-GO

Cristiana Maria Toscano – Depto Saúde Coletiva – UFG

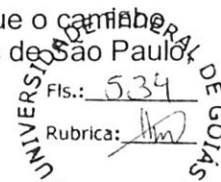
Ana Lucia Andrade – Depto Saúde Coletiva – UFG

Pontos abordados:

1- A Unifesp, por meio do departamento de pediatria e o município de São Paulo (Programa de Imunização e atenção básica) mostraram interesse em participar do estudo e discutiram potenciais locais para captação dos casos de varicela no município de São Paulo.

2 - Foi informado que durante reunião com colegas do Instituto Adolfo Lutz, foi acordado que as amostras coletadas das lesões de pele suspeitas de varicela, no município de São Paulo, serão encaminhadas para o Setor de Virologia do IAL para realização da PCR para detecção do vírus da varicela. Os procedimentos de coleta e transporte serão discutidos em teleconferencia na próxima semana com as equipes da UNIFESP, SMS, USP e Lutz.

3 - Após discutirmos e avaliarmos os aspectos referentes a bioética, houve consenso de que o caminho mais ágil seria tramitar o projeto no CEP da SMS pois isso atenderia ambas as instituições de São Paulo UNIFESP e USP



4 - A data sugerida para teleconferência foi 22 de julho, terça-feira, por Skype. Para otimizar a teleconferência a sugestão é que as pessoas envolvidas com a identificação e recrutamento de casos participem da teleconferência para que todas as dúvidas sejam solucionadas.

5 – Ana Lucia irá encaminhar:

- cópia do projeto (anexo),
- cartas de anuência da Helena Sato (anexo) para 3 projetos de varicela para servir de modelo para que os centros elaborem carta semelhante e nos envie na brevidade possível. Como mencionado na reunião, todos os 3 referem-se ao mesmo projeto de varicela, porém com títulos diferentes para viabilizar a utilização dos recursos de diferentes rubricas.
- Carta aos CEPs e/ou comitês de pesquisa (quando pertinente) solicitando uma aprovação ad referendum com justificativas para esta solicitação. Segue modelo anexo para que vocês revisem e indiquem o nome e cargo da pessoa para a qual será destinada a solicitação e me devolvam na brevidade possível para que eu assine e retorne por email rapidamente.
- Carta/email de Carla Domingues, coordenadora do Programa Nacional de Imunizações confirmando financiamento do projeto multicêntrico (anexo)

6 – UNIFESP e SMS deverão informar:

- a área de captação dos casos
- nome do coordenador e demais membros da equipe
- nome e função de 4 bolsistas
- carta de anuência para os 3 projetos
- submissão do projeto ao CEP e/ou comitês de pesquisa

Considerações finais:

1 - Vale lembrar que nosso desafio atual é não perder o timing da sazonalidade, que já iniciou e se encerra em novembro. Portanto estamos correndo contra o tempo para aprovação ética do projeto nos centros participantes.

2 - O horário inicialmente previsto para a teleconferencia do dia 22 de julho foi 9:00h. No entanto, em consulta preliminar a alguns dos colegas, alguns mencionaram compromisso a partir da 10h. Portanto, gostaria de consulta-los sobre a possibilidade de agendarmos nossa reunião por Skype para o horário das 8:30h as 9:45h.

Aguardo confirmação de todas para as 8:30h do dia 22.

### **Agenda da tele:**

Data: 22 de julho (terça-feira)

Horário: 8:30-9:45h

Temas:



- Status dos encaminhamentos junto aos CEPs e comitês de pesquisa (quando pertinente)
- Pop de coleta
- Logística de transporte
- Treinamento dos coordenadores e sub-coordenadores dos centros
- Outros assuntos



Cida e Fabíola: favor enviar a lista dos itens que compõem nosso kit de coleta para que todos possam ler antes da tele e possa ser discutido com o pessoal do Lutz na teleconferencia do dia 22.

Um abraço,

Ana Lucia

---

#### 5 anexos



**Modelo de carta Varicela\_rev\_al.docx**  
12K



**Caso-controle multicentrico efetividade vacina varicela PNI\_com \_todos centros\_para\_Plataforma Brasil\_versão\_16-07-2014.docx**  
123K



**Carta Helena Sato UFG GO .pdf**  
3107K



**Carta CEP e comites de São Paulo - 2014.doc**  
32K



**Financiamento PNI varicela .pdf**  
99K



Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>



## Reagendamento da videoconferencia

Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com> 24 de julho de 2014 14:31  
Para: Ana Sartori <anasartori@gmail.com>, Eduardo Jorge <eduardojorge@imip.org.br>, Cynthia Braga <braga@cpqam.fiocruz.br>, Leuridan Torres <leuridan.torres@gmail.com>, Maria Novaes <hidutilh@usp.br>, Fabiola Fiaccadori <fabiolasf@gmail.com>, Menira Souza <menirasouza@gmail.com>, Ana Luiza Bierrenbach <albierrenbach@yahoo.com.br>, strassi@prefeitura.sp.gov.br, maria.angelica@unifesp.br, glaura.pedroso@unifesp.br, Maria Ligia Prefeitura <marialigia@prefeitura.sp.gov.br>, Helena Keico Sato <hsato@saude.sp.gov.br>, "figueiredocris@uol.com.br" <figueiredocris@uol.com.br>, Karina Calife <karinacalife@gmail.com>, Rosana Puccini <rosanapuccini@gmail.com>, caribeiro@unifesp.br, Giselle Cacherik <gcacherik@prefeitura.sp.gov.br>, Giselle Cacherik <gisellecacherik@yahoo.com.br>, Ivete Favaron Lopes Zanata <ivetezanata@prefeitura.sp.gov.br>, Rosana Reis <roreis@prefeitura.sp.gov.br>, "spcurti@uol.com.br" <spcurti@uol.com.br>, DIVINA DAS DÔRES DE PAULA CARDOSO <dcardoso@ufg.br>, Ruth Minamisava <minamisava@gmail.com>, "Ana Lúcia Andrade (gmail)" <alssandrade@gmail.com>, Cidinha <cidavi00@gmail.com>, ulysses@telemedicina.med.br, Roberto Dias <pneumoadm@gmail.com>, caio.souza04@hotmail.com, stavares@prefeitura.sp.gov.br  
Cc: Cristiana Maria Toscano <ctoscano@terra.com.br>

Olá a todos

Professora Cristiana está em viagem e estamos trabalhando para reagendar a data da nossa videoconferência. Optamos por fazer uma videoconferência tradicional, aquela que utiliza o número de Ip de conexão. Em conversa com alguns de vocês a nova data sugerida seria na próxima terça-feira, dia 29 as 9:00h.

Para que consigamos efetivar a videoconferência, nós necessitamos que todos nos enviem:

1- Número do IP de conexão da videoconferência

2- nome, email e telefone do técnico responsável pela sala de videoconferência onde vocês irão se conectar.

Nosso técnico (Ulysses), que nos lê em cópia, fará então contato com cada suporte técnico de vocês para fazerem um teste para avaliar a qualidade da troca de áudio, troca de vídeo e apresentação.

Caso alguns de vocês não tenha sala de videoconferência no local de trabalho, sugiro que tentem participar do local mais próximo de vocês. Pelo meu entendimento, teremos um ponto em Recife, um na USP, um na UNIFESP e um na Prefeitura de São Paulo, além do ponto na UFG (que irá coordenar a vídeo).

Por favor me retornem ainda hoje, se possível, indicando disponibilidade para terça-feira às 9:00h, já incluindo os dados do suporte técnico do seu centro. Ulysses, que coordenada a sala de videoconferência do nosso centro aqui na Faculdade de Medicina da UFG, está se disponibilizando a contatar os suportes de vocês para fazer os testes do vídeo entre amanhã e segunda pela manhã.



Como estamos em período de férias, é possível que não consigamos reunir todos nesta videoconferência, mas, gostaríamos de ter pelo menos o principal representante de cada centro para que seja possível avançarmos nos encaminhamentos.

Nossa agenda seria:

- 1- pendências da Bioética
- 2- logística nos diferentes centros e papel dos coordenadores e sub-coordenadores
- 3- procedimentos para coleta e transporte para os labs
- 4- agendamento dos treinamentos

Por favor verifiquem se há algum colega que não se encontra incluído neste email para que eu reencaminhe este email aos que por ventura não estejam incluídos.

Aguardo retorno de vocês.

Obrigada e abraço a todos.

Ana Lucia



Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>



## Reagendamento da videoconferencia

Cynthia Braga <braga@cpqam.fiocruz.br>

29 de julho de 2014 09:19

Para: Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>, Renata NTES-IMIP <renata.santos@imip.org.br>

Cc: Eduardo Jorge <eduardojorge@imip.org.br>, Ruth Minamisava <minamisava@gmail.com>, "renata.santos@imip.org.br" <renata.santos@imip.org.br>

Prezados

Infelizmente não pude comparecer na teleconferência marcada para hoje. Gostaria que por gentileza repassassem os informes dessa reunião e a data da próxima.

Abç

Cynthia

**De:** Ana Lucia Andrade [mailto:alssandrade@gmail.com]

**Enviada em:** domingo, 27 de julho de 2014 22:31

**Para:** Renata NTES-IMIP

**Cc:** Ulysses de Alcantara; Cynthia Braga; Eduardo Jorge; Ruth Minamisava; Maria Aparecida Vieira; Edilson Costa

**Assunto:** Re: Delivery Status Notification (Delay)

Renata e Edilson

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

[Texto das mensagens anteriores oculto]

--

[Redacted signature box]



Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>



## Minutas skype com Adolfo Lutz e videoconferencia com centros

Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>

29 de julho de 2014 20:40

Para: Giselle Cacherik <gisellecacherik@yahoo.com.br>, Ulysses Malveste <ulysses@telemedicina.med.br>, Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>, Ana Sartori <anasartori@gmail.com>, Eduardo Jorge <eduardojorge@imip.org.br>, Cynthia Braga <braga@cpqam.fiocruz.br>, Leuridan Torres <leuridan.torres@gmail.com>, Maria Novaes <hidutilh@usp.br>, Fabiola Fiaccadori <fabiolasf@gmail.com>, Menira Souza <menirasouza@gmail.com>, Ana Luiza Bierrenbach <albierrenbach@yahoo.com.br>, maria.angelica@unifesp.br, glaura.pedroso@unifesp.br, Maria Ligia Bacciote Ramos Nerger <marialigia@prefeitura.sp.gov.br>, Helena Keico Sato <hsato@saude.sp.gov.br>, "figueiredocris@uol.com.br" <figueiredocris@uol.com.br>, Karina Calife <karinacalife@gmail.com>, Rosana Puccini <rosanapuccini@gmail.com>, caribeiro@unifesp.br, Giselle Cacherik <gcacherik@prefeitura.sp.gov.br>, Ivete Favaron Lopes Zanata <ivetezanata@prefeitura.sp.gov.br>, Rosana Reis <roreis@prefeitura.sp.gov.br>, "spcurti@uol.com.br" <spcurti@uol.com.br>, DIVINA DAS DÔRES DE PAULA CARDOSO <dcardoso@ufg.br>, Ruth Minamisava <minamisava@gmail.com>, Cidinha <cidavi00@gmail.com>, Roberto Dias <pneumoadm@gmail.com>, "caio.souza04" <caio.souza04@hotmail.com>, Sônia Maria Trassi <strassi@prefeitura.sp.gov.br>, Cristiana Maria Toscano <ctoscano@terra.com.br>, Alexandre Nemes Filho <afilho@prefeitura.sp.gov.br>, Regina Castanheira <superbutanta@gmail.com>, Gloria Maria Ferreira Ribeiro <gfribeiro@prefeitura.sp.gov.br>, Deronice Ferreira de Souza <dfsouza@prefeitura.sp.gov.br>

Olá a todos

Inicialmente gostaria de informar que projeto já foi submetido à Plataforma Brasil. Caso algum colega não tenha sido copiado neste email por favor me avisem.

Conforme combinado fizemos uma reunião por skype ontem (28 de julho) com Cristina do Adolfo Lutz para alinharmos a logística de coleta, armazenamento e transporte das amostras das lesões. E hoje tivemos uma videoconferencia com as colegas da SMS e UNIFESP. Abaixo (e anexo) segue a minuta das duas reuniões. Anexo também o manual de procedimentos para coleta das lesões de varicela e o manual para preenchimento dos formulários.

Os que participaram das reuniões, por favor vejam se o texto retrata o que foi discutido e acordado. Fiquem a vontade para fazer correções. E observem as datas da próxima video e data do treinamento.

Colegas do IMIP - avaliem a possibilidade de alguém de vocês irem a São Paulo para o treinamento e me avisem para providenciarmos as passagens.

Abraço a todos

Ana Lucia

### Minuta da reunião por Skype com Instituto Adolfo Lutz em 28-07-2014

Participantes:

UFG – Ana Lucia Andrade, Maria Aparecida Vieira, Menira Souza, Ruth Minamisava

Instituto Adolfo Lutz/IAL, virologia – Cristina Figueiredo

Pontos discutidos:



1 – Procedimentos de coleta das amostras das lesões. Ficou acertado que seguiremos os procedimentos de coleta de espécime clínico que se encontram no Manual de Procedimentos para coleta de espécimes clínicos que enviamos a todos poucos dias atrás. Segue novamente no anexo.

2- Procedimentos para transporte do material ao Lutz. Ficou acertado que as amostras coletadas no município de São Paulo deverão ser conservadas em congelador até chegarem ao Instituto Adolfo Lutz. As amostras deverão ser entregues às 3as. e 5as. até as 15:30h. Há uma funcionária que está de férias e quando ela retornar as amostras poderão ser recebidas até as 17:00h de 3as e 5as. Os resultados serão fornecidos na mesma semana.

3- Local para entrega das amostras no IAL. Ficou acertado que as amostras deverão ser entregues no Prédio da Virologia, Núcleo de Doenças Respiratórias do Instituto Adolfo Lutz, que fica no 1º. Andar, aos cuidados de Cristina Figueiredo (telefone: 11-30682906; 11-30883753; celular: 11-987552606). Cada amostra deverá conter nome do paciente, data de nascimento, data da coleta, local de coleta (ex: unidade de saúde XX), tipo de lesão (ex.: vesícula, crosta, lembrando que deverá ser coletada duas amostras de lesões diferentes de cada criança – ver manual).

4- Procedimentos para transporte do material ao Laboratório da UFG e do IMIP. Os procedimentos de envio das amostras para o laboratório da UFG seguirão o que já vem sendo realizado: as amostras são enviadas ao lab em gelox no mesmo dia da coleta. Para amostras coletadas no IMIP, as mesmas deverão ser transportadas ao laboratório em gelox ou preservadas em congelador até serem recebidas no laboratório do IMIP. Dados do paciente que acompanham as amostras encontram-se descritos no item 3.

5 – Kits para coletas. Ficou acertado que os pesquisadores da UFG providenciarão o envio dos kits de coletas para os centros e farão um treinamento presencial com o grupo para coleta das amostras. Os que não puderem estar presentes na data agendada serão treinados pelos colegas que receberem o treinamento. O treinamento incluirá um vídeo e seguirá os procedimentos recomendados pelo CDC.

6- Deteção do Vírus da varicela. Ficou acertado que a técnica realizada pelo IAL será a PCR em tempo real. Os centros de Recife e Goiania poderão utilizar PCR convencional, sendo que todas as amostras negativas deverão ser encaminhadas ao IAL com periodicidade na dependência do número de amostras coletadas (otimização dos custos).

## **Minuta da videoconferência de 29-07-2014**

Participantes:

UFG – Ana Lucia Andrade, Ana Luiza Bierrenbach, Maria Aparecida Vieira, Ruth Minamisava

SMS/Prefeitura São Paulo - Giselle Cacherik, Gloria Ribeiro, Ivete Zanata, Sandra Regina, Sônia Maria Trassi, Rosana Reis.

UNIFESP – Circéa Ribeiro

Pontos discutidos:

1 – Aprovação do projeto nos respectivos CEPs. O projeto já foi submetido à Plataforma Brasil e a preocupação agora seria acelerarmos a aprovação pelos CEPs dos centros. Ainda em relação às questões da bioética foi questionado se apenas a mãe e o pai é que poderiam assinar o TCLE para recrutamento da criança (caso ou controle). A maioria dos CEPs autorizam somente mãe e pai, em cumprimento ao estatuto da criança e adolescente. No entanto, esta questão deve ser avaliada junto a cada CEP.

Ações:

- os pesquisadores da prefeitura, UNIFESP, USP e IMIP farão o seguimento do projeto junto aos respectivos CEPs para agilizarmos a aprovação e conseqüentemente o início das coletas.

- cada centro deverá enviar por email o nome do CEP e do presidente do CEP para elaborarmos uma carta solicitando urgência na aprovação baseada nos seguintes argumentos: (i) este é um projeto de

interesse nacional, encomendado pelo Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunização; (ii) a vacina já está sendo administrada a todas as crianças desde outubro de 2013; (iii) o período de maior sazonalidade da varicela é de agosto a outubro e portanto temos pouquíssimos meses para tentar capturar todos os casos.

## 2- Coletas de dados

Ações:






- cada centro deverá ler o manual de procedimentos e nos enviar as dúvidas (antes da próxima videoconferência) sobre os procedimentos de coleta das amostras das lesões e preenchimento dos formulários que será online (manuais anexo)
- os centros deverão identificar os colegas envolvidos na coleta de dados que têm dispositivos móveis androide (celular ou tablets) pois a entrada de dados será por meio de aplicativo (baixado no próprio celular ou tablet) ou diretamente pelo site do software Variloid.
- o centro da UFG deverá enviar os procedimentos para tirar fotos das lesões (foto da lesão e foto panorâmica)
- os centros deverão enviar o endereço e nome da pessoa responsável para receber os kits de coletas

## Encaminhamentos:

- os centros deverão verificar qual a cobertura da vacina da varicela em seus locais de captação
- os colegas da prefeitura de SP deverão reunir antes do dia 7 de agosto para discutir estratégias para vigilância e recrutamento dos casos
- pesquisadores da prefeitura, UNIFESP e USP reunirão dia 7 de agosto para definirem logística de campo: vigilância e recrutamento dos casos e logística para armazenamento e transporte das amostras para os laboratórios
- Data da próxima videoconferência: 12 de agosto as 9:00h. Favor enviar email confirmando presença. Foi sugerido que todo o grupo da SMS-Prefeituras reúna na sala de videoconferência da SMS, localizada na Rua General Jardim, 36, 5º andar, Vila Buarque, São Paulo. Fone: 11 3397 2219
- agenda da próxima vídeo (todos): centros apresentação logística para vigilância e recrutamento de casos e seleção de controle e logística para armazenamento e transporte das amostras para os laboratórios
- Data do treinamento em São Paulo: 18 ou 19 de agosto. Todos: Favor enviar email confirmando presença.

---

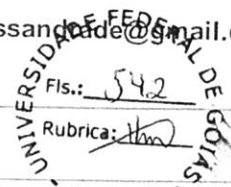
## **5 anexos**

-  **Minutas com Adolfo Lutz e videoconferência 28 e 29 de julho.docx**  
19K
-  **Manual de Campo- ESPECIME CLINICO- 29 Julho 2014.doc**  
116K
-  **Manual de Campo- FormularioS- 29 Julho 2014.doc**  
275K
-  **Manual de Campo- FormularioS- 29 Julho 2014.pdf**  
321K
-  **Manual de Campo- ESPECIME CLINICO- 29 Julho 2014.pdf**  
214K





Ana Lucia Andrade &lt;alssandrade@gmail.com&gt;



## Minuta da reunião de 20-08-2014

Ana Lucia Andrade &lt;alssandrade@gmail.com&gt;

20 de agosto de 2014 23:52

Para: Maria Ligia Prefeitura <marialigia@prefeitura.sp.gov.br>, Rosana Reis <roreis@prefeitura.sp.gov.br>, Ivete Favaron Lopes Zanata <ivetezanata@prefeitura.sp.gov.br>, "R. Técnico Sacomã" <ubs.sacoma.rt@gmail.com>, Deronice Ferreira de Souza <dfsouza@prefeitura.sp.gov.br>, Giselle Cacherik <gcacherik@prefeitura.sp.gov.br>, "elizangela\_ferreira@hotmail.com" <elizangela\_ferreira@hotmail.com>, selma\_salvattori@hotmail.com, ubs.vldalva@pro.fm.usp.br, Ana Luiza Bierrenbach <albierrenbach@yahoo.com.br>, dalcio@prefeitura.sp.gov.br, Ana Sartori <anasartori@gmail.com>, Maria Novaes <hidutilh@usp.br>, "spcurti@uol.com.br" <spcurti@uol.com.br>, "figueiredocris@uol.com.br" <figueiredocris@uol.com.br>, "<caribeiro@unifesp.br>" <caribeiro@unifesp.br>, Sônia Maria Trassi <strassi@prefeitura.sp.gov.br>, Marisa Beraldo <mberaldo@prefeitura.sp.gov.br>, Gloria Maria Ferreira Ribeiro <gfribeiro@prefeitura.sp.gov.br>

Cc: Ruth Minamisava <minamisava@gmail.com>, Maria Aparecida Vieira <cidavi00@gmail.com>, Cristiana Maria Toscano <ctoscano@terra.com.br>, Cynthia Braga <braga@cpqam.fiocruz.br>, Eduardo Jorge <eduardojorge@imip.org.br>

Olá todas

(desculpem, cliquei antes de escrever o texto abaixo. Ai vai.  
(\*por favor considerem estes anexos)

Em seguimento a nossa reunião de hoje, gostaria de agradecer a presença e ativa participação de todos. Envio anexo dois documentos: (i) a última versão do projeto, que consta da plataforma Brasil, e (ii) os encaminhamentos que ficaram acordados durante a reunião.

Por favor vejam se os itens listados na tabela do anexo refletem o que discutimos hoje.

### Participantes da reunião:

Deronice F de Souza - PMI/CCD/COVISA  
Circéa A. Ribeiro - UNIFESP  
Ivete F. L. Zanata - CRS Sudeste  
Rosana Reis - SOVIS Ipiranga  
Giselle Cacherik - STS Ipiranga  
Elisabete Alves Oliveira - USB Sacomã  
Maria Ligia Neger - PMI/CCD/COVISA/SMS  
Elizangela Ferreira da Silva - IMIP/Fiocruz/Recife  
Selma Salvador - AMA Sacomã  
Glende Nassy - USB Vila Dalva  
Ana Luiza Bierrenbach - IEP -Sírio Libanês  
Dalcio do Nascimento - SMS Assist laboratorial  
Gloria Maria Ferreira Ribeiro - SMS Assist laboratorial  
Ana Marli Sartori - USP  
Hillegonda Maria Novaes - USP  
Suely Pires Curti - Instituto Adolfo Lutz  
Cristina Figueiredo - Instituto Adolfo Lutz  
Ruth Minamisava - UFG-GO  
Maria Aparecida Vieira - UFG-GO  
Ana Lucia Andrade - UFG-GO

Ruth está em trânsito e tão logo chegue a Goiânia irá providenciar os itens que se encontram pendentes no anexo.

Ligia - por favor nos mantenha informadas dos encaminhamentos da reunião do próximo dia 25.

Abraço a todos,

Ana Lucia



24/04/2017



Gmail - Minuta da reunião de 20-08-2014

2014-08-20 23:12 GMT-03:00 Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>:



---

2 anexos

-  **Ana Lucia\_Caso-controle multicentrico efetividade vacina varicela PNI\_com  
\_todos\_centros\_para\_Plataforma Brasil\_submetido .docx**  
130K
-  **Caso-controle varicela reunião 20-08-2014 Pendencias e encaminhamentos .docx**  
108K

**Projeto caso-controle multicentrico para efetividade da vacina da varicela em crianças brasileiras**  
**Pendências identificadas - reunião de 20/08/2014**

<b>Ação</b>	<b>Responsável</b>	<b>Status</b>
1 - Disponibilizar video com procedimentos para coleta de material das lesões e slides do treinamento	Ana Lúcia	Pen drive com o video e slides do treinamento entregues para Gloria <input type="checkbox"/>
2 - Providenciar autorização dos coletadores para baixar no Youtube o video dos procedimentos de coleta	Ruth	Pendente
3 - Disponibilizar video do CDC com procedimentos de coleta das lesões de vesículas	Ruth	Pendente
4 - Informar ao administrador do software Variloid os nomes/emails dos coletadores para permitir acesso ao sistema	Ruth	Pendente
5 - Elegor o coordenador para São Paulo	Todos	Ligia será a coordenadora <input type="checkbox"/>
6 - Enviar ultima versao do projeto	Ana Lucia	Segue anexo <input type="checkbox"/>
7 - Enviar a todos slides com lesões de varicela	Ruth	Pendente
8 - Enviar emails de todos para Ligia	Ana Lucia	Nomes e emails constam deste email <input type="checkbox"/>
9 - Agendar reunião com o grupo de São Paulo para discutir logística	Ligia	Reunião agendada para segunda, dia 25
10 - Entrega de smartphones, formularios e material para coletas,	Ana Lucia	Caixas com material forma deixadas na SMS e entregues para Elizangela/Recife <input type="checkbox"/>
11 - Bioética Recife - Fazer o seguimento com Cynthia sobre o status da aprovação do projeto no IMIP-Recife	Elizangela	Pendente
12- Bioética São Paulo - identificar pendencias para aprovação ética	Cida e Marisa	Documentos pendentes já foram incluídos na plataforma Brasil <input type="checkbox"/>





Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>



## 2a. Reunião de Avaliação do Projeto Multicentrico da Efetividade da Vacina da Varicela

Ana Lucia Andrade <alssandrade@gmail.com>

5 de dezembro de 2014 14:52

Para: Maria Ligia Prefeitura <marialigia@prefeitura.sp.gov.br>, Rosana Reis <roreis@prefeitura.sp.gov.br>, Ivete Favaron Lopes Zanata <ivetezanata@prefeitura.sp.gov.br>, "R. Técnico Sacomã" <ubs.sacoma.rt@gmail.com>, Deronice Ferreira de Souza <dfsouza@prefeitura.sp.gov.br>, Giselle Cacherik <gcacherik@prefeitura.sp.gov.br>, "elizangela\_ferreira@hotmail.com" <elizangela\_ferreira@hotmail.com>, ubs.vldalva@pro.fm.usp.br, Ana Luiza Bierrenbach <albierrrenbach@yahoo.com.br>, Ana Sartori <anasartori@gmail.com>, Maria Novaes <hidutilh@usp.br>, "spcurti@uol.com.br" <spcurti@uol.com.br>, "figueiredocris@uol.com.br" <figueiredocris@uol.com.br>, "<caribeiro@unifesp.br>" <caribeiro@unifesp.br>, Sônia Maria Trassi <strassi@prefeitura.sp.gov.br>, Marisa Beraldo <mberaldo@prefeitura.sp.gov.br>, Gloria Maria Ferreira Ribeiro <gfribeiro@prefeitura.sp.gov.br>, wandycsare@yahoo.com.br, dalcio@prefeitura.sp.gov.br, Helena Keico Sato <hsato@saude.sp.gov.br>, Cynthia Braga <braga@cpqam.fiocruz.br>, Eduardo Jorge <eduardojorge@imip.org.br>, Maria Aparecida Vieira <cidavi00@gmail.com>, Ruth Minamisava <minamisava@gmail.com>, Roberto Dias <pneumoadm@gmail.com>, Pneumogyn goiânia <pneumogyn@gmail.com>, Cristiana Maria Toscano <ctoscano@terra.com.br>, Selma Salvador <selma\_salvattori@hotmail.com>

Olá a todos

Em preparação à **2a. Reunião de Avaliação do Projeto Multicentrico da Efetividade da Vacina da Varicela**, envio anexo o modelo (template) que deverá ser utilizado para apresentação dos resultados preliminares na nossa reunião do dia 15 de dezembro, segunda-feira, na Secretaria de Saúde do Município de São Paulo. Meu entendimento é de que temos 2 regiões/distritos em São Paulo que participam do estudo, ou sejam, que estão ingressando os casos e os controles. Assim, solicito aos coordenadores que indiquem 1 representante de cada região/distrito para fazer a apresentação, seguindo o formato do anexo. Observem que no primeiro slide inclui um registro fictício como exemplo.

### Agenda da Reunião

8:30-9:00h - abertura e apresentação do status do projeto  
Ana Lucia Andrade

9:00-9:20h - apresentação e discussão dos resultados do distrito 1  
Representante do Distrito 1

9:20-9:40h - apresentação e discussão dos resultados do distrito 2  
Representante do Distrito 2

9:40-10:00h - apresentação e discussão dos resultados do município de Goiania  
Representante do município de Goiania

10:00-10:15h - intervalo

10:15-10:30h - Sumário dos resultados preliminares dos centros

10:30-12:30h - Discussão e propostas de encaminhamentos


Acredito que tenha copiado todos os participantes neste email.  
Caso percebam que alguém não tenha sido incluído por favor me avisem.

Estou a disposição para dúvidas e sugestões para a Agenda.

Bom final de semana a todos.

Abç

Ana Lucia

 **Templates varicela reunião 15 de dezembro 2014.pptx**  
68K



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública



TELEFONES ÚTEIS

CIDA VIEIRA 9977-6637  
IPTSP TIM 8311-7572  
IPTSP CLARO01-10 9416-5531  
IPTSP CLARO11-20 9416-6571  
IPTSP CLARO21-31 9416-5818  
IPTSP FIXO 3202-7942  
IPTSP OI 8560-1406  
LABORATÓRIO VIROLOGIA/UFG 3209-6122  
RAQUEL ROSA 9925-9540

Secretária Municipal de Saúde – Goiânia

**PROTOCOLO DE CONTROLE MULTICENTRICO PARA AVALIAR  
A EFETIVIDADE DA VACINA DA VARICELA EM CRIANÇAS  
BRASILEIRAS**

**MANUAL DO COLABORADOR DE CAMPO  
PARA COLETA DO ESPECIME CLINICO**

Goiânia, 2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública  
Vigilância Epidemiológica em Varicela



*Coordenadora Principal:* Profa. Dra. Ana Lucia Andrade (IPTSP/UFG)  
*Coordenadores:* Profa. Dra. Ruth Minamisava (FEN/UFG)  
                  Profa. Dra. Maria Aparecida Vieira (PUC-GO)

PROCEDIMENTO PARA COLETA DO ESPÉCIME CLÍNICO



de iniciar a coleta, o TCLE deverá ser preenchido e assinado pelos pais ou responsáveis pela criança. Mediante esta anuência, o questionário deverá ser do. Durante o processo, o coletador deverá observar a criança antes do início de coleta do questionário para verificar se existem lesões típicas de varicela. de iniciar o procedimento de coleta de amostras, o profissional deve higienizar os com álcool em gel e se paramentar com os EPI adequados (jaleco, máscara, luvas de procedimento sem talco, óculos e máscara descartável). No ato da coleta, somente um adulto (um dos pais ou responsável) deverá estar no à criança, pois o vírus da varicela é altamente contagioso, não sendo tida a presença de outras crianças. Após o término da coleta, descartar a amostra seguindo a sequência: 1- retirar as luvas; 2- retirar o avental; 3- retirar os óculos; 4 - retirar a máscara; 5 - higienizar as mãos.

al necessário:

de procedimento sem talco, swab de Rayon marca Copan em tubo individual seco, para acondicionamento e transporte dos tubos em caixa de isopor contendo gelo, sacos de vidro estéreis, gorros, óculos, máscaras, jalecos descartáveis, saco para lixo, descartar para perfurocortante, álcool em gel, gelox em caixa de isopor.

da coleta:

vesicular (bolhas): ver **Item A**

máculo-papular: ver **Item B**

com crosta: ver **Item C**

Para a escolha da lesão a ser realizada a coleta, seguir sequência de prioridade:

1º) VESÍCULA

2º) MÁCULA-PÁPULA;

3º) CROSTA.

das amostras (Método Swab)

**RÃO SER REALIZADAS DUAS COLETAS DE SWAB ESTÉRIL PARA CRIANÇA.**

Lesões vesiculares

Identificar adequadamente o tubo no qual o swab será acondicionado, utilizando caneta com tinta permanente, com iniciais do nome, NID da criança gerado pelo formulário e data da coleta, em etiqueta previamente identificada com tipo de

lesão escolhida (V para lesões vesiculares, C para lesões de crosta e M para lesões maculo-papulares).

- b) Uma lâmina estéril deve ser utilizada para “romper” a vesícula.
- c) Utilizar um swab estéril para friccionar vigorosamente a base da lesão exercendo pressão suficiente para coletar células epiteliais, mas sem causar sangramento - e coletar o fluido vesicular. É importante coletar as células da base da lesão, pois elas geralmente contêm grande número de partículas virais. Se houver sangramento e contaminação da amostra com sangue, identificar o ocorrido no próprio tubo de coleta com caneta permanente.
- d) Cada swab deve ser então colocado no tubo, previamente identificado.
- e) Fechar o tubo e colocá-lo em estante e acondicionar em caixa de isopor contendo gelox até o envio ao laboratório de Virologia/PTSP/UFG (sala 420), por um período não superior a seis horas.

**B. Lesão máculo-papular**

- a) Identificar adequadamente o tubo no qual o swab será acondicionado, utilizando caneta com tinta permanente, com iniciais do nome, NID da criança gerado pelo formulário e data da coleta, em etiqueta previamente identificada com tipo de lesão escolhida (V para lesões vesiculares, C para lesões de crosta e M para lesões maculo-papulares).
- b) Deve-se primeiramente utilizar uma lâmina de vidro para “romper” a base da protuberância;
- c) Um swab deve então ser usado para friccionar a base da lesão. É recomendado utilizar o mesmo swab também para “limpar” a parte da lâmina usada para romper a base da lesão, pois o mesmo pode também conter células epiteliais com partículas virais. Se houver sangramento e contaminação da amostra com sangue, identificar o ocorrido no próprio tubo de coleta com caneta permanente;
- d) Cada swab deve ser então colocado no tubo previamente identificado.
- e) Fechar o tubo; colocá-lo em estante; e acondicionar em caixa de isopor contendo gelox até o envio ao laboratório de Virologia/PTSP/UFG (sala 420), por um período não superior a seis horas.

**C. Lesões crostosas**

**OBS:** A escolha de coleta de crosta deve ser feita somente no caso de crianças que não apresentarem vesículas visíveis. Neste caso deverão ser realizadas as



os de coletas, utilizando um *swab* para cada coleta e deverão ser armazenados em tubos separados.

Identificar adequadamente os tubos nos quais a crosta e o *swab* serão acondicionados (2 tubos diferentes), utilizando caneta com tinta permanente, com iniciais do nome, NID da criança gerado pelo formulário e data da coleta, em etiqueta previamente identificada com tipo de lesão escolhida (V para lesões vesiculares, C para lesões de crosta e M para lesões maculo-papulares).

Para a coleta da crosta, estas devem ser levantadas da pele (uma lâmina de vidro ou o agulha estéreis poderão ser utilizadas).

A crosta deverá ser então transferida, com auxílio do *swab* para o tubo seco estéril, previamente identificado.

Fechar o tubo e colocá-lo em estante e acondicionar em caixa de isopor contendo gelo até o envio ao laboratório de Virologia/IPTSP/UFMG (sala 420), por um período não superior a seis horas.

Uma segunda coleta deverá ser realizada utilizando outro *swab* estéril friccionando vigorosamente a base da lesão- exercendo pressão suficiente para coletar células epiteliais, mas sem causar sangramento. É importante coletar as células da base da lesão, pois elas geralmente contêm grande número de partículas virais. Se houver sangramento e contaminação da amostra com sangue, identificar o ocorrido no próprio tubo de coleta com caneta permanente.

Cada *swab* deve ser então colocado no tubo previamente identificado.

Fechar o tubo, e colocá-lo em estante e acondicionar em caixa de isopor contendo gelo até o envio ao laboratório de Virologia/IPTSP/UFMG (sala 420), por um período não superior a seis horas.

**OBS:** A entrega do material biológico deverá ser efetuada diariamente, entre 8:30h e 17:30h para que as amostras sejam processadas e armazenadas. Contatos do laboratório de Virologia: Tel. 32096122 (falar com, Hugo César, Ítalo, Marielton), 99927608 (cel Profa. Menira), 96792741 (cel Profa. Fabíola).

CARTILHA DE ORIENTAÇÕES





TELEFONES ÚTEIS

CIDA VIEIRA

9977-6637

IPTSP TIM

8311-7572

IPTSP CLARO01-10

9416-5531

IPTSP CLARO11-20

9416-6371

IPTSP CLARO21-31

9416-5818

IPTSP FIXO

3202-7942

IPTSP OI

8560-1406

LABORATÓRIO VIROLOGIA/UFG

3209-6122

RAQUEL ROSA

9925-9540

Secretária Municipal de Saúde – Goiânia

**PROTOCOLO DE CONTROLE MULTICENTRICO PARA AVALIAR  
A EFETIVIDADE DA VACINA DA VARICELA EM CRIANÇAS  
BRASILEIRAS**

**MANUAL DO COLABORADOR DE CAMPO  
PARA PREENCHIMENTO DOS FORMULÁRIOS**

## INSTRUÇÕES GERAIS

1. Procure ter relações cordiais, particularmente com a equipe médica, de enfermagem, dos distritos, profissionais da equipe de saúde de família e demais colaboradores administrativos.

2. **Critérios de Inclusão:**

- a) Idade entre 15 meses a 32 meses
- b) Residentes em Goiânia
- c) Consentimento assinado pelos pais (pai/mãe) ou responsável legal para ser incluído no estudo de vigilância.

3. **Critérios de Exclusão:**

- a) O responsável / pais da criança não estiver ou não puder fornecer consentimento livre e esclarecido (TCLE)
- b) Crianças que vivem fora do município de Goiânia
- c) Crianças sem dados de imunização

4. Eventualmente, é difícil ler algumas letras ou palavras nas fichas de atendimento e/ou prontuários. Neste caso, deverá perguntar ao médico, enfermeira ou agente de saúde se há alguma criança com varicela, pois poderá ser um caso positivo, além de você criar um canal de comunicação que facilita a identificação dos casos.

5. Antes de iniciar a entrevista, certifique-se de que a criança é elegível e que o consentimento livre e esclarecido está devidamente assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

6. As perguntas devem ser respondidas preferencialmente pela mãe da criança.

7. Tente conduzir uma entrevista tranquila, possibilitando que o entrevistado responda às questões livremente, sem constrangimentos. Deixe claro para o entrevistado que as informações coletadas são confidenciais, ou seja, serão usadas somente para esta pesquisa e jamais os dados serão divulgados.

8. **NÃO CONFIE NA MEMÓRIA**, deixando informações para anotações posteriores. Efetue todos os registros diretamente no questionário, no ato da entrevista.

9. Não altere em hipótese alguma a ordem das questões. Esta deverá ser sempre respeitada para evitar distorções, uma vez que essa ordem foi devidamente estudada e planejada para se obter os resultados esperados.

*Coordenadora Principal:* Profa. Dra. Ana Lucia Andrade (IPTSP/UFG)

*Coordenadores:* Profa. Dra. Ruth Minamisava (FEN/UFG)  
Profa. Dra. Maria Aparecida Vieira (PUC-GO)



ite omissões, improvisações e alterações das perguntas. Se o entrevistado não entender a pergunta, você deve tentar esclarecê-la (usando a mesma linguagem do revistado) **SEM, CONTUDO, MUDAR O SENTIDO DA MESMA.**

mais sugira respostas a qualquer questão, por mais tempo que o entrevistado requiera a entender e/ou responder a pergunta. A sugestão, indução ou antecipação de postas constitui uma das causas mais frequentes de erro.

o faça nenhum comentário sobre o significado da questão, isto é, sobre o que se tende obter com as respostas.

nca deixe perguntas sem resposta. Observe que há códigos especiais para a ausência de resposta (quando o informante não sabe a resposta ou quando ele não quer ponder a questão por algum motivo).

so mãe/ pai/ responsável consinta a participação da criança no estudo, siga a ordem: aplicar o TCLE, 2º aplicar o formulário, 3º realizar o procedimento de coleta de material com swab. E antes de tudo, atentar-se se ainda há presença de lesões da icela na criança.

veja atento(a) quanto aos cuidados de precauções de contato para realização do cedimento de coleta;

ra cada caso de varicela serão selecionados dois controles domiciliares vizinhos ao o, emparelhados por idade (15 a 32 meses), sem história de varicela. Para alizar os **controles domiciliares**, serão percorridas as casas próximas da seguinte neira: o entrevistador, de costas para a residência da criança com varicela, deverá lar para a direita, contornando o quarteirão, batendo de casa em casa até encontrar a criança na faixa etária do caso, seguindo, assim, até obter os dois controles. Em o de domicílio vazio ou quando não for possível localizar a mãe da criança ou outro onsável legal em duas outras tentativas, selecione outro domicílio mais próximo, n criança nas condições especificadas;

o se esquecer de entregar e orientar aos pais/ responsável pela criança sobre os dados gerais com a varicela (CARTILHA DE ORIENTAÇÕES);

mino do trabalho: Não é possível alterar um formulário depois de enviado, por isso, e atento(a) e certifique-se que todas as perguntas estão respondidas corretamente.

## ABREVIATURAS PARA SEREM USADAS NA DIGITAÇÃO

AL	alameda	PQ	parque
AP	apartamento	PROF	professor
AV	avenida	PROFA	professora
BL	bloco	R	rua
BP	bairro próximo	RD	rodovia
C	casa	RES	residencial
CEL	coronel	S	são
COND	condomínio	ST	setor
D	dom	STA	santa
DR	doutor	STO	santo
DRA	doutora	TEN	tenente
ED	edifício	VL	vila
JD	jardim	RP	rua próxima
MON	monsenhor	X	desconhecido





## FORMULÁRIO 1 - CASO

### ELEGIBILIDADE

Faixa etária da criança: Assinale 15 a 32 meses.

Lesão sugestiva de varicela? Assinale Sim ou Não.

O TCLE foi assinado? Assinale Sim ou Não.

Obs.: se a resposta for sim para as duas perguntas anteriores, incluir o caso, prosseguindo com a entrevista. Se a resposta for não para uma das duas perguntas anteriores, encerrar o caso.

### IDENTIFICAÇÃO

Nome da Criança	Digite o nome completo da criança
Sexo	Assinale o sexo do indivíduo (masculino ou feminino)
Data de Nascimento	Digite a data de nascimento no formato (dd/mm/aaaa)
Residência	Assinale Urbana ou Não Urbana.
Tipo de Logradouro	Assinale uma das opções disponíveis ou se acaso assinalar outro, digite o tipo do logradouro.
Nome do Logradouro	Digite o nome do logradouro. Ex: 85A, Goiás, RI, 24 de outubro.
Quadra	Digite o nome da quadra. Caso não tenha essa informação preencher com o número 0.
Lote	Digite o nome ou número do lote. Caso não tenha essa informação preencher com o número 0.
Número	Digite o número da residência. Caso não tenha essa informação preencher com o número 0.
Complemento	Digite os pontos de referencia para que a residência seja encontrada. Caso a mãe tenha dúvida ou endereço esteja incompleto, adicione aqui o nome de rua/bairro próximos (ex: RP al cel Joaquim bastos, BP st marista)
Bairro	Digite o nome do bairro.

## INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DOS FORMULÁRIOS

ípio Assinale Goiânia, Recife, São Paulo ou Taboão.  
 da Mãe Digite o nome completo da mãe  
 da mãe Digite a idade da mãe em anos  
 do Pai Digite o nome completo do pai (Digite X caso seja desconhecido)  
 o nascer em Digite o peso ao nascer em gramas. Se a mãe não apresentar o cartão, digite o peso informado pela mãe em gramas. Se ainda assim a mãe não souber, digite 9999.  
 Gestacional Digite a idade gestacional da criança em semanas completas. Se a mãe não apresentar o cartão, digite a idade gestacional informada pela mãe. Se a mãe não souber, digite 99.  
 Fixo Assinale a raça da criança, se asiática, negra, branca, parda, indígena e ignorado, referida pela mãe / pai ou responsável.  
 r 1 Digite um número de telefone fixo para contato. Preferencialmente residencial, mas pode ser comercial, de parente, vizinho ou para deixar recado. Digite 999 se não há um telefone fixo disponível.  
 lora do celular 1 Digite um número de telefone celular para contato. Preferencialmente da mãe. Digite 999 se não há um celular disponível.  
 OI Assinale a operadora do celular1: TIM, CLARO, VIVO,  
 r 2 Digite um número de telefone celular para contato. Digite 999 se não há um celular disponível.  
 lora do celular2 Assinale a operadora do celular1: TIM, CLARO, VIVO,  
 OI  
 raça é cadastrada Assinale Sim ou Não.  
 ? Obs.: Assinale Sim para os casos em que há UABSF (Unidade Atenção Básica a Saúde da Família) no bairro e Não para aquelas que são atendidas pelo teleconsulta.

**S 24 - 48 HORAS ANTES DO RASH** (as próximas 4 perguntas referem-se período)

afevida Assinale Sim, Não ou Ignorado.  
 Obs.: Ignorado = Não sabe  
 via Assinale Sim, Não ou Ignorado.

Obs.: Ignorado = Não sabe  
 Mal estar (enjoadinha) Assinale Sim, Não ou Ignorado.  
 Obs.: Ignorado = Não sabe  
 Dor abdominal Assinale Sim, Não ou Ignorado.  
 Obs.: Ignorado = Não sabe

**DESCRIÇÃO DO RASH CUTÂNEO** (as próximas 8 perguntas referem-se este período)

Data do início do RASH Digite a data do início do RASH no formato (dd/mm/aaaa)  
 Localização do RASH Assinale generalizado ou focal.

Qual a primeira Assinale as opções disponíveis. (múltipla escolha)  
 localização do Rash? Obs.: Poderá marcar mais de uma opção conforme o relato da mãe.

Número de lesões Identifique e conte o número total de lesões encontradas máculas, pápulas e vesículas.

Máculo-papular Assinale Sim ou Não quanto à identificação desse tipo de lesão no exame físico.

Vesicular Assinale Sim ou Não quanto à identificação desse tipo de lesão no exame físico.

Crosta Assinale Sim ou Não quanto à identificação desse tipo de lesão no exame físico.

A maioria das lesões é Identifique e Assinale a lesão que prevalece no exame físico.

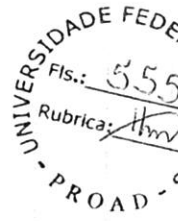
A erupção maculo-vesículo-papular difusa Assinale Sim ou Não (sem outra causa aparente) teve início agudo?  
 Obs.: CONSIDERA-SE AGUDO OS CASOS QUE INICIARAM HÁ MENOS DE 10 DIAS.

Foi feito diagnóstico de Assinale uma das opções disponíveis.  
 catapora por quem?

**VACINA CONTRA VARICELA**

A criança recebeu alguma vacina contra a catapora?

Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE E NÃO TEM O CARTÃO. As informações devem ser coletadas da caderneta de vacinação. Se a mãe não tiver o cartão, digite a resposta baseado na informação da mãe. Se ainda assim,



a mãe não souber, assinale NÃO SABE E NÃO TEM O CARTÃO.

são a(s) razões da vacinação? Assinale as opções disponíveis, poderá ser mais de uma opção. Caso assinale OUTROS digite a razão da não vacinação. Pergunta exclusiva para quem não vacinou.

o de doses das vacinas: Digite o número total de doses recebidas. Se a criança não recebeu nenhuma dose, digite 0 (zero).

Obs.: Caso apresente mais de duas doses realizadas, digitar no campo OBSERVAÇÕES RELACIONADAS AO CASO no final deste formulário.

a 1ª dose da vacina foi utilizada Assinale a opção disponível conforme o registro da vacina ou o cartão de vacinação.

a 2ª dose da vacina foi utilizada Assinale a opção disponível conforme o registro da vacina ou o cartão de vacinação.

a 3ª dose da vacina foi utilizada Assinale a opção disponível conforme o registro da vacina ou o cartão de vacinação.

a 4ª dose da vacina foi utilizada Assinale a opção disponível conforme o registro da vacina ou o cartão de vacinação.

#### DA VACINA MMR (Triplíce Viral)

a criança recebeu a vacina MMR (tríplice viral) Assinale SIM, NÃO ou IGNORADO.

o de doses das vacinas: Digite o número total de doses recebidas. Se a criança não recebeu nenhuma dose, digite 0 (zero).

a 1ª dose da vacina: Digite a data da 1ª dose da vacina se vacinada.

a 2ª dose da vacina: Digite a data da 2ª dose da vacina se vacinada.

Caso apresente mais de duas doses realizadas, digitar no campo OBSERVAÇÕES RELACIONADAS AO CASO no final deste formulário.

#### HISTÓRIA PREGRESSA DE SAÚDE DA CRIANÇA

a criança já teve catapora Assinale Sim ou Não

o contato com alguma criança com catapora Assinale Sim, Não ou Ignorado.

o tempo decorrido desde o contato com catapora Assinale Sim, Não ou Ignorado. Obs.: Nos casos Ignorados = não sabe

Onde ocorreu o contato? Assinale CMEI / CEI / Escola, Comunidade, Domicílio, Qual foi o local da provável transmissão? Hospital, Cais/UBS, Não se aplica, outro. No caso onde for assinalado CMEI / CEI / Escola ou outro, digitar o nome do local.

Indique a presença de: Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE para as doenças abaixo:

**Doença falciforme:** Doença que passa dos pais para os filhos e altera os glóbulos vermelhos, causando anemia no paciente e outros sintomas. É mais frequente na população negra e seus descendentes.

**Prematuridade:** Recém-nascido prematuro ou pré-termo é aquele que nasce com menos de 37 semanas de gestação.

**Infecção por HIV e/ou AIDS:** A AIDS é uma doença que se manifesta após a infecção do organismo humano pelo HIV. O HIV destrói os linfócitos (células responsáveis pela defesa do nosso organismo), tornando a pessoa vulnerável a outras infecções e doenças oportunistas, chamadas assim por surgirem nos momentos em que o sistema imunológico do indivíduo está enfraquecido.

**Imunodeficiência:** Grupo de doenças caracterizadas por um ou mais defeitos do sistema imunológico. Como consequência destas alterações, o indivíduo se torna mais propenso a apresentar infecções por vírus, bactérias, etc. São exemplos de imunodeficiências: agamaglobulinemia, doença granulomatosa crônica, deficiência de complemento, lúpus neonatal, doença celiaca, etc.

**Doença reativa das vias aéreas (asma):** Asma ou Bronquite Asmática é uma doença pulmonar frequente que se caracteriza pela inflamação crônica das vias aéreas, o que determina o seu estreitamento, causando dificuldade respiratória.

**Uso de corticoide sistêmico:** ver lista anexa dos esteroides (Pág.17). Caso a resposta seja sim, digite em "observações relacionadas ao caso" no final deste formulário o nome, dosagem, tempo de uso do corticoide e peso atual da criança;

**Doença neoplásica crônica (câncer):** Câncer é o nome genérico dado a um conjunto de doenças que tem crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

**Doença pulmonar crônica:** A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma doença crônica dos pulmões que diminui a capacidade de respirar. As doenças pulmonares obstrutivas crônicas mais comuns são: bronquite crônica, enfisema pulmonar, asma brônquica e bronquiectasias.

**Doença renal crônica:** Síndrome clínica caracterizada pela perda progressiva e irreversível das funções dos rins.

**Doença cardíaca:** Doenças que afetam o coração, como a doença de Chagas, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, doenças cardíacas congênicas, etc.



**a hematológica crônica:** Podem ser genéticas ou adquiridas, tais como: as, púrpuras, hemofílicas, afecções hemorrágicas, leucopenias, leucemias e as de células sanguíneas, como o linfoma e o mieloma múltiplo.

**a hepática crônica:** Doenças hepáticas (do fígado) podem se manifestar de as formas. Os sintomas particularmente importantes incluem icterícia, colestase, to de volume do fígado, hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática e iência hepática.

**ia congênita ou funcional:** Falta do baço ou o baço não funciona de maneira ida.

**tes:** Doença crônica caracterizada por uma disfunção no pâncreas, mais ficamente nas células produtoras de insulina. Pode ocorrer pouca ou nenhuma ão da insulina, ou o organismo não é capaz de utilizar a insulina produzida. Este ilíbrio na utilização da insulina causa um aumento no nível de glicose (açúcar) gue.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

na da família  
nta/frequentou  
nas últimas 3  
as?

**Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.**  
**Considerar presença no local por no mínimo uma hora.**

da família  
nta/frequentou  
?

**Assinale as opções disponíveis.**  
**Para aqueles com idade >11 anos, considerar como outro adulto.**

na da família  
nta/frequentou  
viço de saúde nas  
s 3 semanas?

**Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.**  
**Considerar presença no local por no mínimo uma hora.**

da família  
nta/frequentou  
) de saúde?

**Assinale as opções disponíveis. (múltipla escolha?)**  
**Para aqueles com idade >11 anos, considerar como outro adulto.**

na esteve  
ida nas últimas 3  
as?

**Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.**

ridade da mãe  
ile escolaridade  
> substituta se a  
a não residir com

**Assinale uma das opções disponíveis. Obs.: Considerando o ensino completo em cada tipo de escolaridade.**

o de crianças

**Contar todas as crianças da casa, respeitando a faixa**

(menores de 5 anos) no etária.  
domicílio (incluindo a  
criança com catapora)

Número de crianças  
(menores de 10 anos) no etária.  
domicílio (incluindo a  
criança com catapora)

**Contar todas as crianças da casa, respeitando a faixa**

Quantas pessoas  
existem na casa  
(incluindo a criança  
com catapora)?

**Contar todas as pessoas da casa (inclusive empregadas ou  
babás que residem na casa)**

Quantas pessoas  
dormem no mesmo  
cômodo que a criança?

**Contar todas as pessoas que dorme no cômodo com a  
criança.**

#### SWABS COLETADOS

Foi enviado o caso da  
residência/local que a  
criança estava?

**Assinale SIM ou NÃO**

Número de swabs  
coletados

**Digite o número de swabs coletados.**

ID do swab coletado da  
lesão máculo-papular

**Identificar adequadamente o tubo no qual o swab será  
acondicionado, utilizando caneta com tinta permanente, com  
iniciais do nome da criança, ID da criança gerado pelo  
formulário eletrônico e data da coleta, em etiqueta**

ID do swab coletado da  
vesícula

**Identificar adequadamente o tubo no qual o swab será  
acondicionado, utilizando caneta com tinta permanente, com  
iniciais do nome da criança, ID da criança gerado pelo  
formulário eletrônico e data da coleta, em etiqueta**

ID do swab coletado da  
crosta

**Identificar adequadamente o tubo no qual o swab será  
acondicionado, utilizando caneta com tinta permanente, com  
iniciais do nome da criança, ID da criança gerado pelo  
formulário eletrônico e data da coleta, em etiqueta**

**previamente identificada com tipo de lesão escolhida (V para  
lesões vesiculares, C para lesões de crosta e M para lesões  
maculo-papulares)**

Observações  
relacionadas ao caso

**Digite observações e particularidades do caso se  
necessário.**

#### TIRAR FOTO DA LESÃO COLETADA

**Fotografar as lesões adjacentes à lesão no qual foi coletado o material.**

#### FORMULÁRIO 2 - CONTROLE

#### ELEGIBILIDADE



etária da criança: Assinale 15 a 32 meses.  
 Raça: Assinale Sim ou Não.  
 Telefone Fixo: Assinale Sim ou Não.  
 Celular 1: Assinale Sim ou Não.  
 Operadora do celular 1: Assinale Sim ou Não.  
 Celular 2: Assinale Sim ou Não.  
 Operadora do celular 2: Assinale Sim ou Não.  
 Operadora do celular 1: Assinale a operadora do celular 1: TIM, CLARO, VIVO, OI  
 Operadora do celular 2: Assinale a operadora do celular 2: TIM, CLARO, VIVO, OI

**IDENTIFICACÃO**

da Criança: Digite o nome completo da criança.  
 e Nascimento: Assinale o sexo do indivíduo (masculino ou feminino).  
 Local de Nascimento: Digite a data de nascimento no formato (dd/mm/aaaa).  
 Logradouro: Assinale Urbana ou Não Urbana.  
 do Logradouro: Assinale uma das opções disponíveis ou se acaso assinalar outro, digite o tipo do logradouro.  
 Número do Logradouro: Digite o nome do logradouro. Ex: 85A, Goiás, RI, 24 de outubro.

Endereço: Digite o nome da quadra. Caso não tenha essa informação preencher com o número 0.  
 Número do Imóvel: Digite o nome ou número do lote. Caso não tenha essa informação preencher com o número 0.  
 Número do Imóvel: Digite o número da residência. Caso não tenha essa informação preencher com o número 0.  
 Endereço: Digite os pontos de referencia para que a residência seja encontrada. Caso a mãe tenha dúvida ou endereço esteja incompleto, adicione aqui o nome de rua/bairro próximos (ex: RP al cel joaquim bastos, BP st marista)

Endereço: Digite o nome do bairro.  
 Município: Assinale Goiânia, Recife, São Paulo ou Taboão.  
 da Mãe: Digite o nome completo da mãe.  
 da Mãe: Digite a idade da mãe em anos.  
 do Pai: Digite o nome completo do pai (Digite X caso seja desconhecido).

do Nascimento: Digite o peso ao nascer em gramas. Se a mãe não apresentar o cartão, digite o peso informado pela mãe em gramas. Se ainda assim a mãe não souber, digite 999.  
 Gestacional: Digite a idade gestacional da criança em semanas completas.

Raça: Se a mãe não apresentar o cartão, digite a idade gestacional informada pela mãe. Se a mãe não souber, digite 999.  
 Telefone Fixo: Assinale a raça da criança, se asiática, negra, branca, parda, indígena e ignorado, referida pela mãe / pai ou responsável.  
 Celular 1: Digite um número de telefone fixo para contato.  
 Celular 2: Preferencialmente residencial, mas pode ser comercial, de parente, vizinho ou para deixar recado. Digite 999 se não há um telefone fixo disponível.

Operadora do celular 1: Digite um número de telefone celular para contato.  
 Operadora do celular 2: Preferencialmente da mãe. Digite 999 se não há um celular disponível.  
 Operadora do celular 1: Assinale a operadora do celular 1: TIM, CLARO, VIVO, OI  
 Operadora do celular 2: Digite um número de telefone celular para contato. Digite 999 se não há um celular disponível.  
 Operadora do celular 2: Assinale a operadora do celular 2: TIM, CLARO, VIVO, OI

**VACINA CONTRA VARICELA**

A criança recebeu alguma vacina contra a catapora? Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE E NÃO TEM O CARTÃO. As informações devem ser coletadas da caderneta de vacinação. Se a mãe não tiver o cartão, digite a resposta baseado na informação da mãe. Se ainda assim, a mãe não souber, assinale NÃO SABE E NÃO TEM O CARTÃO.  
 Quais são a(s) razões da não vacinação? Assinale as opções disponíveis, poderá ser mais de uma opção. Caso assinale OUTROS digite a razão da não vacinação. Pergunta exclusiva para quem não vacinou.

Número de doses recebidas: Digite o número total de doses recebidas. Se a criança não recebeu nenhuma dose, digite 0 (zero).  
 Data da 1ª dose da vacina: Caso apresente mais de duas doses realizadas, digitar no campo OBSERVAÇÕES RELACIONADAS AO CASO no final deste formulário.  
 Data da 2ª dose da vacina: Digite a data da 1ª dose da vacina se vacinada, conforme o cartão de vacina.

Qual vacina foi utilizada na 1ª dose? Assinale a opção disponível conforme o registro da vacina no cartão da criança.  
 Data da 2ª dose da vacina: Digite a data da 2ª dose da vacina se vacinada, conforme o cartão de vacina.





vacina foi da na 2ª dose Assimale a opção disponível conforme o registro da vacina no cartão da criança.

#### VACINA MMR (TRÍPLICE VIRAL)

Assinale SIM, NÃO ou IGNORADO.

Assinale SIM, NÃO ou IGNORADO.

Quantidade de doses recebidas: Digite o número total de doses recebidas. Se a criança não recebeu nenhuma dose, digite 0 (zero).

1ª dose: Digite a data da 1ª dose da vacina se vacinada.

2ª dose: Digite a data da 2ª dose da vacina se vacinada.

Caso apresente mais de duas doses realizadas, digitar no campo **RESERVAÇÕES RELACIONADAS AO CASO** no final deste formulário.

#### HISTÓRIA PREGRESSA DE SAÚDE DA CRIANÇA

Contato com a pessoa com Síndrome de Down: Assinale Sim, Não ou Ignorado.

Outros: Digite o nome da pessoa com Síndrome de Down e a data do contato. Obs.: Caso Ignorado = não sabe.

Ocorrência de doenças: Assinale CMEI / CEI / Escola, Comunidade, Domicílio, Hospital, Cais/UBS, Não se aplica, outro. No caso onde for assinalado CMEI / CEI / Escola ou outro, digitar o nome do local.

Presença de doenças: Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE para as doenças abaixo:

**Falociforme:** Doença que passa dos pais para os filhos e altera os glóbulos vermelhos, causando anemia no paciente e outros sintomas. É mais frequente na população negra e seus descendentes.

**Pré-termo:** Recém-nascido prematuro ou pré-termo é aquele que nasce com menos de 37 semanas de gestação.

**AIDS:** A AIDS é uma doença que se manifesta após a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV destrói os linfócitos (células responsáveis pela defesa do organismo), tornando a pessoa vulnerável a outras infecções e doenças oportunistas, chamadas assim por surgirem nos momentos em que o sistema imunológico do indivíduo está enfraquecido.

**Deficiência:** Grupo de doenças caracterizadas por um ou mais defeitos do sistema imunológico. Como consequência destas alterações, o indivíduo se torna mais suscetível a apresentar infecções por vírus, bactérias, etc. São exemplos de

imunodeficiências: agamaglobulinemia, doença granulomatosa crônica, deficiência de complemento, lúpus neonatal, doença celíaca, etc.

**Doença reativa das vias aéreas (asma):** Asma ou Bronquite Asmática é uma doença pulmonar frequente que se caracteriza pela inflamação crônica das vias aéreas, o que determina o seu estreitamento, causando dificuldade respiratória.

**Uso de corticoide sistêmico:** ver lista anexa dos esteroides (Pág. 17). Caso a resposta seja sim, digite em "observações relacionadas ao caso" no final deste formulário o nome, dosagem, tempo de uso do corticoide e peso atual da criança;

**Doença neoplásica crônica (câncer):** Câncer é o nome genérico dado a um conjunto de doenças que tem crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

**Doença pulmonar crônica:** A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma doença crônica dos pulmões que diminui a capacidade de respirar. As doenças pulmonares obstrutivas crônicas mais comuns são: bronquite crônica, enfisema pulmonar, asma brônquica e bronquiectasias.

**Doença renal crônica:** Síndrome clínica caracterizada pela perda progressiva e irreversível das funções dos rins.

**Doença cardíaca:** Doenças que afetam o coração, como a doença de Chagas, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, doenças cardíacas congênitas, etc.

**Doença hematológica crônica:** Podem ser genéticas ou adquiridas, tais como: anemias, púrpuras, hemofílias, afecções hemorrágicas, leucopenias, leucemias e tumores de células sanguíneas, como o linfoma e o mieloma múltiplo.

**Doença hepática crônica:** Doenças hepáticas (do fígado) podem se manifestar de diversas formas. Os sintomas particularmente importantes incluem icterícia, colestase, aumento de volume do fígado, hipertensão portal, ascite, encefalopatia hepática e insuficiência hepática.

**Asplenia congênita ou funcional:** Falta do baço ou o baço não funciona de maneira adequada.

**Diabetes:** Doença crônica caracterizada por uma disfunção no pâncreas, mais especificamente nas células produtoras de insulina. Pode ocorrer pouca ou nenhuma produção da insulina, ou o organismo não é capaz de utilizar a insulina produzida. Este desequilíbrio na utilização da insulina causa um aumento no nível de glicose (açúcar) no sangue.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Alguém da família Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.  
frequente/frequentou



nas últimas 3 Considerar presença no local por no mínimo uma hora.

da família Assinale as opções disponíveis.  
Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.  
Para aqueles com idade >11 anos, considerar como outro adulto;

na família Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.  
Considerar presença no local por no mínimo uma hora.

da família Assinale as opções disponíveis. (múltipla escolha?)  
Para aqueles com idade >11 anos, considerar como outro adulto.

Assinale SIM, NÃO ou NÃO SABE.  
Assinale uma das opções disponíveis. Obs.: Considerando o ensino completo em cada tipo de escolaridade.

Contar todas as crianças da casa, respeitando a faixa etária.

Contar todas as crianças da casa, respeitando a faixa etária.

Contar todas as pessoas da casa (inclusive empregadas ou babás que residem na casa)

Contar todas as pessoas que dorme no cômodo incluindo a criança.

TIRAR FOTO DO CARTÃO DE VACINA

Fotografar as datas das vacinas do cartão de vacina.

- Opções de envio:
- ENVIAR COMO PENDENTE, quando incluir o CASO.
  - FINALIZAR quando incluir o CONTROLE.

OBS: Será gerado automaticamente um número de identificação (NID), após o envio do formulário. O NID deverá ser escrito nas etiquetas (TCLE e SWAB) com o marcador de retroprojeter. ATENÇÃO AO ESCREVER ESTA IDENTIFICAÇÃO.

OBS: Nos casos em que foi enviado como pendente, realizar a busca do caso pelo NID em que foi informado.

LISTA DE CORTICOIDES

Prednisona	Dexametasona	Prednisolona	Hidrocortisona
Cortisonal	Entocort	Prednisolon	Prelone
Decadron	Flebocortid	Meticorten	Artinizona
Decortin	Predsim	Corticorten	Prednax
Flamacorten	Precortil	Predcort	Alergocorten
Oralpred	Zypred	Solumedrol	Fenidex
Dexazona	Dexagil		





Ana Lucia Andrade <alssandra@gmail.com>



## Thank you for your submission to Vaccine

**Vaccine** <eesserver@eesmail.elsevier.com>  
 Responder a: Vaccine <jvac@elsevier.com>  
 Para: alssandra@gmail.com

23 de abril de 2017 18:05

Dear Dr. Andrade,

Thank you for sending your manuscript Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: a case-control study for consideration to Vaccine. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

We publicly share the average editorial times for Vaccine to give you an indication of when you can expect to receive the Editor's decision. These can be viewed here: [http://journalinsights.elsevier.com/journals/0264-410X/review\\_speed](http://journalinsights.elsevier.com/journals/0264-410X/review_speed)

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Elsevier Editorial System (EES).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EES will be "With Editor".

2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Vaccine, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/160/p/8045/](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160/p/8045/)

How can I track the progress of my submission?

You can track the status of your submission at any time at <http://ees.elsevier.com/JVAC>

Once there, simply:

1. Enter your username: Your username is: [alssandra@gmail.com](mailto:alssandra@gmail.com)

If you need to retrieve password details, please go to: [http://ees.elsevier.com/JVAC/automail\\_query.asp](http://ees.elsevier.com/JVAC/automail_query.asp)

2. Click on [Author Login]. This will take you to the Author Main Menu
3. Click on [Submissions Being Processed]

Many thanks again for your interest in Vaccine.

Kind regards,

Dr. Gregory Poland

If you require further assistance, you are welcome to contact our Researcher Support team 24/7 by live chat and email or 24/5 by phone: <http://support.elsevier.com>



1 **Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: a case-control study**

2

3 Ana Lucia Andrade<sup>1\*</sup>, Maria Aparecida da Silva Vieira<sup>2</sup>, Ruth Minamisava<sup>3</sup>, Cristiana  
4 Maria Toscano<sup>1</sup>, Menira Borges de Lima Souza<sup>1</sup>, Fabíola Fiaccadori<sup>1</sup>, Cristina Adelaide  
5 Figueiredo<sup>4</sup>, Suely Pires Curti<sup>4</sup>, Maria Lígia Bacciotte Ramos Neger<sup>5</sup>, Ana Luiza  
6 Bierrenbach<sup>1</sup> and Varicella Study Group<sup>6</sup>

7

8 \* Corresponding author

9 <sup>1</sup> Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil

10 <sup>2</sup> Department of Nursing, Pontifical Catholic University of Goiás, Brazil

11 <sup>3</sup> School of Nursing, Federal University of Goiás, Brazil

12 <sup>4</sup> Adolfo Lutz Institute, São Paulo, Brazil

13 <sup>5</sup> São Paulo Municipal Health Department, São Paulo, Brazil

14

15 <sup>6</sup> Varicella Study Group:

16 Ana Marli Sartori – Faculty of Medicine, University of São Paulo State

17 Carla Magda Alan Domingues – Brazilian National Immunization Program, Ministry  
18 of Health

19 Circéa Amália Ribeiro – Paulista Nursing School, Federal University of São Paulo

20 Cristina Santiago – Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil

21 Divina das Dôres de Paula Cardoso - Institute of Tropical Pathology and Public Health,  
22 Federal University of Goiás, Brazil

23 Elisabete Alves de Oliveira – São Paulo Municipal Health Department, São Paulo,  
24 Brazil

25 Gabriela Policena - Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal  
26 University of Goiás, Brazil



- 27 Helena Keico Sato – São Paulo State Health Department, São Paulo, Brazil
- 28 Hillegonda Maria Novaes – Faculty of Medicine, University of São Paulo State
- 29 Ivete Favaron Lopes Zanata – São Paulo Municipal Health Department, São Paulo,  
30 Brazil
- 31 Julia Mieko – São Paulo Municipal Health Department, São Paulo, Brazil
- 32 Leandro Luís Galdino de Oliveira – Computer Technology Institute, Federal  
33 University of Goiás, Brazil
- 34 Lísia Moura Tomich – Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal  
35 University of Goiás, Brazil
- 36 Maria Isabel de Oliveira – Adolfo Lutz Institute, São Paulo, Brazil
- 37 Rosana Puccini – Paulista Medicine School, Federal University of São Paulo
- 38 Rosana Reis – São Paulo Municipal Health Department, São Paulo, Brazil
- 39 Selma Salvador do Nascimento – São Paulo Municipal Health Department, São Paulo,  
40 Brazil
- 41 Tamyres Fernanda Barbosa – Adolfo Lutz Institute, São Paulo, Brazil
- 42 Wandy Lutz Cesare – São Paulo Municipal Health Department, São Paulo, Brazil
- 43

44 **Abstract**

45 *Background*

46 Varicella vaccine was introduced into the Brazilian National Immunization Program in  
47 October 2013, as a single-dose schedule administered at 15 months of age. Its effectiveness  
48 had not yet been assessed in the country.

49 *Methods*

50 A matched case-control study was carried out in two state capital cities, São Paulo  
51 (Southeast region) and Goiânia (Midwest region). Cases and controls were aged 15 to 32  
52 months. Cases were confirmed clinically or by laboratory through Real Time PCR and PCR  
53 detection from skin lesions. Mild, moderate, and severe disease were considered as  
54 outcomes. Two neighborhood controls were selected for each case. Vaccine effectiveness  
55 was estimated by comparing the odds of having received varicella vaccine among cases and  
56 controls. Evidence of prior vaccination was obtained from vaccination cards. Univariate  
57 and multivariate logistic regression models were used, and odds ratio and its respective  
58 95% confidence intervals were estimated. Varicella in vaccinated children  $\geq 42$  days before  
59 the onset of a rash was defined as breakthrough case.

60 *Results*

61 174 cases and 343 controls were enrolled during the study period. Mild ( $< 100$  lesions),  
62 moderate (100-499 lesions) and severe ( $\geq 500$  lesions) illness, was found in 58.6%, 33.9%  
63 and 7.5% of the cases. Effectiveness of the single dose varicella vaccine was 83% (95%CI  
64 69-91%) against disease of any severity and 91% (95%CI 79-96%) against moderate and  
65 severe disease. Out of 174 cases, 137 (78.7%) had positive Real Time PCR and PCR results  
66 for wild-type strains, and 38 (21.8%) were breakthrough varicella cases. Breakthrough  
67 cases were milder (79%) compared to non breakthrough (53%) cases ( $p < 0.001$ ).

68 *Conclusions*

69 Effectiveness in Brazil with one dose is comparable to that found in other countries, where  
70 breakthrough varicella cases have also been found to occur. Analysis of surveillance data  
71 may help to indicate whether a second vaccine dose also needs to be introduced in the  
72 country.

73

74 **Keywords:** Varicella vaccination; breakthrough; universal routine vaccination; vaccine  
75 effectiveness.

76

77

78 **Introduction**

79

80 Varicella is a highly infectious disease caused by the varicella-zoster virus (VZV).

81 Transmission occurs by either direct contact with contagious skin lesions or by airborne

82 spread from respiratory secretions or infected lesions. Although symptoms are generally

83 mild in children, severe complications may follow, such as secondary bacterial infections,

84 pneumonia, encephalitis, and even death [1,2]. Among vaccinated individuals, varicella can

85 emerge as a modified disease, known as breakthrough varicella [3,4]. This infection may

86 present a diagnostic challenge, due to its atypical and milder presentation [5,6].

87 Varicella vaccine was introduced into the Brazilian National Immunization Program (NIP)

88 in October 2013. A combined tetravalent vaccine containing measles, mumps, rubella, and

89 varicella antigens (MMRV), manufactured by GlaxoSmithKline® was used in a single dose

90 administered at the age of 15 months, after a MMR dose at 12 months of age. The main

91 goal of the NIP was to prevent moderate and severe disease among the target population,

92 including varicella-related deaths [7].



93 In other Latin American Countries, Costa Rica, Ecuador, Paraguay and Argentina have  
94 already introduced varicella vaccination at one dose schedule for children aged 12-18  
95 months, while Panama, Colombia, Uruguay and Porto Rico are using a 2-dose schedule [8].  
96 In developed countries, varicella vaccination has been recommended for infants aged 12-18  
97 months, with a booster after a few months or at 4-6 years of age [9].  
98 Since 1996, varicella vaccination has been available at private facilities upon physician's  
99 recommendations. At the public health system, varicella vaccine was available only for  
100 high-risk groups. The vaccine was also recommended for specific situations such as for  
101 susceptible individuals who had contact with an infected person, particularly in hospital  
102 outbreak control. Before 2013, varicella vaccine coverage was very low – 3% of children  
103 aged 1 to 4 years old were vaccinated in 2012, according to NIP administrative data  
104 (335,403 varicella vaccine doses administered to 11,282,319 children)  
105 (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?zni/cnv/DPniuf.def>).  
106 The United States was the first country to introduce a varicella vaccination childhood  
107 program in 1995, for children aged 12 months-12 years. The Advisory Committee on  
108 Immunization Practices initially recommended one dose routine vaccination of children  
109 aged 12-18 months, with catch-up vaccination of susceptible children aged 19 months-12  
110 years. Subsequent active surveillance of varicella cases demonstrated reduction of  
111 morbidity and mortality associated with primary infection. However, despite vaccination  
112 effectiveness, ongoing varicella outbreaks among vaccinated individuals were still detected,  
113 and a second dose was implemented to children aged 4-6 years in 2006 [10].  
114 Varicella does not appear on the Brazilian Compulsory Notification Disease List, however  
115 since 2000 the Ministry of Health has recommended that varicella outbreaks in day care  
116 centers, preschools, schools, and in the community should be reported in the Notifiable



117 Diseases Information System. Although varicella outbreaks have to be reported to public  
118 health officials, active surveillance of varicella sporadic cases is not mandatory in Brazil. In  
119 addition to outbreaks, severe cases or varicella-related deaths are to be reported since 2014  
120 [11].

121 Although there are evidence showing the need for a second dose of varicella vaccination in  
122 order to reduce community outbreaks, Brazil decided upon one dose schedule [7],  
123 postponing the second dose until further evaluation of the vaccine effectiveness is  
124 available. Post-licensure studies are crucial to evaluate vaccination effectiveness and  
125 impact [12]. Reports from studies conducted in developed countries such as in USA [13],  
126 Italy [4], Canada [14], and Spain [15], have demonstrated elevated effectiveness for any  
127 severity or severe hospitalized cases with two vaccine doses. In Latin America, Costa Rica  
128 and Uruguay also observed high decrease in hospitalisations and incidence of ambulatory  
129 visits due to varicella after routine vaccination respectively after 8 years (one dose) [16],  
130 and 6 years (two doses) [17] of. The impact of single dose varicella vaccination is still  
131 unknown in Brazil. Worldwide, information is scarce to what extent one-dose schedule  
132 prevents cases of breakthrough infection soon after vaccination introduction. We evaluated  
133 the varicella vaccine effectiveness in a case-control study during the first two years of  
134 vaccination introduction.

135

## 136 **Methods**

137

### 138 *Study design, location and period*

139 Over the period of November/2013 and December/2015, a prospective matched case-  
140 control [18] was conducted in two Brazilian State Capital cities, São Paulo (Southeast

141 region) and Goiânia (Midwest region). Varicella vaccination coverage rates reached 83%  
142 and 60% in Goiânia and 69 % and 66% in São Paulo, respectively, during 2014 and 2015  
143 [19].

144

#### 145 Case definition

146 Clinically confirmed cases were children aged 15 to 32 months with  
147 maculopapulovesicular rash, and an epidemiological link to a varicella case or with  
148 varicella diagnosis provided by the physicians.

149 Laboratory confirmed cases were defined as children of 15 to 32 months of age with  
150 a maculopapulovesicular rash, from whom it was possible to detect DNA varicella-zoster  
151 virus by real-time polymerase chain reaction (PCR) from a suitable lesion.

152 Severity of disease based on number of lesions according to the following criteria  
153 [20,21]: Mild, <50 lesions; Mild/moderate, 50-249 lesions; Moderate, 250-499 lesions;  
154 Severe,  $\geq$ 500 lesions or hospitalization or any complication

155 Varicella in vaccinated children 42 days or more before the onset of a rash was  
156 defined as breakthrough cases [22,23].

157

#### 158 Control definition

159 Controls were defined as children residents in the neighborhood of the varicella case  
160 referring no history of varicella and no history of outpatient clinics visits due to skin lesion.  
161 For each case of varicella, two neighborhood controls were identified, matching by age  
162 group (15-32 months). To locate the neighborhood controls, houses nearby the cases were  
163 visited following a systematic sampling procedure.

164

165 Case ascertainment

166 Cases were ascertained by means of an active surveillance put in place in selected primary  
167 health services and day-care centers in both study sites to detect suspected or clinically  
168 confirmed varicella cases. Whenever a case of varicella of any age group was detected, the  
169 cases or their legal guardians were asked about another suspected varicella case within the  
170 age group of the study, following a snowball sampling rationale. Health centers and day-  
171 care centers integrating the study network were contacted twice weekly.

172 In Goiânia, case ascertainment was conducted in all 104 Family Health Strategy (FHS)  
173 centers of the municipality. In São Paulo, cases were ascertained in the Western and in the  
174 Southeast regions of the city. In the Western region, it was carried out in seven Basic  
175 Health Care Units and four Medical Care Ambulatories, which were linked to the  
176 University of São Paulo Medical School. In the Southeast region, it was carried out in the  
177 Basic Health Care Units of the Ipiranga district, most of which were linked to the pediatric  
178 service of the Federal University of São Paulo Medical School.

179 Data collectors were trained prior to study start on case definitions, requesting for verbal  
180 consent, filling out the study questionnaires, collection of clinical samples. When a  
181 varicella suspected case was identified, the pediatrician or infectious disease physician from  
182 the health center confirmed the clinical diagnosis and ascertained disease severity.

183

#### 184 *Eligibility criteria*

185 Children born from June 2012 onwards within the target age group of the NIP (aged  $\geq 15$   
186 months), residing in the municipalities of the study were eligible for the study. Exclusion  
187 criteria were: (1) Children without vaccination cards to confirm vaccination history, and (2)  
188 children with contraindications for varicella vaccination.

189

190 *Data collection*

191 Parents or legal guardians of case and controls were interviewed at their respective homes.  
192 For cases, interviews took place up to 5 days after the case's disease onset. Controls were  
193 interviewed within up to 2 weeks of the corresponding case disease onset date. The data  
194 collection form captured data on child's name, date of birth, gender, varicella history,  
195 vaccine receipt and number of doses, types and dates of MMRV and MMR vaccines,  
196 underlying and chronic diseases, use of corticosteroids, day care attendance, mother's name,  
197 mother's age, mother's education and address. For cases, additional information was  
198 collected: date of symptom onset, date of swab collection of the lesion, and number of  
199 lesions.

200

201 *Ascertainment of varicella immunization*

202 Evidence of prior vaccination was obtained from vaccine cards. For the purpose of this  
203 analysis, cases were considered as immunized if vaccination had taken place at least 28  
204 days prior to the onset of rash and controls were considered as immunized if vaccination  
205 had taken place at least 28 days prior to the study interview [24,25]. All other cases and  
206 controls were considered as non-immunized.

207

208 *Hypothesis and sample size calculation*

209 Our main hypothesis was that children vaccinated with MMRV would have at least a 60%  
210 lower odds of becoming ill with varicella of any severity when compared to unvaccinated  
211 children, and that the vaccine coverage in both municipalities would be as high as 90%.  
212 Assuming a 90% power and a two-sided confidence level of 95%, a sample size of 167

213 cases and 334 controls (1:2 ratio) was calculated. Enrollment of 175 cases and 350 was  
214 planned, to compensate for an estimated 5% of children from whom it would be impossible  
215 to collect timely lesion samples in addition to screen failure or refusal.

216

### 217 *Laboratory procedures*

#### 218 *Sample collection*

219 Clinical samples were collected from all children with a clinical diagnosis of varicella and  
220 sent for PCR testing to either the Virology Laboratories of the Federal University of Goiás,  
221 or the Adolfo Lutz Institute, for samples collected in Goiânia and São Paulo respectively.  
222 Sterile polyester swabs were used, and at least one clinical sample was collected from each  
223 type of lesion. For vesicular lesions, a needle was used and a compression was performed at  
224 the base of the lesion to collect epithelial cells and vesicular fluid without causing bleeding.  
225 For maculopapular lesions, the glass-slide method was used to collect the sample. Collected  
226 samples were placed in individual Eppendorf tubes, without transport-medium. For crusted  
227 lesions, a glass slide was used to remove the crust that was then placed directly into sterile  
228 tube. After the drying time of the blades, each swab was placed in Eppendorf tube, and sent  
229 to the laboratories within a six-hour period.

230

#### 231 *Sample processing*

232 Samples were diluted in 800 µl of Minimal Essential Media, and then submitted to DNA  
233 extraction using a commercial kit (Illustra tissue & cells genomic Prep Mini Spin Kit, GE  
234 Healthcare), following the manufacturer's instructions. All samples were processed by PCR  
235 detection assay and Real Time PCR.

#### 236 *PCR detection assay*

237 Conventional PCR was conducted according to Loparev et al. [26], with modifications.  
238 Briefly, 4µl of the extracted samples were added to a reaction mix using GoTaq Colorless  
239 Master Mix and 0.2µM of each primer (PQLV6U-PQVL1L) to a final volume of 25µl, and  
240 30 cycles of amplification (at 94°C, 55°C and 72°C, one minute each) were programed in a  
241 thermocycler (Eppendorf Scientific, Inc). The PCR products were loaded onto 2% agarose  
242 gels (0.5µg/ml of ethidium bromide in TBE buffer) and run at 70V for 1 hour. The  
243 expected fragment sizes (268bp) were compared with 100bp DNA ladder under UV light.  
244 Positive controls (previously sequenced WT-VZV positive samples), and negative control  
245 (sterile MilliQ water) were used in each step of the procedure.  
246 In order to differentiate the wild-type varicella-zoster (WT-VZV) from the vaccine strain  
247 (Oka strain), restriction reactions were performed according Loparev et al. [26], with slight  
248 modifications. Briefly, 5µl of the PCR product (amplified using the primer pair PQLV6U-  
249 PQVL1L) were incubated with 8U of the SmaI restriction enzyme (Pharmacia Biotech) at  
250 30C° for 90 minutes, followed by 20 minutes at 65°C. Endonuclease-cleaved DNA  
251 products were separated by agarose (0.5µg/ml of ethidium bromide in TBE buffer) gel  
252 electrophoresis, and compared to 50 and 100bp DNA ladders (Gibco, BRL, Gaithersburg,  
253 Md.). The vaccine strain was predicted to produce four distinct fragments (112-, 79-, 41-,  
254 and 36bp) and the WT-VZV three distinct fragments (153-, 79-, and 36-bp).

#### 255 *Real time PCR detection assay*

256 Real Time PCR (quantitative PCR, qPCR) by VZV were processed using a set of  
257 primers described by Watzinger et al. [27] for amplifying the ORF 38 gene. For each  
258 sample the assay was performed in triplicates (including a no-template control) with  
259 25µL reaction mixtures containing reaction buffer (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA),  
260 0.5U of a Superscript-Taq enzyme mixture, 0.2µM of each primer, 0.1µM of the labeled

261 probe (Sigma-Aldrich, USA), and 5 $\mu$ L of DNA. The thermal cycling was carried out  
262 with an Applied Biosystems 7500 thermal cycle as follows: 50°C for 5 min; 95°C for 10  
263 min; and 40 cycles of 95°C for 15 s and 60°C for 1 min. Standard curves were prepared  
264 by qPCR using serial dilution of known copies number of purified amplification product  
265 for VZV. The copy number of the samples was calculated from the standard curves. Four  
266 positive controls containing known copy numbers of transcribed DNA VZV were run on  
267 each plate as quantification standards. A reaction mixture containing water as the  
268 template was run on each plate as negative control. Data were analyzed with SDS  
269 software (version 2.1 AB).

270

#### 271 *Data analysis*

272 Analysis of vaccine effectiveness considered all clinically-confirmed varicella cases,  
273 regardless of laboratory confirmation by PCR. Categorical variables were compared by  
274 Pearson chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were  
275 compared by Wilcoxon rank-sum test. Matched odds ratios (OR) for being a case of  
276 varicella among immunized and non-immunized children, with their 95% confidence  
277 interval (CI), were calculated according to varicella severity with multiple conditional  
278 logistic regression models adjusted for potential confounding.

279 Candidate explanatory variables were backwardly removed from the models one by one,  
280 beginning with the most weakly associated, based on their confounding effect and their  
281 contribution to the models. Variables whose removal from the model caused substantial  
282 changes in the matched OR (>10%) were retained, as were variables whose removal  
283 incurred in significant LR tests (P-values <0.05). In order to assess whether bias in the  
284 selection of controls might have affected the results, we used the same methodology to

285 calculate the matched OR and 95%CI for being a case of varicella among those that did and  
286 did not receive MMR vaccination, irrespective of the number of doses received.  
287 Breakthrough and non breakthrough cases were compared according to clinical and socio-  
288 demographic characteristics using a chi-square test and t-test when appropriate. Vaccine  
289 effectiveness was estimated as the percent reduction in the varicella disease odds  $(1-OR) \times$   
290 100 for any disease severity, for mild ( $<50$  lesions), and for moderate/severe cases ( $\geq 50$   
291 lesions). All p-values are two-sided, with significance levels of 0.05.

292

### 293 *Ethical Approval*

294 This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of  
295 Goiás, Goiania (#162.53, #751.383 and #979.713), and by the Secretary of Health of São  
296 Paulo municipality (#800.776).

297

### 298 **Results**

#### 299 Descriptive analysis

300 No study participant was excluded due to vaccine contraindications. Upon excluding two  
301 children due to absence of immunization data 174 cases and 343 controls were enrolled  
302 during the study period. All cases had 2 controls, except for 7 cases that had only one  
303 control. Mild ( $<100$  lesions), moderate (100-499 lesions) and severe ( $\geq 500$  lesions) illness,  
304 was found in 58.6%, 33.9% and 7.5% of the cases, respectively. Characteristics of cases  
305 and controls are presented in Table 1. Demographic characteristics were similar among  
306 cases and controls, with two exceptions: cases were older than controls, and 62.4% of cases  
307 attended day-care centers as compared to 12.5% of controls. Chronic pulmonary conditions  
308 was more frequent among cases. No children enrolled in the study had cancer, HIV/AIDS



309 or any other immunosuppressive disorder, kidney or liver diseases or hyposplenism.-Heart  
310 diseases, diabetes mellitus, chronic hematologic disease, use of corticosteroids and sickle  
311 cell anemia were rarely observed among children enrolled in the study, with no significant  
312 difference in between cases and controls. The percentage of cases that had received  
313 varicella vaccination was significantly lower for cases (42 of 174, 24.1%) as compared to  
314 controls (212 of 343, 61.8%). Frequency of MMR vaccine receipt was similar for cases and  
315 controls.

316

#### 317 Laboratory Results

318 All 174 cases had samples collected from the varicella lesions, but for 3 of them the  
319 samples were insufficient. Out of these 3 cases with no PCR results, 2 had prior history of  
320 contact with varicella cases. Out of the 171 cases with qPCR and PCR results, 137 (80.1%)  
321 were positive and 34 (19.9%) were negative. Out of 34 cases with negative PCR results, 19  
322 had history of contact with varicella cases. All 137 cases with positive PCR results were  
323 wild-type strains. Vesicles were the type of lesion that had the highest rate of positive  
324 results (83 of 96, 86.5%), followed by crusts (50 of 67, 74.6%) and then by macules (4 of 8,  
325 50%).

326

#### 327 Varicella vaccination

328 Table 2 compares the 42 cases and 212 controls that had been vaccinated, as regards their  
329 vaccination characteristics. Cases had received the vaccine at an older age than controls.  
330 Time since vaccination was longer for cases than controls. For 24 of the 212 controls and  
331 for 3 of the 42 cases, the interval between vaccination date and study interview (for  
332 controls) and vaccination date and onset of disease (for cases) was less than 28 days, so that

333 even though they had been vaccinated, they were considered non-immunized for the  
334 purposes of this analysis. Therefore, among 174 varicella cases, thirty-eight (21.8%) were  
335 breakthrough varicella cases since they presented varicela after 42 days of the vaccination  
336 date. There were no demographic differences between breakthrough and non-breakthrough  
337 varicella cases (Table 3). Breakthrough and non-breakthrough cases were statistically  
338 different only in terms of number of varicella lesions. All children presenting  $\geq 500$  lesions  
339 were non-breakthrough cases.

340

#### 341 Vaccine effectiveness

342 Considering cases of any severity, vaccine effectiveness was 83% (95%CI 69-91%), as  
343 shown in Table 4. Vaccine effectiveness was lower and not statistically significant when  
344 considering only mild cases and their matched controls. On the other hand, vaccine  
345 effectiveness was higher and statistically significant when considering only  
346 moderate/severe cases and their matched controls. Adjusted and unadjusted estimates for  
347 vaccine effectiveness were similar for the models that found statistically significant vaccine  
348 effectiveness results.

349 The other explanatory variable found to be independently associated with the outcome in  
350 the adjusted model was child day-care attendance. When considering cases of any severity,  
351 its OR was 17.6 (95%CI 8.8-34.9, p-value  $< 0.001$ ). As expected, MMR vaccination had no  
352 effect in preventing the occurrence of varicella cases of any severity (VE = 36%; 95%CI -  
353 158; 78, p-value 0.642).

354

#### 355 Discussion

356



357 In this case-control study, effectiveness of single dose of varicella vaccine administered  
358 15 months of age and measured in children aged up to 32 months was 83% (95%CI 69-  
359 91%) against all grades of disease severity and 91% (95%CI 79-96%) against moderate and  
360 severe disease. These results are comparable to those of a recent meta-analysis in which  
361 children in 42 studies within the first decade after vaccination were included [12]. In this  
362 meta-analysis, the pooled vaccine effectiveness (VE) was 81% against all cases, which is  
363 consistent with our result, and it was 98% against moderate and severe cases, which is  
364 somewhat higher than our result.

365 This is the first study to assess the effectiveness of varicella vaccine in Brazil. Only nine  
366 (35%) Latin America countries had introduced universal vaccination against varicella by  
367 2015. The impact of varicella vaccination has been assessed in the first two countries in the  
368 region to introduce varicella vaccine into their NIPs. In Uruguay, where more than 90%  
369 coverage has been rapidly achieved with one dose and maintained since the start of the  
370 immunization program in 1999, a study performed with data up to 2005 showed 81%  
371 reductions in varicella hospitalizations, and 86% reductions in outpatient visits in the age-  
372 groups eligible for vaccination, compared to the pre-vaccination period (1997-99) [17]. In  
373 Costa Rica, the vaccination program started in 2007 and coverage has increased from 76%  
374 in 2008 to 95% in 2015. A study performed in 2005 with national databases showed 79.1%  
375 reduction in notification, and 87% reduction in hospitalization for children under 5 years of  
376 age [16].

377 As in Uruguay, in Brazil the uptake of a new children's vaccination program is commonly  
378 high from the start [28], even though in one of the cities of the study it remained less than  
379 70% in the first year after vaccination start. At a population level, if the country is able to  
380 keep a high coverage, we expect that the beneficial effect of the vaccine will rise as new



381 cohorts of children are vaccinated and herd protection expands, as documented in other  
382 studies [17,29-31].

383 But the 21.8% of breakthrough cases in our study may be an indication that sporadic cases  
384 and outbreaks of varicella among vaccinated individuals will continue to happen in Brazil  
385 as they did in other countries, despite the milder characteristics of the breakthrough cases as  
386 compared to non-breakthrough ones [6,23,32]. The breakthrough cases in our study can be  
387 attributed to primary vaccine failure, as data collection took place in the first two years after  
388 vaccine introduction, and cases had on average been vaccinated only 9 months before [33].  
389 Waning of vaccine-induced immunity may also increase varicella susceptibility many years  
390 after vaccination, even though there is conflicting evidence on this topic [4,34].

391 Discussions about the need of a second varicella dose have already started in the Brazil. In  
392 other countries, second dose introduction has been justified by the need for an even higher  
393 degree of protection to prevent outbreaks in settings with high contact rates and to reduce  
394 severe breakthrough disease [10,34,35]. We believe that it would be important to take this  
395 decision only after analyzing the available surveillance data, even though there are certainly  
396 quality issues in such data [3,4,36]. The analysis could indicate whether the varicella  
397 outbreaks occurring after 2013 have really taken place among highly vaccinated individuals  
398 and whether severe cases and deaths are really happening among them.

399 This case-control study has strengths and limitations. While we cannot be certain that all  
400 cases in our study age group have been identified by the active surveillance that was put in  
401 place in the study areas, PCR positivity was over 80%, which suggests that the clinical  
402 diagnosis by the physicians had high specificity, minimizing misclassifications for both  
403 cases and controls. Even though our neighbourhood-matched controls probably had a lower  
404 risk of infection/disease given that they had smaller day-care attendance and chronic

405 respiratory disease rates, indicating that they were not fully representative of the population  
406 from which cases arose, these variables were controlled for in our multiple conditional  
407 regression analysis. The fact that we did not find any significant association of MMR  
408 vaccine on varicella cases, as expected, is also an indication that selection bias was likely  
409 not an important issue [37]. Neighbourhood matching has likely helped us to control for  
410 some confounding and to improve the precision of our estimates [18]. We also believe that  
411 we have avoided information bias on vaccination exposure by intervieweing parents and  
412 guardians in their homes, which allowed us easy access to vaccination cards. Another issue  
413 is that the diagnosis of the number of lesions was performed in only one evaluation, at the  
414 time of the interview (we did not follow the patient). Thus, it is not possible to be sure if the  
415 number of lesions increased or not in the subsequent days of the interview, which could  
416 lead to bias in the number of lesions in varicella breakthrough. Finally, the study areas were  
417 limited to the city of Goiânia and some regions of the city of São Paulo, so that  
418 representativeness of the country as a whole is not guaranteed.

419 In conclusion, this study showed that the effectiveness of the one-dose varicella vaccine  
420 schedule introduced into the Brazilian NIP is comparable to that found in other countries,  
421 where breakthrough cases have also been found to occur. Analysis of surveillance data may  
422 help to indicate whether a second vaccine dose also needs to be introduced in the country.

423

424

425 **Conflict of interests**

426 ALA has received research grant from GSK and also grants from Pfizer and GSK for  
427 participation at meetings. RM has received grants from GSK for participation at meetings.  
428 All other authors declare having no conflicts of interest.

429

#### 430 **Acknowledgements**

431 Funding provided by the Brazilian Ministry of Health, Secretary of Health Surveillance,  
432 National Immunization Program (grant# 01/2012). ALA (# 313286/2014–0), and CMT (#  
433 312532/2014–8) receive scientific productivity scholarships from the Brazilian National  
434 Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

435

#### 436 **References**

437

- 438 [1] Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before  
439 vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis.* 2000;182:383-90.  
440 <http://dx.doi.org/10.1086/315714>
- 441 [2] Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales  
442 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ.* 2001;323:1091-3
- 443 [3] Black S, Ray P, Shinefield H, Saddier P, Nikas A. Lack of association between age  
444 at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern  
445 California Kaiser Permanente Medical Care Program. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl  
446 2:S139-42. <http://dx.doi.org/10.1086/522124>
- 447 [4] Tafuri S, Guerra R, Cappelli MG, Martinelli D, Prato R, Germinario C.  
448 Determinants of varicella breakthrough: results of a 2012 case control study. *Hum  
449 Vaccin Immunother.* 2014;10:667-70

- 450 [5] Vazquez M. Varicella zoster virus infections in children after the introduction of  
451 live attenuated varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:80-4
- 452 [6] Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children  
453 immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics.* 1993;91:17-22
- 454 [7] Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico de introdução da vacina Tetra Viral -  
455 Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Ministério da Saúde; 2013. Available  
456 from:  
457 <[http://www.sopape.com.br/data/conteudo/arquivos/informe\\_tecnico\\_introducao\\_v  
459 \[8\] Deseda C, Avila-Aguero ML, Beltrán S. Varicella task force. Sociedad  
460 Latinoamericana de infectología pediátrica; 2016. Available from:  
461 <<http://www.slipe.org/pdf/VaricellaPositionPaperJunio2016.pdf>> \[last accessed:  
462 Apr 18 2017\].](http://www.sopape.com.br/data/conteudo/arquivos/informe_tecnico_introducao_v<br/>458 acina_tetraviral.pdf)
- 463 [9] World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring  
464 system. global summary. World Health Organization; 2016 Available from:  
465 <[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/schedules](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules)> [last  
466 accessed: Apr 18 2017].
- 467 [10] Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF, Advisory Committee on  
468 Immunization Practices CfDC, et al. Prevention of varicella: recommendations of  
469 the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm*  
470 *Rep.* 2007;56:1-40
- 471 [11] Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 1 ed. Brasília:  
472 Ministério da Saúde; 2014.

- 473 [12] Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella  
 474 Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:e20153741.  
 475 <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3741>
- 476 [13] Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, et al. Impact of  
 477 vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics*. 2014;134:24-  
 478 30. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-4251>
- 479 [14] Wayne A, Jacobs P, Tan B. The impact of the universal infant varicella immunization  
 480 strategy on Canadian varicella-related hospitalization rates. *Vaccine*. 2013;31:4744-  
 481 8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.022>
- 482 [15] Garcia Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martinez-Baz I, Martinez-Artola V, Irisarri  
 483 F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in  
 484 Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18:20552
- 485 [16] Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Camacho-Badilla K, Soriano-Fallas A,  
 486 Arroba-Tijerino R, Morice-Trejos A. Varicella prevention in Costa Rica: impact of  
 487 a one-dose schedule universal vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:229-34.  
 488 <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1247700>
- 489 [17] Quian J, Ruttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, et al. Impact  
 490 of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis  
 491 Child*. 2008;93:845-50. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.126243>
- 492 [18] Niccolai LM, Ogden LG, Muehlenbein CE, Dziura JD, Vazquez M, Shapiro ED.  
 493 Methodological issues in design and analysis of a matched case-control study of a  
 494 vaccine's effectiveness. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:1127-31.  
 495 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.02.009>





496 [19] Brasil. Ministério da Saúde. Informações estatísticas. Coberturas. DATASUS; 2017.  
497 Available from: <[http://pni.datasus.gov.br/inf\\_estatistica\\_cobertura.asp](http://pni.datasus.gov.br/inf_estatistica_cobertura.asp)> [last  
498 accessed: Apr 20 2017].

499 [20] Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED.  
500 The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med.*  
501 2001;344:955-60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103293441302>

502 [21] Lopez A, Schmid S, Bialek S. Varicella In: Centers for Disease Control and  
503 Prevention, editor. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases.* 5  
504 ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2012. p. 1-16.

505 [22] [22] Clements DA. Modified varicella-like syndrome. *Infect Dis Clin North Am.*  
506 1996;10:617-29

507 [23] White CJ, Kuter BJ, Ngai A, Hildebrand CS, Isganitis KL, Patterson CM, et al.  
508 Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection  
509 with antibody response. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:19-23

510 [24] Arvin AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. *J*  
511 *Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S58-60. <http://dx.doi.org/10.1086/522123>

512 [25] Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine.  
513 *Evaluating Biological Mechanisms of Adverse Events.* In: Stratton K, Ford A,  
514 Rusch E, Clayton EW, editors. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and*  
515 *Causality.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011

516 [26] Loparev VN, Argaw T, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Improved  
517 identification and differentiation of varicella-zoster virus (VZV) wild-type strains  
518 and an attenuated varicella vaccine strain using a VZV open reading frame 62-based  
519 PCR. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3156-60



- 520 [27] Watzinger F, Suda M, Preuner S, Baumgartinger R, Ebner K, Baskova L, et al.  
521 Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic  
522 human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol.*  
523 2004;42:5189-98. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.11.5189-5198.2004>
- 524 [28] Queiroz LL, Monteiro SG, Mochel EG, Veras MA, Sousa FG, Bezerra ML, et al.  
525 [Coverage of the basic immunization schedule in the first year of life in State  
526 capitals in Northeast Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2013;29:294-302
- 527 [29] Giammanco G, Ciriminna S, Barberi I, Titone L, Lo Giudice M, Biasio LR.  
528 Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of  
529 the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill.*  
530 2009;14
- 531 [30] Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after  
532 implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med.*  
533 2005;352:450-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa042271>
- 534 [31] Papaloukas O, Giannouli G, Papaevangelou V. Successes and challenges in  
535 varicella vaccine. *Ther Adv Vaccines.* 2014;2:39-55.  
536 <http://dx.doi.org/10.1177/2051013613515621>
- 537 [32] Vessey SJ, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Waters M, Kutzler DP, et al.  
538 Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of  
539 protection, and vaccine efficacy. *J Pediatr.* 2001;139:297-304.  
540 <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.116051>
- 541 [33] Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg  
542 SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA.* 2004;291:851-5.  
543 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.7.851>

- 544 [34] SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines. Systematic review  
545 of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella  
546 vaccines. World Health Organization; 2014. Available from:  
547 <[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4\\_Systematic\\_review](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4_Systematic_review_on_effectiveness_and_duration_of_protection_of_varicella_vaccines.pdf)  
548 [\\_on\\_effectiveness\\_and\\_duration\\_of\\_protection\\_of\\_varicella\\_vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4_Systematic_review_on_effectiveness_and_duration_of_protection_of_varicella_vaccines.pdf)> [last  
549 accessed: Apr 18 2017].
- 550 [35] Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US  
551 vaccination program: a review. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S82-9.  
552 <http://dx.doi.org/10.1086/522145>
- 553 [36] Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, Gibbons L, Ruvinsky S. Incidence  
554 and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the  
555 Caribbean--a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.*  
556 2012;31:1263-8. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31826ff3a5>
- 557 [37] Khagayi S, Tate JE, Onkoba R, Parashar U, Odhiambo F, Burton D, et al. A sham  
558 case-control study of effectiveness of DTP-Hib-hepatitis B vaccine against rotavirus  
559 acute gastroenteritis in Kenya. *BMC Infect Dis.* 2014;14:77.  
560 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-77>

561  
562  
563  
564  
565  
566  
567



568 **Tables**

569

570 Table 1. Demographic and clinical characteristics and vaccination status of varicella cases  
571 and controls. Brazil, 2013-2015.

572

573 Table 2. Characteristics of varicella vaccination among cases and controls, only for children  
574 that had been vaccinated. Brazil, 2013-2015.

575

576 Table 3. Characteristics of breakthrough and non-breakthrough varicella cases. Brazil,  
577 2013-2015.

578

579 Table 4. Varicella vaccine effectiveness, according to disease severity. Brazil, 2013-2015.

Table 1. Demographic and clinical characteristics and vaccination status of varicella cases and controls. Brazil, 2013-2015.

Characteristics	Cases N=174*	Controls N=343*	p-value
Age in months	28 (20-32)	22 (18-28)	<0.001
Weight at birth in grams	3140 (2830-3500)	3180 (2870-3490)	0.583
Gestational age in weeks	39 (38-40)	39 (38-40)	0.660
Age of mother in years	27 (23-31)	27 (23-33)	0.913
Number of children under 5 years of age living at same home	1 (1-2)	1 (1-2)	0.848
Number of people (children or adults) sleeping at same room	2 (1-3)	2 (1-3)	0.903
Prematurity, <37 weeks gestational age	17 (9.8)	34 (9.9)	0.959
Race/skin color			0.672
White	71 (40.8)	151 (44.0)	
Brown	10 (5.7)	15 (4.4)	
Black	93 (53.4)	177 (51.6)	
Education of mother			0.291
Illiterate	0 (0.0)	2 (0.7)	
Middle-school	71 (40.8)	140 (40.8)	
High-school	91 (52.3)	161 (48.1)	
College	12 (6.9)	36 (10.5)	
Family Health Program enrollment	120 (69.0)	238 (69.4)	0.922
Day-care attendance	109 (62.4)	43 (12.5)	<0.001
Respiratory disease or asthma	19 (10.9)	10 (2.9)	<0.001
Use of corticosteroids	8 (4.6)	9 (2.6)	0.229



---

Varicella vaccination	42 (24.1)	212 (61.8)	<0.001
MMR** vaccination	166 (95.4)	327 (95.3)	0.973

---

\* All continuous variables summarized by their median and inter-quartile range. All categorical variables presented as numbers and percentages.

\*\* MMR: measles, mumps and rubella vaccine

Table 2. Characteristics of varicella vaccination among cases and controls, only for children that had been vaccinated. Brazil, 2013-2015.

Vaccination characteristics*	Cases n=42	Controls n=212	p-value
Age at varicella vaccination in months**	25 (21-31)	22 (18-26)	0.005
Interval between varicella vaccination and study interview in months**	9.3 (5.4-13.3)	6.0 (2.6-10.2)	0.006
Varicella vaccine on schedule ***	30 (71.4)	165 (78.2)	0.350
Type of varicella vaccine ****			0.529
Mono Glaxo/Varilix	0 (0)	9 (4.2)	
Mono Merck/Varilix	0 (0)	2 (0.9)	
Mono Biogenetech/Green Cross	1 (2.4)	0 (0)	
Tetraviral Glaxo	40 (95.2)	200 (94.3)	

\* All continuous variables summarized by their median and inter-quartile range. All categorical variables presented as numbers and percentages.

\*\* Missing data for one child: 1 case.

\*\*\* Missing data for one child: 1 control.

\*\*\*\* Missing data for two children: 1 case and 1 control.

Table 3. Characteristics of breakthrough and non-breakthrough varicella cases. Brazil, 2015.

Characteristics*	Breakthrough varicella		p-value
	yes n=38	no n=136	
Age in months	25 (22-31)	29 (19-32)	0.640
Number of children under 5 years of age living at same home	1 (1-2)	1 (1-2)	0.910
Number of people (children or adults) living at same home	4 (3-4)	4 (3-5)	0.940
Weight at birth in grams	3265 (2950-3500)	3120 (2823-3475)	0.495
Gestational age in weeks	39 (38-40)	39 (38-40)	0.971
Age of mother in years	27 (25-31)	27 (23-32)	0.611
Interval between onset of rash and study interview in days	6 (4-8)	6 (3-8)	0.641
Prematurity, <37 weeks gestational age	4 (10.5)	13 (9.6)	0.860
Female sex	18 (47.4)	63 (46.3)	0.909
Race/skin color			0.977
White	16 (42.1)	55 (40.4)	
Brown	20 (52.6)	73 (53.7)	
Black	2 (5.3)	8 (5.9)	
Education of mother			0.333
Middle-school	12 (31.6)	59 (43.4)	
High-school	22 (57.9)	69 (50.7)	
College	4 (10.5)	8 (5.9)	



Child registered in Family Health Program	29 (76.3)	91 (66.9)	0.259
Child day-care attendance	31 (81.6)	92 (67.6)	0.084
Pulmonary disease or asthma	5 (13.2)	14 (10.3)	0.624
Use of corticosteroids**	3 (7.9)	5 (3.7)	0.307
Previous history of varicella	0 (0.0)	3 (2.2)	0.222
Exposure to varicella or zoster in prior 3 weeks***	28 (75.7)	99 (73.3)	0.773
Estimated number of varicella lesions			<0.001
<50	24 (63.2)	26 (19.1)	
50-99	6 (15.8)	46 (33.8)	
100-249	6 (15.8)	29 (21.3)	
250-499	2 (5.3)	22 (16.2)	
≥500	0 (0.0)	13 (9.6)	
Fever two days prior to rash***	13 (35.1)	59 (43.7)	0.346
Abdominal pain two days prior to rash****	5 (13.2)	28 (20.9)	0.269
Anorexia two days prior to rash	12 (31.6)	53 (39.0)	0.401
Malaise two days prior to rash	18 (47.4)	81 (59.6)	0.181

\* All continuous variables summarized by their median and inter-quartile range. All categorical variables presented as numbers and percentages.

\*\* Missing data: 1 breakthrough case

\*\*\* Missing data: 1 breakthrough case and 1 non-breakthrough case.

\*\*\*\* Missing data: 2 non-breakthrough cases.

Table 4. Varicella vaccine effectiveness, according to disease severity. Brazil, 2013-2015.

Disease severity	Unadjusted		Adjusted		P-value
	OR (95% CI)	% VE (95% CI)	OR (95% CI)	% VE (95% CI)	
Any severity of disease (1)	0.22 (0.14-0.35)	78 (65-86)	0.17 (0.09-0.31)	83 (69-91)	<0.001
Mild cases, < 50 lesions (2)	0.74 (0.35-1.59)	26 (-59-65)	0.57 (0.21-1.59)	43 (-59-79)	0.283
Moderate/severe cases, ≥50 lesions (3)	0.12 (0.06-0.22)	88 (78-94)	0.09 (0.04-0.21)	91 (79-96)	<0.001

Number of observations in each model: (1) unadjusted=517, adjusted=517; (2) unadjusted=148, adjusted=148;

(3) unadjusted=369, adjusted= 369. Adjusted for confounders: day-care attendance and pulmonary diseases.