RPDI
Setembro > Dezembro 2013 / Vol. 9 > N.º 3

Exposição ao vírus varicela-zoster na gravidez: uma revisão da literatura

Varicella-Zoster Virus exposure in pregnancy: a review of the literature

/ C. Lourenço[1] / M. Pinheiro[2] / S. Neto [3]

[1] Interna Complementar de Ginecologia-Obstetrícia do Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
[2] Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar do Baixo Vouga
[3] Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar do Baixo Vouga

Correspondência:
Cátia Sofia Ferreira Pinto Lourenço
Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (Unidade II)

Rua Francisco Sá Carneiro, 4400-129 Vila Nova de Gaia

e-mail: shiomara@sapo.pt

Artigo recebido em
2013-06-03

Artigo aceite para publicação em
2013-09-20

/ Resumo

A infecção primária pelo Vírus Varicela-Zoster (VVZ) na gravidez comporta um risco materno-fetal não negligenciável. A varicela durante a gravidez pode estar associada à síndrome da varicela congénita ou à varicela neonatal. Até 6% dos adultos portugueses não são imunes e o contacto com o VVZ é comum durante a gravidez, sobretudo em grávidas com filhos pequenos. Estas grávidas, se não imunes ao VVZ, podem beneficiar da administração da imunoglobulina hiperimune específica do VVZ. Se apesar destas medidas ocorre doença, a terapêutica com aciclovir/valaciclovir pode ser útil.

Palavras-chave: varicela; vírus varicela-zoster; zona, gravidez.

/ Abstract

Primary infection by the Varicella-Zoster Virus (VZV) in pregnancy carries a nonnegligible fetal-maternal risk. Chickenpox during pregnancy may be associated with congenital varicella syndrome and chickenpox in the newborn. Up to 6% of Portuguese adults are not immune and the contact with VZV is common during pregnancy, especially for pregnant women with young children. These women, if not immune to VZV, may benefit from varicella-zoster immunoglobulin administration. If disease occurs, then treatment with acyclovir/valacyclovir may be helpful.

Key-words: *Chickenpox; Varicella zoster; Herpes zoster; pregnancy*

/ Introdução

O Vírus Varicela-Zoster (VVZ) é um dos oito herpes vírus capazes de causar infecção no humano.[1]

A infecção por VVZ na criança é geralmente ligeira, enquanto a infecção no adulto pode causar morbilidade e mortalidade significativas. A infecção por VVZ pode causar duas formas distintas de doença: a varicela e a zona. A varicela constitui a forma de apresentação da infecção primária por VVZ, enquanto a zona resulta da reactivação da infecção latente por VVZ nos gânglios das raízes nervosas dorsais e apresenta-se como um exantema vesicular doloroso ou pruriginoso habitualmente restrito a um dermátomo.[1]

Pretende-se com este trabalho fazer uma revisão da literatura acerca da epidemiologia, apresentação clínica, implicações materno-fetais, diagnóstico, tratamento e profilaxia pós-exposição da varicela.

/Epidemiologia

A varicela tem uma incidência estimada de 1-5 casos por 10.000 grávidas. Esta baixa incidência parece estar relacionada com a presença de imunidade na maioria dos adultos (> 95%).[1] No 2.º Inquérito Serológico Nacional realizado em Portugal, 94-98% dos indivíduos entre os 15 e os 44 anos de idade são imunes.[2] As taxas de imunidade para o VVZ entre pessoas que vivem em áreas tropicais são menores, cerca de 50%.[1,3]

A varicela é uma doença com elevada contagiosidade, com taxas de infecção secundária em doentes susceptíveis que podem atingir os 90%.[1]

É habitualmente transmitida por aerossóis (secreções infectadas alojadas na nasofaringe). Outros mecanismos de transmissão incluem o contacto directo com o fluido das vesículas e, raramente, a transmissão aérea.[1,4,5,6]

O seu período de incubação é de 10 a 21 dias; o período de contagiosidade inicia-se 48 horas antes do aparecimento do exantema e prolonga-se até ao aparecimento de crosta em todas as vesículas.[1,2,3,4,5,6,7]

Embora a incidência de varicela não seja maior nas grávidas quando comparado com a restante população, a gravidade da doença parece estar aumentada no primeiro grupo.[1]

A infecção primária pelo VVZ durante a gravidez tem, portanto, importantes implicações para a saúde materna e fetal: embora menos de 2% dos casos de varicela ocorram em adultos com mais de 20 anos, quase 25% das mortes atribuíveis à infecção ocorre neste grupo etário; o aparecimento de varicela até às 20 semanas coloca o feto em risco de desenvolvimento de síndrome da varicela congénita; a infecção "in útero" está associada ao desenvolvimento subsequente de herpes zoster na infância; o aparecimento de varicela imediatamente antes ou após o parto coloca o recém-nascido em risco de varicela neonatal, que se pode apresentar com um exantema ligeiro ou infecção disseminada.[1]

/ Varicela na gravidez e morbilidade materno-fetal

Infecção materna

A infecção primária é caracterizada por um pródromo de febre, mal-estar e mialgias que surge cerca de 1-4 dias antes do exantema e por um exantema pruriginoso que começa habitualmente na face e couro cabeludo e se dissemina rapidamente para o tronco, abdómen e membros, podendo atingir as mucosas orofaríngea e genital. Este exantema é inicialmente macular, progredindo para pápulas, vesículas e, eventualmente, pústulas,

num curto intervalo de tempo, pelo que, numa primeira avaliação, poderão já observar-se simultaneamente estas diferentes fases de evolução.[8] A formação de novas vesículas habitualmente pára em 4 dias e a fase de crostas surge ao 5.º- 6.º dia. As crostas habitualmente caem em 1-2 semanas.[1]

Como já referido, a taxa de mortalidade associada à varicela aumenta com a idade, sendo na idade adulta cerca de 15 vezes superior à observada na infância. O *Centers for Disease Control* (CDC) aponta para taxas de mortalidade de 2,7/100.000 pessoas entre os 15-19 anos e de 25,2/100.000 pessoas entre os 30-39 anos.[1,7,9]

As complicações da varicela são mais frequentes no adulto e as taxas de mortalidade são superiores na grávida que em adultas não grávidas. A varicela no adulto pode assim ter um atingimento multissistémico, com aparecimento de pneumonia, meningite, encefalite, ataxia cerebelar, glomerulonefrite, miocardite e insuficiência suprarrenal, sendo a infecção bacteriana secundária frequente.[1]

A pneumonia da varicela é a manifestação mais frequente da varicela complicada na grávida, ocorrendo entre 5-20% das infecções. A incidência global é baixa, cerca de 0.7-3.4/1000 gravidezes. Os principais sinais e sintomas são a tosse, a dispneia, a febre e a taquipneia. A pneumonia geralmente desenvolve-se dentro de uma semana após o aparecimento do exantema. O curso clínico é imprevisível e pode progredir rapidamente para hipóxia e insuficiência respiratória. As grávidas com maior risco de desenvolver pneumonia vírica são as fumadoras, com doença pulmonar obstrutiva crónica, imunodeprimidas (incluindo a toma de corticóides sistémicos), com exantema extenso e/ou hemorrágico e/ou com aparecimento da doença no 3.º trimestre. O maior factor preditivo de mortalidade materna foi o início da doença no 3.º trimestre, sem haver registo de mortes em grávidas no 2.º trimestre. A taxa de mortalidade descrita desta complicação é de 3-14% com a instituição de terapêutica antivírica, podendo atingir os 45% se esta não for instituída.[1,2,3,4,5,6,7]

Infecção fetal

A primo-infecção pelo VVZ na gravidez acarreta um risco fetal não desprezível.[7,10] A varicela na gravidez pode associar-se à síndrome da varicela congénita e à varicela neonatal. A zona não parece constituir risco significativo para o feto.[7,9,11] O mecanismo preciso da infecção por VVZ "in útero" é desconhecido, mas é aceite que a virémia materna leva a infecção placentar com infecção fetal subsequente.[1]

A síndrome da varicela congénita não surge no momento da infecção fetal inicial, parecendo resultar de uma reactivação posterior do vírus *in utero*, ocorrendo numa minoria dos fetos infectados.[4,7]

A incidência deste síndrome varia de acordo com a idade gestacional em que ocorre a primo-infecção. Assim, se esta ocorre antes das 13 semanas a incidência estimada é inferior a 0,4%. Se a primo-infecção ocorre entre as 13 e as 20 semanas a sua incidência é estimada em cerca de 2%.[1,6] A maioria dos estudos não reporta casos de síndrome da varicela congénita quando a primo-infecção ocorre depois das 20 semanas. Há, no entanto, um estudo que relatou 9 casos de síndrome da varicela congénita com primo-infecção entre as 20 e as 28 semanas e em 8 dos 9 casos foram descritos efeitos adversos graves no sistema nervoso central.[3] Não há nenhum caso descrito de síndrome da varicela congénita depois das 28 semanas. Assim, se a grávida desenvolve varicela ou mostra seroconversão nas primeiras 28 semanas, ela tem um pequeno risco de síndrome de varicela congénita e necessita de ser informada dessas implicações.[7]

A síndrome da varicela congénita é caracterizada por um ou mais dos seguintes sinais: cicatrizes cutâneas com distribuição segundo dermátomos, defeitos oculares (microftalmia, atrofia do nervo óptico, coriorretinite, catarata congénita), alterações dos membros (hipoplasia, atrofia e parésia), alterações neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, hidrocefalia, síndrome de Horner, atraso mental), alterações gastro-intestinais (refluxo gastro-esofágico, intestino estenótico ou atrésico) e restrição de crescimento fetal.[4,7,12] Está associada a uma taxa de mortalidade de 30% nos primeiros meses de vida e a um risco de 15% de desenvolvimento de zona nos primeiros 4 anos de vida.[1,5,13]

Infecção neonatal

Durante o período perinatal pode haver infecção do recém-nascido através dos seguintes mecanismos: virémia transplacentar, infecção ascendente ou gotículas respiratórias/contacto directo com lesões infecciosas depois do nascimento. Espera-se que o recém-nascido desenvolva varicela se surge infecção materna nas últimas três semanas de gravidez. Considera-se que a varicela neonatal até aos 12 dias de vida tem uma transmissão intra-uterina; a varicela neonatal que surge depois dos 12 dias de vida é provavelmente resultado de infecção por VVZ no período pós-parto.[5]

A gravidade da varicela neonatal está relacionada com a altura do aparecimento da infecção materna em relação com o parto, na medida em que os anticorpos que atravessam a placenta reduzem a gravidade dos sintomas no recém-nascido. Os fetos expostos ao VVZ entre 20 a 6 dias antes do parto podem desenvolver varicela neonatal, no entanto, com um curso benigno. Estes recém-nascidos têm anticorpos maternos e, por isso, um menor risco de complicações. Espera-se uma forma de varicela neonatal generalizada com um curso grave se a infecção materna surge entre 5 dias antes a 2 dias após o parto, na medida em que estes recém-nascidos não têm anticorpos protectores maternos. Adicionalmente, a resposta imune celular do recém-nascido é provavelmente ineficiente e insuficiente para atrasar a disseminação hematogénea

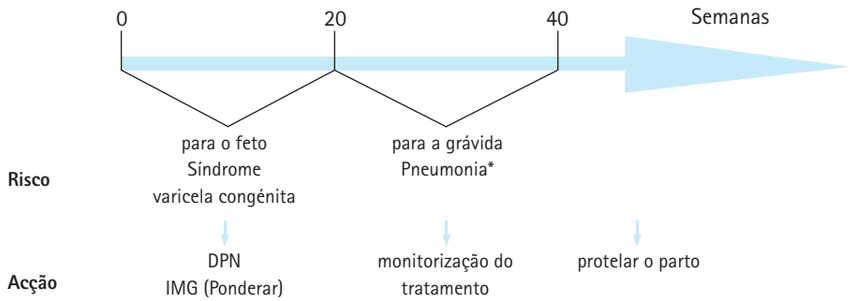
do VVZ depois da passagem transplacentar. Nestes casos está descrita uma taxa de mortalidade de 20-30% decorrente de uma forma de doença disseminada e fulminante.[1,2,5,13]

Se o recém-nascido tem idade gestacional inferior a 28 semanas ou peso inferior a 1000 g, deve-se administrar imunoglobulina hiperimune específica para o vírus da varicela (VZIG), independentemente da história de varicela materna, se tiver havido contacto com um doente, porque estes recém-nascidos não têm anticorpos maternos (devido ao reduzido tempo de gravidez) e estão em risco de desenvolver de varicela grave durante as primeiras 6 semanas após o nascimento.[2,3,4,5,6,7]

Assim, se surgir varicela materna no período crítico acima descrito deve-se adiar o parto electivo por pelo menos 7 dias e, se surgirem sintomas sugestivos de início de trabalho de parto, poderá estar indicada a tocólise. Apesar destas medidas, estará indicada a administração de VZIG ao RN se ocorrer o parto.[1,2,3,4,5,6,7]

Pode-se ver nas figuras 1 e 2 a esquematização das consequências da infecção na gravidez.[5,13]

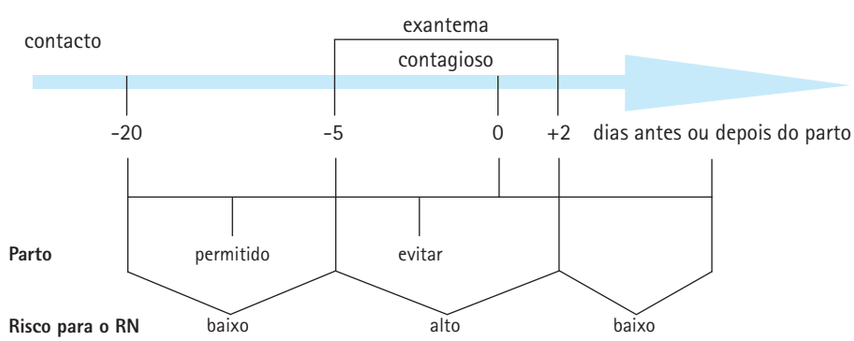
VARICELA E GRAVIDEZ: RISCO DE ACORDO COM O ESTÁDIO DA GRAVIDEZ



* A grávida pode desenvolver pneumonia durante toda a gravidez, mas um risco de doença mais grave existe depois das 20 semanas.
DPN: diagnóstico pré-natal
IMG: interrupção médica de gravidez

Figura 1: Risco associado à infecção por vírus varicela-zoster de acordo com a idade gestacional.

VARICELA E GRAVIDEZ: RISCO DE VARICELA NEONATAL GRAVE



RN: recém-nascido

Figura 2: Risco de varicela neonatal de acordo com a relação entre a altura da primo-infecção e a data do parto.

/ Diagnóstico

O diagnóstico de varicela é clínico. Se há dúvidas acerca do diagnóstico clínico, a infecção pode ser rapidamente confirmada através da detecção de ADN vírico por PCR com colheita de amostra por zaragatoa na base das vesículas.[1]

A realização de amniocentese e a determinação da presença do ADN vírico por PCR no líquido amniótico é um método sensível e constitui o método de escolha para detecção de infecção no feto. O diagnóstico de síndrome da varicela congénita é, entretanto, sustentado por um exame ecográfico detalhado que revelará as alterações mais frequentes (deformidades dos membros, microcefalia, hidrocefalia, hidrâmnios, calcificação dos tecidos moles e restrição de crescimento intrauterino). Esta ecografia morfológica detalhada deve ser realizada pelo menos 5 semanas depois do aparecimento do exantema materno. O diagnóstico pós-natal de síndrome da varicela congénita pressupõe a existência de 3 critérios: a história de varicela materna no 1.º ou 2.º trimestres, a presença de anomalias fetais consistentes com síndrome da varicela congénita e a evidência de infecção intra-uterina por VVZ (qualquer um dos seguintes: detecção de ADN do VVZ no recém-nascido; presença de IgM específicas do VVZ no sangue do cordão; persistência da IgG para além dos 7 meses de idade (altura em que os anticorpos maternos já desapareceram); aparecimento de zona na infância precoce.[1,3,4,5,7]

/ Tratamento

A- Tratamento sintomático:

Deve incluir o tratamento de eventuais sintomas e higiene local, para prevenir infecção secundária das lesões. Pode ser utilizada a hidroxizina por via oral para alívio do prurido, um analgésico/antipirético por via oral e iodopovidona tópica para desinfecção das vesículas.[1]

B- Tratamento antivírico:

O aciclovir, um análogo nucleosídico sintético, inibe a replicação vírica durante a virémia materna, limitando a passagem transplacentar do vírus. É um fármaco que atravessa a placenta e é encontrado nos tecidos fetais, sangue do cordão e líquido amniótico.[1]

Um ensaio clínico randomizado mostrou que a administração de aciclovir por via oral (800 mg 5x/dia 7 dias) nas primeiras 24 horas após o aparecimento do exantema reduz a duração dos sintomas e da febre em adultos imunocompetentes. No entanto, este estudo não teve poder suficiente para mostrar o impacto da administração precoce do aciclovir na incidência das complicações associadas à varicela.[16]

O uso do aciclovir oral na infecção não complicada na grávida não foi estudado. Embora os dados dos estudos em animais e os de grandes bases de registo de gravidez não sugiram teratogenicidade, não foram realizados estudos controlados. No entanto, um registo prospectivo de grávidas expostas ao aciclovir não revelou risco aumentado ou padrão de defeitos congénitos em 596 crianças que foram seguidas. Portanto, os dados sugerem que não há aumento no risco de malformações fetais com o uso de aciclovir na gravidez, embora o risco teórico de teratogénese persista no primeiro trimestre. Está classificado como fármaco da categoria B pela FDA.[7,9]

Deste modo, perante o diagnóstico clínico de varicela materna, deverá ser ponderado junto da grávida, o tratamento com aciclovir (800mg 5x/dia, 7 dias) nas primeiras 24 horas de evolução do exantema, sendo o tratamento mais seguro se a idade gestacional for superior a 20 semanas (embora não haja relatos de dano fetal com o seu uso nas primeiras 20 semanas).[4,6,7,11] O antivírico deverá ser especialmente indicado em grávidas com doença pulmonar crónica e fumadoras, pelo maior risco de pneumonia e possível necessidade de ventilação mecânica se esta ocorrer.[4] O fármaco poderá reduzir a duração da febre e os sintomas na grávida imunocompetente, mas desconhece-se o seu impacto na prevenção de complicações graves da varicela.[1,7] Sabe-se, no entanto, que a taxa de mortalidade entre os casos graves de pneumonia da varicela diminuiu de 20-45% para 3-14% após introdução dos antivíricos no seu tratamento.[6] Em alternativa ao aciclovir, poder-se-á administrar o valaciclovir (1g 3x/dia, 7 dias), sendo este um pró-fármaco do aciclovir com melhor biodisponibilidade por via oral.[1]

/Medidas preventivas

O contacto com o VVZ é frequente durante a gravidez, especialmente para as grávidas com filhos em idade pediátrica.[4,7,11,12] Não são raras as vezes que uma exposição a este vírus leva uma grávida a procurar esclarecimento e orientação nos Serviços de Saúde.

O primeiro passo perante uma grávida que refere exposição à varicela consiste em questioná-la acerca de história passada de varicela ou zona. Se a história anterior é positiva (ou seja, a grávida afirma que já teve o diagnóstico anterior de uma infecção por VVZ), existe um alto valor preditivo positivo de imunidade (cerca de 97-99%). Uma história pregressa de infecção pelo VVZ referida pela grávida permitirá, portanto, tranquilizá-la, uma vez que não existe risco materno-fetal e nenhuma investigação adicional será necessária.[4,7,11,17]

No entanto, uma história negativa ou duvidosa tem um baixo valor preditivo negativo, na medida em que a maioria destas grávidas (80-90%) tem evidência serológica de infecção passada.[4,7]

Pelos motivos atrás referidos e por ser um exame com uma relação custo-benefício favorável, deveria ser realizada uma serologia de VVZ em grávidas que não reportam ou não têm certeza de história de varicela e tiveram uma exposição significativa; o resultado deveria estar disponível em tempo útil para a actuação clínica.[1,7]

Considera-se que o contacto com um indivíduo com infecção por VVZ é significativo se: houve uma permanência próxima no mesmo espaço durante ≥ 15 minutos; houve um contacto face-a-face como beijar, abraçar ou conversar; existiu um contacto com pele com lesões herpéticas (o risco de contágio é particularmente elevado se o exantema afecta a área oftálmica, se é disseminado ou se surge em doente imunodeprimido); se houve permanência e contacto dentro de um quarto de uma enfermaria hospitalar (com duas a quatro camas). [5,6,11]

Se a serologia é positiva (IgG +), a grávida está imune e deve ser tranquilizada. Se é negativa (IgG -), beneficiará de profilaxia com imunoglobulina hiperimune específica da varicela (VZIG).[5,6,8]

A VZIG constitui um recurso caro, obtido a partir de dadores humanos,[11] pelo que deve ser usado apenas após todo o processo de averiguação da imunidade e relevância do contacto.

A única VZIG disponível em Portugal é a Varitect® e esta constitui um fármaco de dispensa hospitalar. Está contemplada, nas suas indicações, a administração a grávidas expostas a varicela e que não sejam imunes. A VZIG é uma solução para uso endovenoso, estando disponível em ampolas de 5 mL (125 IU), 20 mL (500 IU) e 50 mL (1250 IU). Na profilaxia pós-exposição deve ser administrada numa dose de 25 UI/Kg. A imunização passiva com anticorpos específicos do VVZ reduz o risco de infecção por varicela e diminui a gravidade da infecção nas grávidas que seroconvertem.[1,7] Idealmente deve ser administrada nas primeiras 72-96 horas após a exposição, embora haja alguns estudos que demonstrem a sua eficácia se administrada até aos 10 dias após a exposição. A protecção conferida pela VZIG estende-se por 3 semanas, tempo que corresponde à semi-vida da IgG.[1,5,6,7]

A VZIG deve ser administrada a todas as grávidas sem evidência serológica de infecção passada por VVZ. Nos casos em que a serologia não fica disponível em tempo útil, a VZIG deve ser disponibilizada às grávidas, independentemente do resultado.[1,6,7]

Devido à raridade da síndrome da varicela congénita não há dados definitivos de que a imunoprofilaxia previna a embriopatia em grávidas que desenvolvem varicela apesar da profilaxia. Nestas doentes, é biologicamente plausível que possa ter algum efeito na diminuição do risco de

infecção fetal pela diminuição da virémia materna. Apesar da imunização passiva a grávida deverá ser abordada como potencialmente infectante durante os 28 dias pós-contacto, com seguimento do aparecimento de sinais de infecção, uma vez que a VZIG estende o período de incubação por mais uma semana do que o habitual. As que desenvolvem doença, apesar da profilaxia, devem ser tratadas para a infecção por varicela.[1,7]

O principal objectivo da utilização da imunoprofilaxia nas grávidas é, então, diminuir o risco de infecção materna e de morbilidade a ela associada. Secundariamente, se se previne a infecção materna não haverá risco para o feto.[6]

A Varivax® é uma vacina de vírus vivos atenuados, que demonstrou algum efeito na redução da duração dos sintomas da doença em adultos. No entanto, está contra-indicada em grávidas e deve ser evitada a gravidez nos 3 meses seguintes à sua administração. Poderá ter um papel na consulta de pré-concepção em mulheres não imunes.[2,11,18]

/Conclusões

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

O primeiro passo será questionar a grávida acerca da história prévia de varicela. Se ela existe, esta história é altamente preditiva da presença de imunidade serológica e dispensa investigação adicional, devendo a grávida ser tranquilizada.

Nos casos em que há dúvida ou ausência de história de varicela ou zona e perante uma exposição de relevo, deve ser pedida a serologia do VVZ. No caso de não haver imunidade para a varicela deve ser disponibilizada a imunoglobulina específica da varicela, idealmente administrada nas primeiras 72-96 horas após a exposição. A imunização passiva com anticorpos específicos do VVZ reduz o risco de infecção e diminui a gravidade da mesma nas grávidas que seroconvertem.

Nas grávidas que desenvolvem varicela, deve ser instituído tratamento sintomático com desinfecção local das vesículas com iodopovidona e administração de anti-histamínico e analgésico/antipirético por via oral. Após as 20 semanas e/ou na presença de factores de risco para doença pulmonar, deverá ser instituída terapêutica com antivírico oral, aciclovir ou valaciclovir. As grávidas devem ser informadas que a infecção até às 28 semanas está associada a um risco de síndrome da varicela congénita, que embora baixo, existe. A primo-infecção perto da altura do parto está também associada a risco de varicela neonatal, com a gravidade da mesma a relacionar-se com a data do parto. Existe assim um período de maior risco de varicela neonatal grave, coincidente com o aparecimento de doença materna 5 dias antes até 2 dias depois do parto.

Esta questão poderia ser resolvida se a mulher adulta não imune fosse vacinada em consulta de pré-concepção. Não existe, no entanto, nenhum programa de rastreio nacional de imunidade à varicela entre as mulheres com história anterior negativa ou incerta de infecção por VVZ. No nosso país, a Sociedade Portuguesa de Pediatria e a Sociedade de Infecciologia Pediátrica incluem os adolescentes (11-13 anos) e as mulheres não-imunes antes da gravidez como candidatos a vacinação.[2]

/ Bibliografia

1. Riley L. Varicella-zoster virus infection in pregnancy [Internet]. UpToDate. 2013. Disponível em http://www.uptodate.com/contents/varicella-zoster-virus-infection-in-pregnancy

2. Sociedade Portuguesa de Pediatria [Internet]. Recomendações para a vacinação contra a Varicela. [Agosto 2009]. Disponível em http://www.spp.pt/noticias/default.asp?Idn=142&top=2

3. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol. 2006; 21(4):410-20.

4. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E et al. Varicella Zoster Virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG. 2011; 118(10):1155-1162.

5. Sauerbrei A. Review of varicella-zoster virus infections in pregnant women and neonates. Health. 2010; 2(2): 143-52.

6. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D; Maternal Fetal Medicine Committee. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2012; 34(3):287-92.

7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. Chickenpox in Pregnancy. Green top Guidelines. Nº 13, 2007; Disponível em: http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/chickenpox-pregnancy-green-top-13.

8. Pace D. Review of Varicella zoster virus: from epidemiology to pre¬vention. Malta Medical Journal. 2008; 20(3):7-11.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007; 56(RR04); 1-40.

10. Tunbridge AJ, Breuer J, Jeffery KJM. Chickenpox in adults – clinical management. J Infect. 2008; 57:98-102.

11. Santos JA. Exposição ao Herpes Varicela-Zoster na gravidez: relevância e actuação. Acta Obstet Ginecol Port. 2012; 6(4):188-192.

12. Direcção Geral de Saúde [internet]. Saúde Reprodutiva – Doenças Infecciosas e Gravidez (Orientações Técnicas 11). Ministério da Saúde 2000. Disponível em http://www.dgs.pt/default.aspx?cn=60766101AAAAAAAAAAAAAAAA.

13. Kempf W, Meylan P, Gerber S, Aebi C, Agosti R, Büchner S, et al. Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. Swiss Med Wkly. 2007;137(17-18):239-51.

14. Gideon K. Risk of varicella infection during late pregnancy. Can Fam Physician. 2003; 49:1445-1446.

15. Duff P. Diagnosis and management of varicella infection in pregnancy. Perinatology. 2010; 1:6-12.

16. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield E. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1992; 117(5): 358-363.

17. Holmes CN. Predictive value of a history of varicella infection. Can Fam Physician 2005;51:60-5.

18. Sauerbrai A. Preventing congenital varicella syndrome with immunization. CMAJ. 2011; 183(3): E169-70.