



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

ANA RITA MIRANDA FERRÃO

ABORDAGEM EM MEDICINA GERAL E FAMILIAR DOS EXANTEMAS

VÍRICOS NA CRIANÇA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRA. FÁTIMA BRANCO

MARÇO/2013

Índice

Abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract	6
Introdução	8
O Diagnóstico das Doenças Exantemáticas	11
Sarampo	13
Rubéola	22
Eritema Infeccioso	27
Exantema Súbito	33
Varicela	38
Considerações Finais	44
Referências Bibliográficas	45

Abreviaturas

VASPR: Vacina trivalente contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola

HHV- 6: Herpes Vírus Humano 6

HHV-7: Herpes Vírus Humano 7

VVZ: Vírus Varicela Zóster

DDO: Doenças de Declaração Obrigatória

PNV: Plano Nacional de Vacinação

DGS: Direcção-Geral da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

ARS: Aparelho Respiratório Superior

OMA: Otite Média Agua

SNC: Sistema Nervoso Central

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

DD: Diagnóstico Diferencial

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças

HZ: Herpes-Zóster

Resumo

Introdução: As doenças exantemáticas na criança, caracterizadas pelo aparecimento de uma erupção cutânea associada a outros sinais e sintomas, têm uma incidência importante em cuidados de saúde primários, estando os exantemas víricos entre a causa mais frequente de consulta por doença aguda. As doenças exantemáticas víricas melhor caracterizadas no que diz respeito à sua incidência e curso clínico dizem respeito aos exantemas clássicos da criança e à varicela.

Objectivo: O objectivo deste artigo é apresentar uma revisão teórica acerca dos exantemas víricos clássicos na criança (sarampo, rubéola, eritema infeccioso e exantema súbito) e varicela. Cada exantema é discutido com ênfase na sua epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, terapêutica e prevenção.

Desenvolvimento: Em todas as doenças exantemáticas, o diagnóstico assenta na recolha de uma história clínica e de um exame físico completos. A morfologia do exantema, os sinais e sintomas associados, os contactos recentes da criança e o registo de imunizações encontram-se entre as questões fundamentais a ser esclarecidas.

Pela sua benignidade e curso auto-limitado, os exantemas na criança apresentam uma subnotificação importante por parte dos clínicos nos sistemas de registo actuais.

O sarampo, a 1ª doença a ser caracterizada como uma doença exantemática infantil, sofreu um declínio importante na sua incidência após a introdução de uma vacina de vírus atenuado, a VASPR, em Portugal. No entanto, a doença foi reemergente em vários países da Europa em 2010, o que motivou um controlo mais estreito dos programas de vigilância e eliminação já então implementados.

A rubéola é uma doença exantemática infantil, cujo curso benigno e auto-limitado a tornam praticamente inócua para a criança. No entanto, a infecção congénita pode ter consequências catastróficas para o feto pelo que é importante assegurar a imunidade da grávida contra a infecção em consulta pré-concepcional.

O eritema infeccioso ou 5^a doença pensa-se que seja a doença exantemática infantil mais prevalente na actualidade, sendo causada pelo parvovírus B19, um vírus com tropismo para as células eritroides. Este vírus é responsável pelo aparecimento de um exantema benigno que apresenta morfologia característica, e que pode ser responsável nos indivíduos imunodeprimidos e no feto por complicações hematológicas.

O exantema súbito, causado pelo vírus HHV-6 e em menor % pelo HHV-7, é uma doença de curso benigno caracterizada tipicamente por um período de 3 a 5 dias de febre alta que cessa com o aparecimento de um exantema característico. O vírus encontra-se presente nas secreções orais da maioria da população, embora nem sempre seja responsável por provocar doença.

A varicela, doença exantemática causada pelo vírus VVZ, é uma doença altamente contagiosa que afecta uma elevada percentagem de crianças e que se caracteriza pelo aparecimento de lesões pruriginosas em vários estádios evolutivos. Embora apresente na maioria dos casos um curso benigno, pode cursar com complicações graves, sendo a mais frequente a sobreinfecção bacteriana.

Conclusões: As doenças exantemáticas víricas infantis revestem-se de uma grande importância em cuidados de saúde primários. A estimativa da taxa de incidência destas doenças constitui um desafio, mesmo naquelas consideradas banais na prática clínica, pelo que é importante que a sua notificação seja feita com rigor.

Palavras-chave: exantemas víricos, infância, cuidados primários, incidência, características, abordagem.

Abstract

Introduction: Childhood exanthematous diseases, which are skin eruptions associated with other symptoms and clinical findings, have a significant incidence in primary childhood care, with viral exanthems being the more frequent cause. The most well defined viral exanthems regarding its incidence and clinical course are the classical exanthematous diseases, as well as varicella.

Aim: The aim of this article is to present a review on the classical viral childhood exanthems (measles, rubella, erythema infectiosum, exanthema subitum) and varicella. Each exanthem is discussed with emphasis on its epidemiology, etiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention.

Discussion: In all the exanthematous diseases, the diagnosis is based on the child's history and full physical examination. The morphology of the exanthema, the associated symptoms and findings, the disease contacts and the immunization records are among the main questions to be ascertained.

Due to its benign and self-limited course, childhood exanthems are under-reported by family physicians.

Measles, the first disease to be identified as childhood exanthematous disease, has had an important decrease in its incidence after the introduction of a combined vaccine, VASPR, in Portugal. However, the disease was emergent in several European countries in 2010, which motivated a more strict control of the elimination and vigilance programmes already implemented.

Rubella is an exanthematous childhood disease, which benign and self-limited course makes it virtually innocuous to the child. However, the congenital infection may have

dramatic consequences to the fetus. Therefore, it is important to reassure the pregnant woman's immunity in a prenatal appointment.

Erythema infectiosum or fifth disease is currently believed to be the most prevalent exanthematous childhood disease. It is caused by parvovirus B19, a virus with tropism to erythroid cells. This virus is responsible for the appearance of benign characteristic exanthema that can account for hematological complications in the fetus and in the immunocompromised individuals.

Exanthema subitum, caused by HHV-6 virus and less frequently by HHV-7 virus, is a benign exanthematous disease which typical manifestation includes a three to five day period of high fever disappearing with the appearance of its characteristic exanthem. The virus is ubiquitous in most people, but it is not always responsible to cause the disease.

Varicella, an exanthematous disease caused by varicella zoster virus, is a highly contagious disease which affects a high percentage of children. It is featured by the appearance of pruritic lesions in different stages of evolution. Although its predominant benign course, it may cause severe complications, being the more frequent bacterial superinfection.

Conclusion: Childhood exanthematous diseases have a vast importance in childhood primary care. Estimating the incidence of these diseases is a challenge, even in those considered trivial in clinical practice. Therefore, it is vital that their notification is performed accurately.

Keywords: viral exanthems, childhood, primary care, incidence, characteristics, approach.

Introdução

As doenças exantemáticas infantis consistem em entidades clínicas que têm em comum o aparecimento de uma erupção cutânea (exantema) e que aparecem tipicamente nos primeiros anos de vida. Os exantemas apresentam frequentemente etiologia infecciosa, embora possam ter uma origem alérgica, tóxica ou física.^{1,2,3}

Os exantemas da criança foram originalmente classificadas de acordo com a sua ordem de aparecimento em seis doenças clássicas: 1^a- sarampo; 2^a- escarlatina, 3^a- rubéola, 4^a- Filatov-Dukes (vindo-se a descobrir mais tarde que esta doença não correspondia a uma verdadeira entidade clínica, mas possivelmente a uma variante da escarlatina); 5^a - eritema infeccioso e 6^a- exantema súbito.^{1,4}

À medida que o número de exantemas descrito na literatura foi aumentando, a atribuição numérica tornou-se impraticável.⁵ Actualmente, calcula-se que mais de 50 vírus e várias bactérias são causa de exantemas infantis.^{2,4} Goodyear et al. realizaram um estudo que demonstrou que 65 em 100 crianças com doença febril aguda e exantema tinham uma infecção subjacente. Destas, 72% eram causadas por vírus. Os seus achados sugerem, assim, que a maioria dos exantemas infecciosos infantis têm origem vírica.^{1,7}

Entre os vírus mais frequentes implicados nos exantemas da infância encontram-se os enterovírus, os adenovírus, o parvovírus B19, o HHV 6 (e HHV-7), o vírus de Epstein-Barr e o VVZ.³ Os programas de imunização universal contra os vírus do sarampo e da rubéola permitiram diminuir a sua frequência, sendo o seu aparecimento na prática clínica menos comum, ainda que nos últimos anos tenham ressurgido mesmo em países onde a vacinação se encontra disponível.⁶

Os exantemas víricos na infância têm uma incidência importante em cuidados de saúde primários, embora a maioria correspondam a doenças benignas e autolimitadas.⁶

O Médico de Medicina Geral e Familiar, como porta de entrada no sistema de saúde, encontra-se numa posição privilegiada no que diz respeito ao diagnóstico e orientação destes exantemas. O Médico de Família pode proporcionar tratamento sintomático adequado e aconselhar os pais quanto ao curso provável da doença, sinais e sintomas, bem como de possíveis complicações.⁸

O aparecimento do exantema associado, em muitos casos, a febre e a um período de evicção escolar obrigatório, constituem factores que geram ansiedade nos pais e que reforçam o papel do Médico de Família na orientação destas doenças.

Apesar do conhecimento que os exantemas víricos são o grupo etiológico mais prevalente, não existem no nosso país dados estatisticamente significativos (à excepção daqueles que dizem respeito a DDO), que avaliem a frequência relativa de cada um destes exantemas. Existem, contudo, estudos com amostras de dimensões mais reduzidas conduzidos por grupos de médicos de um centro de saúde ou por uma rede de médicos sentinela, nomeadamente em Espanha, Inglaterra e Portugal.^{5,6,9,10}

Os critérios de selecção não são iguais entre todos eles. Um destes estudos, realizado em Espanha, compara a incidência dos exantemas de etiologia maculopapular durante o ano de 2001. Os resultados mostram que o eritema infeccioso, seguido pelo exantema súbito, enterovírus e adenovírus estão entre os mais frequentes, com um menor número de casos de sarampo e rubéola.⁶

Em Portugal, existe uma rede de médicos sentinela, que colabora com o Departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, notificando a

presença de novos casos de varicela através da publicação anual de um relatório (o último relatório foi publicado no ano de 2008).⁹

Também em Espanha, foi publicado um estudo que se refere à frequência das doenças exantemáticas em geral num centro de saúde da região de Zaragoza, entre o ano de 2006 e 2008, e que aponta a varicela como sendo a infecção mais frequente, em 233 crianças de uma amostra de 391.^{9,10}

O Inquérito Serológico mais recente em Portugal (2002), que pretendia avaliar o estado imunitário da população portuguesa contra determinados agentes infecciosos para os quais existem vacinas ou estão em curso ensaios clínicos, proporciona dados relativos à imunidade contra o vírus do sarampo, rubéola, eritema infeccioso e varicela, todos exantemas clássicos à excepção do último.¹¹ O exantema súbito é outro dos exantemas clássicos de origem vírica, cujo agente etiológico se supõe existir em cerca de 100% da população, embora nem sempre seja responsável por provocar doença.¹²

Propõe-se, deste modo, uma revisão teórica dos exantemas víricos clássicos da infância (sarampo, rubéola, eritema infeccioso e exantema súbito), bem como da varicela, com base em dados obtidos pelo Inquérito Serológico Nacional, estudos previamente citados e outros, que permitam fazer a sua caracterização. Cada exantema é discutido com ênfase na sua epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, terapêutica e prevenção.

O Diagnóstico das Doenças Exantemáticas

A apresentação de um exantema, neste caso particular dos exantemas víricos, pode ser tão característica de uma determinada entidade clínica, que a observação da morfologia e distribuição das lesões, a caracterização do período prodrómico, e a associação com outros sinais e sintomas, como por exemplo a presença ou ausência de um enantema (a erupção manifesta-se na superfície das mucosas), permitem fazer um diagnóstico etiológico.^{6,7}

Neste âmbito, torna-se fundamental a realização de uma história clínica completa, incluindo os antecedentes de doenças prévias (exantemáticas e outras), o registo medicamentoso e de imunizações da criança, o contacto com pessoas infectadas, o intervalo de tempo entre este contacto e o aparecimento da doença e a estação do ano em que os dados são recolhidos.^{3,7} Contudo, por vezes, os achados clínicos não são específicos e dificultam a caracterização da doença sem uma confirmação laboratorial.⁶

A identificação dos contactos próximos da criança torna-se fundamental quando se constata que um dos potenciais contactos aos quais a criança pode transmitir a infecção são as mulheres em idade fértil. A infecção na grávida que não tenha contraído a infecção ou não esteja devidamente imunizada (caso a vacinação esteja disponível), pode ser inócua para a mãe mas ter consequências desastrosas para o feto. Portanto, a problemática das doenças exantemáticas na criança fica completa se forem descritas os potenciais riscos de uma infecção durante a gravidez.

O Médico de Medicina geral e Familiar não aborda o seu doente numa perspectiva individual, mas sim, enquadrado no seio de uma família, que por sua vez se encontra inserida numa comunidade.¹³ Assim se justificam também os períodos de evicção

definidos para algumas doenças exantemáticas de infantários e escolas ou o afastamento de mulheres grávidas infectadas.

Um factor igualmente importante na epidemiologia e transmissão destas doenças prende-se com o facto de que na actualidade assiste-se a uma grande mobilidade das populações de um país para o outro, o que muitas vezes resulta na ocorrência de casos importados. Esta situação tem particular impacto nas doenças exantemáticas cujo aparecimento pode ser prevenido pela vacinação, tal como o sarampo e a rubéola.¹⁴

Apesar da ocorrência de um caso importado não reflectir o estado imunitário de uma determinada população, pode servir como uma porta de entrada para a ocorrência de casos em indivíduos susceptíveis, mesmo em países com uma elevada cobertura vacinal, como é o caso de Portugal. Assim, a rápida investigação e controlo destes casos, aliada a uma elevada taxa de cobertura vacinal permitem conter a transmissão vírica e evitar a ocorrência de novos casos.¹⁴

A estimativa da taxa de incidência destas doenças, bem como das suas taxas comparativas, apresentam-se como um grande desafio, possivelmente em virtude dos seus processos infecciosos serem considerados banais e portanto serem alvo de uma subnotificação por parte do clínico. Este facto apresenta-se muitas vezes como um obstáculo à correcta caracterização e diagnóstico destas enfermidades.⁶

Sarampo

O sarampo é uma doença potencialmente grave, característica da espécie humana, altamente contagiosa que é causada por um vírus da família *Paramyxovirinae*.^{15,16} Em Portugal, o sarampo é uma das Doenças de Declaração Obrigatória.¹⁷

A vacina para o sarampo foi introduzida pela primeira vez nos EUA em 1963, tendo a sua implementação resultado numa mudança drástica na epidemiologia da doença. Contudo, a nível mundial, continua a verificar-se uma enorme variabilidade na incidência da doença, refletindo a heterogeneidade da cobertura vacinal alcançada nos diferentes países, em detrimento dos países em desenvolvimento.¹⁸

Em Portugal, a vacina foi introduzida em 1973, estando incluída no PNV em combinação com a vacina da parotidite e da rubéola (VASPR), desde 1987. Tem na sua composição vírus vivos atenuados e é administrada em duas doses, a primeira antecipada (em 2012) dos 15 para os 12 meses e a segunda entre os 5 e os 6 anos.¹⁹

Os dados do 2º Inquérito Nacional (2002) mostraram que a seroprevalência para o vírus do sarampo na população estudada era de 95,2%, valor compatível com as taxas de cobertura vacinal de 95-98% e uma eficácia de seroconversão estimada entre os 90 a 95%.¹⁶

O Programa Nacional de Eliminação do Sarampo e Prevenção da Rubéola Congénita em Portugal, divulgado em 2008 pela DGS e revisto em 2011, define a implementação da vigilância clínica, virológica e epidemiológica de todos os casos suspeitos de sarampo. Todos os casos suspeitos de sarampo devem ser confirmados laboratorialmente, estando esta pesquisa a cargo do Laboratório Nacional de Referência de Doenças Evitáveis pela Vacinação do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.²⁰

A classificação de caso de sarampo definida pela DGS tem como critérios clínicos o aparecimento de febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) com exantema máculo-papular e, pelo menos, um dos seguintes: tosse, rinite e conjuntivite. Nos critérios laboratoriais considera-se a presença de pelo menos um dos seguintes: isolamento do vírus do sarampo, deteção do ácido nucleico do vírus, deteção, no soro ou na saliva, de anticorpos específicos contra o vírus característicos da resposta à infeção aguda e deteção do antígeno do vírus por imunofluorescência direta, utilizando anticorpos monoclonais específicos. Os critérios epidemiológicos consistem na ligação epidemiológica (*link*) a um caso confirmado.²⁰

Assim, um caso é considerado possível no indivíduo que preenche os critérios clínicos, provável no indivíduo que preenche os critérios clínicos e epidemiológicos e confirmado no que preenche os critérios clínicos e laboratoriais.²⁰

Entre 2009 e 2011 só foram confirmados em Portugal 10 casos de sarampo o que contrasta com o surto que assolou a maior parte dos países da Europa incluindo Espanha, uma vez que doença foi reemergente na Europa em 2010 com mais de 30.000 casos notificados. Os casos notificados em Portugal foram originalmente importados, tendo os restantes resultado do contacto com os primeiros, nomeadamente em profissionais de saúde.¹⁵

Em 2005 a OMS estabeleceu a meta de eliminar o sarampo, a rubéola e prevenir a rubéola congénita na Região Europeia até 2010. Esta meta foi prolongada para o ano de 2015. Neste âmbito, são publicados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), relatórios de vigilância anual e mensal, que comparam os dados fornecidos por 29 países Europeus.^{15,21,22}

Durante o período compreendido entre Janeiro e Setembro de 2012 foram notificados 5640 casos de sarampo, sendo notificados 8054 no intervalo de um ano compreendido entre Outubro de 2011 e Setembro de 2012. Destes 93% são referentes aos seguintes países: Espanha, França, Itália, România e Reino Unido. É também de realçar que, de todos os casos reportados, 83% não se encontravam vacinados, 97% em crianças com menos de um ano de idade e 77% em crianças com 1-4 anos (grupo etário abrangido pelos programas de vacinação).²²

Apesar do número de casos ser substancialmente mais baixo daquele comparado ao mesmo período de 2011, ainda não se atingiram na Europa as metas pretendidas, ou seja, menos de um caso em um milhão de habitantes. Contudo, Portugal é um dos 11 países em que este objectivo foi alcançado.²²

Embora se verifique uma diminuição da incidência da doença devido aos planos de vigilância e eliminação actuais, é de fundamental importância o reconhecimento das características epidemiológicas e clínicas do vírus do sarampo. Três formas da doença podem ser reconhecidas clinicamente: a forma típica, modificada e atípica.² Tal como outras doenças exantemáticas, o sarampo tem uma variação sazonal característica, ocorrendo com mais frequência durante os meses do inverno e da primavera.^{2,7,18}

A doença transmite-se por contacto directo através de gotículas respiratórias e também pela via aérea (aerossóis).²⁰ Vírus viáveis podem manter-se em suspensão no ar até uma hora depois da fonte do vírus abandonar o local de transmissão.¹⁸

As portas de entrada para o vírus são as membranas mucosas do trato respiratório superior e a conjuntiva.¹ O período de incubação é de cerca de 10 dias, podendo variar de 7 a 18 dias.²⁰ O período de contágio inicia-se, habitualmente, 4 dias antes e

prolonga-se até 4 dias após o início do exantema (podendo ser mais prolongado nos doentes imunodeprimidos).²⁰

Durante o período de virémia primário (2 a 4 dias após a infecção), o vírus é transportado por linfócitos e monócitos infectados para os órgãos linfáticos primários e secundários, onde ocorre uma proliferação maciça. Cerca de 7 dias após a infecção ocorre um segundo período de virémia com a consequente disseminação para vários órgãos, incluindo a pele. A este período segue-se um período prodrómico que começa com febre moderada, seguida do aparecimento de conjuntivite com fotofobia, coriza e tosse seca (3 c's, *conjunctivitis, coriza and cough*) e o aumento progressivo da febre. Os sintomas aumentam de intensidade por 2-4 dias até ao início do exantema.^{4,18}

Um sinal patognomónico do sarampo são as machas de *Koplik* (*Koplik spots*), que consistem num enantema com manchas muito finas branco-azuladas num fundo eritematoso, não confluentes, que surgem na mucosa oral ao nível do 2º molar. Precedem o aparecimento do exantema e duram 2 a 3 dias.²³

O exantema do sarampo começa tipicamente na região retroauricular, à volta da testa (*hairline*) e na parte superior do pescoço como uma erupção maculopapular vermelho-escura a roxa, de carácter confluyente e com uma progressão cefalocaudal, afectando todo o corpo ao atingir o tronco e as extremidades num período de 3 dias.^{2,4,7,18,23-4} Em 50% dos casos as plantas dos pés e das mãos podem ser afectadas.²⁵ O exantema começa a desaparecer pela mesma ordem de aparecimento num período de 4 a 7 dias, deixando, em muitos casos, uma fina descamação.^{18,23}

A forma *modificada* da doença é outra das possíveis apresentações clínicas e ocorre em hospedeiros que se encontram parcialmente imunes, como crianças muito novas mas que ainda possuem anticorpos maternos ou falha na resposta à vacina. O curso clínico é,

nestes casos, mais ligeiro com um pródromo mais curto e um exantema menos severo. As machas de Koplik, se ausentes, dificultam a diferenciação com outros exantemas maculopapulares de origem vírica.^{2,7}

A forma *atípica* ocorreu caracteristicamente no período em que foi administrada a vacina de vírus mortos (anterior a 1967), mas alguns casos menos severos foram notificados em crianças que receberam a vacina de vírus vivos atenuados.² O período entre o aparecimento e toma da vacina apresenta grande variabilidade, sendo o maior intervalo reportado de 12 anos.²⁶ Esta forma é caracterizada por início abrupto de febre elevada, mialgias e tosse seguido 2 a 5 dias mais tarde por um exantema maculopapular nas extremidades que pode progredir para vesicular ou petequiral, com hemorragia. Uma pneumonia lobular ou segmentar encontra-se virtualmente sempre presente, sendo comuns efusões pleurais.^{2,7}

As complicações do sarampo são largamente atribuídas aos efeitos patogénicos do vírus no trato respiratório e sistema imune.¹⁸ A complicação mais frequente do sarampo é a infecção bacteriana secundária.²⁴ Destas, a otite média aguda e a pneumonia são as mais frequentes, sendo que a variante mais rara de pneumonia de células gigantes é a que está associada a uma maior mortalidade.^{15,24} Outras complicações como laringotraqueobronquite (*croup*) podem ocorrer numa frequência 9-32% das crianças hospitalizadas.²⁷ Diarreia, vómitos e desidratação são também consequências da infecção aguda.¹⁸

Das complicações do sarampo que envolvem o Sistema Nervoso Central, a mais comum é a encefalite pós-infecciosa. É uma doença desmielinizante que complica 1 em cada 1000 casos e está associada a uma mortalidade de 10 a 20%.² No período compreendido entre Outubro de 2011 e Setembro de 2012, 10 casos de encefalite pós-

infecciosa foram notificados na Europa, nenhum deles ocorrendo em Portugal.²² Ocorre geralmente no final da primeira semana do aparecimento do exantema e é caracterizada por febre, cefaleias e convulsões.¹

Uma complicação neurológica mais rara (7-11/100.000), mas mais temida, é a panencefalite esclerosante subaguda. É uma complicação crónica com um período de latência longo, início insidioso, e desenvolvimento progressivo de distúrbios neurológicos com curso fatal.^{1,2,8}

Nos doentes imunocomprometidos, a pneumonite progressiva difusa causada pelo vírus do sarampo é a causa de morte mais comum. Estes doentes podem apresentar inicialmente um curso típico de infecção pelo vírus com pneumonia, ou podem apresentar doença não específica sem exantema. Geralmente, os sinais desenvolvem-se nas duas semanas após a infecção inicial.²⁷

Uma infecção progressiva do Sistema Nervoso Central, denominada “encefalite de corpos de inclusão” ocorre preferencialmente neste grupo de doentes, particularmente aqueles com infecção pelo vírus HIV ou leucemia. O início dos sintomas ocorre usualmente dentro de 5 semanas a 6 meses após a infecção inicial pelo vírus do sarampo, nomeadamente por alteração do estado mental e convulsões, na ausência de febre. A doença apresenta uma mortalidade superior a 80%.²⁷

Ao contrário da rubéola, não existe uma síndrome congénita específica associada à infecção materna pelo vírus do sarampo no primeiro trimestre.²⁸ O vírus não é responsável por defeitos congénitos mas pode induzir lesões na histologia placentária que podem conduzir à morte fetal.²⁹ Quando a infecção ocorre num estágio mais tardio da gravidez, a infecção congénita é possível com uma expressão variável e com o risco de desenvolvimento de panencefalite esclerosante subaguda.³⁰

A infecção na mulher grávida, quando comparada com a mulher não grávida, não está associada a uma maior gravidade. Em contraste, a infecção pelo vírus na mulher grávida está associada a uma maior incidência de pneumonite e hospitalização.²⁸

As mulheres grávidas que não se encontrem imunizadas e os recém-nascidos expostos ao vírus do sarampo devem receber profilaxia com imunoglobulina até 6 dias após o contacto com o mesmo, de modo a reduzir o risco de infecção e morbidade severa.^{28,29}

A vacina VASPR está contra-indicada durante a gravidez. Contudo, a vacinação inadvertida com a VASPR durante a gravidez ou nos 3 meses antes de engravidar não é motivo para interrupção da gravidez.¹⁹

O tratamento, à semelhança dos outros exantemas víricos, é sintomático e de suporte, passando todo o campo de ação pela prevenção e vigilância clínica e epidemiológica.¹⁸

No âmbito do Plano Nacional de Vacinação (PNV), todos os indivíduos até aos 18 anos de idade (exclusive), sem registo de vacinação contra o sarampo (VASPR) e sem história credível de doença devem receber sempre 2 doses de VASPR, de acordo com o esquema recomendado ou com um intervalo mínimo de 4 semanas. Assim deverão estar vacinadas com pelo menos uma dose de vacina contra a rubéola e a parotidite e duas doses de vacina contra o sarampo (VASPR).¹⁹

O Sarampo, tal como outras doenças, está associada a uma redução nos níveis de retinol.²⁷ Nos países em desenvolvimento, a deficiência de Vitamina A mostrou estar correlacionado com um aumento da morbidade e mortalidade. Assim, a OMS recomenda que todas as crianças destes países recebam 2 doses de Vitamina A, com um intervalo de 24h. Este tratamento repõe os valores de vitamina A, que se encontram diminuídos mesmo nas crianças bem nutridas, e mostrou uma redução no número de mortes causadas pelo sarampo em 50%.^{25,27}

O controlo da transmissão da doença baseia-se no reconhecimento da fonte de infeção e na identificação dos contactos próximos suscetíveis de modo a implementar medidas para interromper a cadeia de transmissão.²⁰

Relativamente à prevenção de casos secundários, o afastamento do doente da escola ou do local de trabalho deve manter-se pelo período mínimo de quatro dias após o início do exantema.³¹

O controlo dos contactos passa pela vacinação pós-exposição. Para proteção individual recomenda-se a vacinação com VASPR aos indivíduos suscetíveis (qualquer indivíduo sem registo de, pelo menos, uma dose de VAS ou VASPR e sem história credível de sarampo) com mais de 6 meses de idade até 72 horas após o contacto com um caso em período de contágio. Para interromper cadeias de transmissão, a VASPR pode ser administrada para além das 72 horas após o contacto com um caso em período de contágio.²⁰

Um indivíduo com imunodeficiência deve ser sempre considerado potencialmente susceptível às doenças evitáveis pelas vacinas, mesmo que tenha o esquema vacinal actualizado. Assim, em caso de exposição, deve ser considerada a administração de imunoprofilaxia passiva ou de quimioprofilaxia.¹⁹

O médico que identifique um caso de sarampo possível ou provável deve preencher, no prazo previsto (48 horas) o modelo de declaração obrigatória de doenças transmissíveis. De seguida, as autoridades de saúde competentes promoverão a realização de uma investigação epidemiológica e consequente notificação do caso à ECDC e à OMS.²⁰

Tabela I

Idade mais frequente	Crianças a adultos jovens	Distribuição Corporal	Progressão céfalo-caudal afectando todo o corpo
Incidência por estação do ano	Inverno/primavera	Sintomas Associados	~pródromo
Transmissão	+ via respiratória, 4 dias antes até 4 dias após início exantema	Complicações	Pneumonia OMA Mais rara/: SNC
Período de Incubação	7-8 dias (média 10 dias)	Diagnóstico	Clínico e Serológico
Pródromo	Febre, sintomas ARS, conjuntivite, manchas Koplik	Cuidados Especiais	DDO Cumprimento do Programa de Eliminação
Morfologia do exantema	Exantema máculo-papular (vermelho/roxo) confluyente		

Resumo das principais características clínicas do Sarampo.

Rubéola

A rubéola é provocada por um vírus pertencente à família *Togaviridae*, tem uma distribuição mundial e a espécie humana é o único reservatório conhecido.³² A evolução epidemiológica da rubéola como doença exantemática infantil partilha muitas das características do sarampo, já que, tal como nessa doença, a incidência da rubéola diminuiu graças à introdução dos programas de vacinação universais.³³

No caso da rubéola, existe uma diferença significativa em relação ao sarampo uma vez que a doença nas crianças é geralmente menos severa, sendo a sua forma congénita a manifestação clínica de maior significado.³⁴ Quer a rubéola, quer a sua infecção congénita são Doenças de Declaração Obrigatória em Portugal.¹⁷

Notificações anuais e mensais dos casos de rubéola são realizadas conjuntamente com o sarampo pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças. No período compreendido entre Janeiro e Setembro de 2012, 25 759 casos de rubéola foram reportados pelos países da Europa com sistemas de vigilância para a rubéola, sendo que 99% dos casos ocorreram na Polónia e Roménia. De todos estes países, dez, incluindo Portugal, não tiveram casos notificados durante todo este período.²²

Já os dados do relatório das Doenças de Declaração obrigatória notificadas entre 2004 e 2008 revelam que durante este período de 5 anos foram notificados 30 casos de rubéola, não tendo sido notificados quaisquer casos de rubéola congénita.¹⁷

Os dados do Inquérito Serológico de 2002 mostraram uma seroprevalência para o vírus da rubéola de 95,5% na população estudada, valor que se associa aos elevados valores na cobertura vacinal do país e à eficácia da vacina. Apesar dos valores de seropositividade serem superiores a 90% nas mulheres em idade fértil, verificou-se a

existência de mulheres susceptíveis (5,2% dos 20 aos 29 anos e 3,6% dos 30 aos 44) ou com baixas concentrações de anticorpos (< 50 UI/ml) (10,3% dos 20 aos 29 anos e 9,1%).³² Por conseguinte, o conhecimento do estado imunitário para a rubéola em consulta pré-concepcional e eventual vacinação antes da gravidez ou no pós-parto são procedimentos que se continuam a impor para prevenir e eliminar a rubéola congénita.³²

A doença tem uma sazonalidade característica, tendo maior incidência no final do inverno e princípio da primavera. Sendo a espécie humana o único reservatório do vírus, a transmissão ocorre por gotículas respiratórias ou por contacto directo com as secreções nasofaríngeas. O período de incubação é de 14-21 dias. Após infecção das células epiteliais do aparelho respiratório superior e replicação nos órgãos linfóides locais, ocorre um período de virémia subsequente com disseminação do vírus.⁴ Assim sendo o período de maior contágio vai-se situar aproximadamente entre 7 dias antes a 7 dias depois do aparecimento do exantema.³⁴

Após este período de incubação, 25% a 50% das infeções vão ser assintomáticas.³² Nos restantes grupos a rubéola caracteriza-se geralmente por febre com temperaturas pouco elevadas, exantema máculo-papular rosado, discreto e não confluyente. O exantema tem uma progressão crânio-caudal aparecendo inicialmente na face.^{1,2,4} Um pródromo exibindo febrícula, cefaleias, mal-estar e sintomas respiratórios superiores pode ocorrer 1 a 5 dias antes do aparecimento do exantema.^{2,4}

Tipicamente, o exantema já se generalizou para o resto do corpo ao fim do 1º dia, ao 2º dia desaparece da face e ao 3º dia do resto do corpo (daí o nome *3-day measles*).⁷ Quase patognomónico desta infecção é a presença de linfadenopatias simétricas, afectando principalmente os nódulos retroauriculares, mas também suboccipitais e cervicais posteriores.^{1,2,4,7}

As complicações da infecção pós-natal são pouco frequentes e geralmente não apresentam risco de vida.³⁵ Destas, a artrite, afectando principalmente os dedos e os punhos, é a complicação mais frequente, sendo maior a incidência no sexo feminino e à medida que a idade vai aumentando (60% em mulheres em idade fértil).^{4,24} Complicações raras incluem a púrpura trombocitopénica e a encefalite.²⁴

Num estudo realizado em crianças com rubéola sobreponível ao diagnóstico de neoplasia, foi possível confirmar o curso benigno da doença mesmo neste grupo de crianças imunodeprimidas.³⁶

A terapêutica é sintomática, sendo a prevenção a grande arma disponível através da administração da vacina VASPR em esquema de duas doses.¹⁹

A maior preocupação incide, assim, na possível infecção na mulher grávida, e conseqüente desenvolvimento de rubéola congénita. A infecção na gravidez não é mais grave do que na mulher não grávida e pode ser assintomática. É aqui que o diagnóstico assume particular importância, nomeadamente através da realização de testes serológicos.³⁴

O primeiro teste serológico deve ser realizado antes da concepção, mesmo se a mulher foi previamente vacinada. Em cerca de 3% dos casos, a vacina não é eficaz e, por essa razão, justifica-se que, na consulta pré-concepcional, se confirme a imunidade. Se a mulher não estiver imunizada, deverá ser vacinada. Embora seja pequeno o risco de infecção fetal imediatamente após a vacina, desaconselha-se a gravidez por um período de 3 meses pós-vacinação.³⁴

Se a mulher já estiver grávida, o teste deve ser feito o mais precocemente possível e com o doseamento simultâneo de IgG e IgM específicas. Se a IgG e IgM forem negativas, não há imunidade. Se a IgG for positiva mas a IgM negativa, há que atender

aos respetivos valores. Valores médios (50-99 UI/ml) ou elevados de IgG (≥ 100 UI/ml) significam imunidade bem estabelecida ou recente. Já valores muito baixos de IgG (15-49 UI/ml) devem levar à repetição do teste 2 – 3 semanas mais tarde e no mesmo laboratório.^{32,34}

Se os valores de IgG se mantiverem estáveis, trata-se de imunidade. Se se verificar um aumento de 4 vezes, ou mais, no título, ou o aparecimento de IgM, conclui-se pela ocorrência de infecção. IgG e IgM positivas confirmam infecção evolutiva. Neste últimos dois casos, dever-se-á referenciar a grávida a consulta de obstetrícia com carácter de urgência. A análise deve ser realizada sempre no mesmo laboratório e deve ser exigida a interpretação dos resultados, nomeadamente, quando se trata de valores limiares.³⁴

A confirmação de uma infecção materna por rubéola pode justificar a interrupção da gravidez, no quadro legal vigente.³⁴

A mulher grávida não deve ser vacinada. Assim, a grávida não imunizada deve ser aconselhada a evitar o contacto com doentes, nomeadamente crianças, cujo diagnóstico não foi seguramente estabelecido. Assim, em função do risco de contágio, deve proceder-se ao afastamento das mulheres grávidas com menos de 20 semanas de gestação, até ao esclarecimento dos resultados serológicos para o vírus da rubéola.³¹

No caso de não imunização, o puerpério é o período mais indicado para a administração da vacina uma vez que o aleitamento materno não é contra-indicação para a vacinação.³⁴

Para profilaxia de todos os outros contactos, o afastamento escolar obrigatório deve manter-se por um período mínimo de 7 dias após o início do exantema.³¹

Tabela II

Idade mais frequente	Crianças e adolescentes	Distribuição Corporal	Generalizado, progressão céfalo-caudal
Incidência por estação do ano	Inverno/primavera	Sintomas Associados	~ Pródromo + adenopatias retroauriculares, também suboccipitais e cervicais posteriores
Transmissão	+via respiratória 7 dias antes até 7 dias após início do exantema	Complicações	Pouco frequentes e sem gravidade clínica
Período de Incubação	14-21d	Diagnóstico	Clínico e Serológico
Pródromo	Febrícula, cefaleias, sintomas respiratórios ligeiros, mal-estar	Cuidados Especiais	DDO Exposição a mulheres grávidas
Morfologia do exantema	Exantema máculo-papular rosado, discreto, não confluyente		

Resumo das principais características clínicas da Rubéola.

Eritema Infeccioso

O eritema infeccioso, uma doença exantemática praticamente inócua em crianças saudáveis imunocompetentes, é causado pelo parvovírus B19.³⁶ Este vírus apresenta uma distribuição mundial e é o único membro da família *Parvoviridae* conhecido por ser patogénico no homem.³⁷

O conhecimento desta entidade clínica era bem anterior à descoberta do vírus, tal como a suspeita de uma causa vírica, embora o estabelecimento da ligação seroepidemiológica ter sido feito apenas em 1982, após a descoberta de IgM específica para o vírus em serologias de doentes infectados.³⁸

Segundo *Young e Brown*, a maioria dos casos de infecção pelo parvovírus B19 são assintomáticos, ou em apenas em cerca de 20 a 30 % dos casos como exposto no 2º Inquérito Serológico Nacional.^{37,38}

Os resultados referentes a este inquérito mostraram que 57,6 % da população era seropositiva para o parvovírus B19. A presença de anticorpos IgG, e portanto de imunidade contra o vírus, foi evidenciada em 15,2% das crianças entre os 2 e os 4 anos, aumentando para mais do dobro dos 8 aos 9 anos, e sendo maior que 50% a partir dos 15 anos de idade.³⁷

Nos anos 60 e 70 o eritema infeccioso era considerado uma entidade clínica pouco comum. Sabe-se atualmente que este é muito provavelmente o exantema vírico mais comum nas crianças em idade escolar nos países desenvolvidos, e que a baixa incidência previamente assumida dever-se-ia unicamente ao subdiagnóstico da doença.³⁹

Nos EUA, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention*, o parvovírus B19, responsável pelo desenvolvimento do eritema infeccioso, é o agente vírico mais comum associado a exantemas em crianças em idade escolar.⁴⁰

No Eurosurveillance de Abril-Junho de 2005, foi reportado um surto em três escolas portuguesas da região de Braga, no período compreendido entre Dezembro de 2003 e Maio de 2004. Neste estudo verificou-se que, apesar do eritema infeccioso não ser uma doença de notificação obrigatória, e de até à data, ser o primeiro surto notificado no país, à medida que nos aproximamos da eliminação do Sarampo em Portugal e do resto da Europa, é bastante provável que uma grande proporção dos exantemas virais não vesiculares seja devido a infecções pelo parvovírus B19.⁴¹

Tal como para outras doenças exantemáticas, os picos de incidência da doença mostram uma variação sazonal, ocorrendo maioritariamente entre o final do inverno e o início da primavera.^{2,7,36,38,42}. O seu aparecimento também se manifesta sobre a forma de surtos esporádicos, cuja periodicidade pode variar de 3 a 7 anos, e que podem durar vários meses.^{36,37,39} Esta poderá ser uma razão pela qual o eritema infeccioso pode não ser facilmente detectado em cuidados de saúde primários.³⁹

Relativamente à idade de aparecimento, o pico de incidência surge em crianças em idade escolar, com 70% dos casos a ocorrer entre os 5 e os 15 anos de idade.⁴² Em 10% dos casos ocorrem em crianças menores que 5 anos e 20% em crianças com mais de 15 anos.³⁶

A transmissão da doença é geralmente feita através da inoculação de gotículas respiratórias infectadas, mas também se pode dar através de produtos contaminados com sangue, por via parentérica, bem como da mãe para o feto por transmissão vertical. As percentagens de infecção nos contactos secundários durante surtos da doença rondam os

50% nas crianças susceptíveis (que não tenham história de infecção natural pela doença).³⁶ A transmissão fetal ocorre em cerca de 30% dos casos de infecção primária na grávida, podendo resultar em morte fetal até 10% dos casos.^{2,4}

O parvovírus B19 apresenta um tropismo pelas células precursoras eritróides. Este tropismo pode ser explicado pela presença do antígeno glicolípido P na superfície dos progenitores eritróides, e que vai funcionar como uma molécula receptora para o vírus.^{36,38}

Contudo, uma vez que este antígeno também se encontra presente noutras células, não permissivas à replicação do vírus, pensa-se que outro receptor ainda não identificado poderá ser responsável pelo mecanismo patogénico do vírus. Já a expressão do antígeno P noutras células para além dos eritrócitos, poderá contribuir para o aparecimento do exantema, por um mecanismo ainda não esclarecido.³⁶

O período de incubação da doença é de geralmente 4 a 14 dias, mas pode estender-se por um período de 28 dias.^{2,4,24,39,42}

A infecção pelo parvovírus é tipicamente uma doença bifásica.^{36,42} O ciclo replicativo inicia-se primariamente no aparelho respiratório superior, seguido aproximadamente uma semana depois (7 a 11 dias) por virémia e consequente excreção do vírus, iniciando-se o período de contagiosidade. De seguida, ocorre a replicação nos precursores eritróides da medula óssea. Esta replicação vai inibir a proliferação destes precursores, levando à sua lise.^{36,39,42}

A produção do anticorpo anti-19 IgM 10 a 12 dias após a inoculação (1 a 2 após a infecção) vai coincidir com o pico na replicação do vírus no organismo. Este anticorpo normalmente persiste no sangue 2 a 3 meses.^{36,38}

Cerca de 17 a 18 dias depois segue-se um segundo período que vai coincidir com o aparecimento do exantema e também com a detecção de IgG, que protege o organismo de uma segunda infecção.^{36,42} Com esta produção cessa o período de contágio.

Durante o período de virémia, o número de reticulócitos decresce para níveis indetectáveis, que são recuperados 7 a 10 dias depois.³⁶ No entanto, esta descida traduz-se apenas numa ligeira quebra nos níveis de hemoglobina sérica, uma vez os glóbulos vermelhos possuem um tempo de vida longo.^{24,36}

Contudo, nos doentes que sofrem de diminuição da produção ou aumento da destruição dos eritrócitos, a infecção pode resultar numa diminuição mais acentuada nos níveis de hemoglobina, podendo resultar numa crise aplástica, geralmente transitória mas que pode necessitar de transfusão sanguínea.^{7,36} Já os doentes imunocomprometidos podem não conseguir eliminar o vírus, o que vai gerar um estado de anemia crónica.³⁶ O exantema muitas vezes não está presente nestes doentes.²⁴

O desenvolvimento de anemia fetal profunda, insuficiência cardíaca de alto débito e edema generalizado é o mecanismo que explica a associação da infecção pelo vírus com o desenvolvimento de hidrósia fetal não imune, documentada em 10 a 20 % dos casos.^{38,42}

O exantema ocorre em 3 estágios, nem sempre distinguíveis uns dos outros. Pode aparecer subitamente ou ser precedido por um período prodrómico que inclui febre baixa, cefaleias, mal-estar, e sintomas respiratórios ligeiros.^{24,39,42}

O primeiro é caracterizado pelo aparecimento de um eritema facial de cor vermelho vivo que envolve as bochechas e que poupa as regiões perioral, nasal e periorbicular. Pela sua exuberância, é descrito como o sinal da bofetada ou *slappy cheeks*.^{4,39,43}

Cerca de 1 a 4 dias depois, e à medida que o exantema facial vai desvanecendo, surge uma segunda fase, caracterizada pelo aparecimento de um exantema maculopapular nas superfícies de extensão das extremidades, particularmente das superiores, poupando geralmente as palmas das mãos e dos pés.^{1,39} O exantema pode estender-se para o tronco, glúteos e extremidades inferiores. Estas lesões formam uma área central mais pálida que lhes confere uma aparência rendilhada ou reticulada característica.^{1,42}

Na ausência de exantema reticulado nas superfícies de extensão dos membros, não é possível fazer o diagnóstico de eritema infeccioso apenas com base no eritema facial.³

Um fenómeno comum deste exantema é a alternância entre períodos de melhoria e exacerbação, períodos que se podem estender durante 1 a 3 semanas e que não deverão ser confundidos com uma recrudescência da doença. Este fenómeno poderá ser encarado como uma terceira fase. Esta exacerbação é geralmente causada pela exposição a temperaturas mais elevadas, como a luz solar ou banhos quentes, exercício ou stress.^{1,2,4,24,36,38-9,42}

Em 15 % das crianças o exantema é acompanhado por prurido.³⁹ A presença de artralgias ou artrite é pouco comum em crianças (menos de 10%) sendo, no entanto, mais comum em adolescentes.^{36,42} A criança tem, no geral, uma aparência não doente e a febre pode estar presente em 30% dos casos.⁴²⁻³

O diagnóstico é, em condições normais, exclusivamente feito com base nas características clínicas da doença. A serologia para o vírus torna-se assim desnecessária na presença de um curso clínico característico e sem complicações em crianças previamente saudáveis. No entanto, o pedido de anticorpos anti-B19 IgG e IgM está preconizado para mulheres grávidas expostas à infecção, doentes com hemoglobinopatias crónicas e imunodeprimidos.³⁹

O tratamento para infecção sem complicações é apenas sintomático (antipiréticos, anti-histamínicos).^{36,39,43} O afastamento das crianças afectadas não é necessário uma vez que o vírus só se transmite durante o período de incubação. Uma vez que nos doentes com crises aplásicas são contagiosos durante um maior período de tempo e os indivíduos imunodeprimidos podem ter infecção crónica é aconselhável o afastamento deste grupo de doentes das mulheres grávidas.⁷

Encontra-se actualmente em desenvolvimento um antigénio recombinante para o vírus humano que seria usado para a prevenção da infecção. Pensa-se que, tal como em muitas outras vacinas, o interesse comercial e não a eficácia ou segurança tem limitado o seu avanço. Esta vacina poderia prevenir crises aplásicas em doentes com hemoglobinopatias ou imunocomprometidos, bem como as complicações da transmissão vertical para o feto, pelo que a continuação do seu desenvolvimento é importante.^{38,44}

Tabela III

Idade mais frequente	5-15 anos	Distribuição Corporal	Inicialmente face, depois superfície de extensão dos membros (+) e tronco
Incidência por estação do ano	Inverno/Primavera	Sintomas Associados	Prurido-15% Exacerbação à exposição à luz solar, calor, exercício,
Transmissão	+via respiratória Período de contágio estende-se apenas até ao início do exantema	Complicações	Indivíduos imunocomprometidos
Período de Incubação	4-14d (até 28d)	Diagnóstico	Clínico (excepção grupos de risco)
Pródromo	Febre baixa, cefaleias, mal-estar, sintomas respiratórios ligeiros	Cuidados Especiais	Exposição a mulheres grávidas (risco de hidròpsia fetal)
Morfologia do exantema	1º- eritema facial (<i>slappy cheeks</i>) 2º- exantema maculopapular de aspecto “rendilhado”		

Resumo das principais características do Eritema Infecioso.

Exantema Súbito ou Roséola Infantil

O exantema súbito ou roséola infantil é uma doença exantemática que ocorre tipicamente nos primeiros anos de vida, sendo o exantema mais comum em crianças pequenas.^{1,24}

Desde o final da década de 80 que a infecção primária por HHV-6 e, menos frequentemente, por HHV-7, foi apontada como a causa da maioria dos casos de exantema súbito ou roséola.^{7,45} Outros vírus como o echovirus 16 podem estar implicados numa minoria dos casos.⁴⁶

No entanto, a maioria das infecções primárias por estes herpesvírus não resultam em roséola, sendo que as manifestações clínicas típicas ocorrem em apenas em 20 a 30% dos casos.^{1,12,24}

A maioria das crianças já se encontra infectada pelo HHV-6 aos 2 anos de idade.⁴⁷ Pelos 12 meses as taxas de seroconversão rondam os 40% e os 80% aos 2 anos.^{45,48} Deste modo, o aparecimento da doença vai ocorrer maioritariamente entre os 6 meses e os 2 anos, sendo raro após os 3 anos.⁴⁹ Antes dos 6 meses, pensa-se que os anticorpos maternos desempenham um papel de protecção do recém-nascido contra a infecção.^{24,46}

Já a infecção pelo vírus HHV-7, intimamente relacionado com o vírus anterior, ocorre usualmente mais tarde, no segundo e terceiro anos de vida.⁴⁵

Ao contrário de outros exantemas infantis, os surtos da doença são raros e a transmissão não tem uma sazonalidade característica.⁴⁶ Tal deve-se ao facto dos vírus HHV-6 e 7 estabelecerem latência após a infecção, podendo persistir nas glândulas salivares e outras células tais como os linfócitos do sangue periférico.^{4,46} Assim a maioria dos adultos saudáveis vai excretar estes vírus na saliva, servindo como fonte

primária para a transmissão do vírus, sendo esta normalmente feita através das secreções orais de um membro da família.^{2,6}

O período de incubação varia entre de 5 a 15 dias.^{1,2,7,46} Os herpes vírus humanos 6 e 7 possuem tropismo para os linfócitos T onde se multiplicam e através dos quais se disseminam largamente. A replicação viral activa ocorre inclusivamente no SNC, demonstrada pela colheita do vírus no líquido cefalo-raquídeo.²⁴ Após a infecção aguda, ambos permanecem no organismo, o HHV-6 nas células das glândulas salivares, monócitos/macrófagos, células tronco hematopoiéticas e microglia e o HHV-7 nas células salivares e linfócitos T CD4.¹

As manifestações clínicas da doença encontram-se tipicamente marcadas pelo início repentino de febre alta, com uma média de 39º.⁴⁶ Também característico é a aparência saudável da criança em contraste com a febre elevada.²⁴ A febre tem geralmente uma duração de 3 a 5 dias e o seu desaparecimento coincide com o aparecimento, também tipicamente abrupto do exantema, o qual se infere pela designação de *exantema súbito*.^{1,2,4,7,24} Contudo, pode ocorrer um hiato de 1 a 2 dias entre a febre e o exantema.²

O exantema consiste numa erupção maculopapular, granular ao tacto, não pruriginosa, com distribuição preferencial nas regiões do pescoço e tronco, e também das regiões retroauricular e extremidades proximais, e uma duração que varia de algumas horas a um a dois dias.^{1,2,49} Ocasionalmente, pode acometer a face. Pode igualmente ser acompanhado por sintomas respiratórios, neurológicos e linfadenopatias cervicais ou occipitais.⁴

Na fase que antecede o exantema, e naqueles casos onde a infecção ocorre sem as manifestações clínicas da roséola, os vírus HHV-6 e 7 estão implicados numa proporção significativa das doenças febris sem foco identificado. Aproximadamente 15% das

crianças desta faixa etária que recorrem ao serviço de urgência apresentam uma infecção por estes vírus.⁴⁶ Assim, a presença de febre elevada, sem outra sintomatologia relevante, numa criança menor de 2 anos sugere o diagnóstico de exantema súbito. No entanto, também é possível que a infecção aguda e o exantema ocorram na ausência de febre precedente.²

O exantema súbito é frequentemente confundido com o sarampo, a rubéola ou uma reacção adversa a um fármaco, mesmo quando surge com a sua apresentação típica.^{5,12,50}

Num estudo realizado no Brasil em 2008, 73,2 % das crianças preencheram critérios compatíveis com o diagnóstico de sarampo (presença de um exantema maculopapular generalizado com três ou mais dias de duração, febre, e pelo menos um dos seguintes sintomas: tosse coriza ou conjuntivite) e 46,4 % preencheram critérios para a rubéola (febre e linfadenopatias na presença de um exantema).¹²

Estes achados reforçam o papel fundamental do diagnóstico laboratorial nos programas de prevenção e vigilância do sarampo e da rubéola, bem como asseguram a importância da inclusão de testes laboratoriais para os herpes vírus responsáveis pelo exantema súbito.¹²

Por outro lado, o médico que observa a criança doente durante a fase febril do exantema, pode fazer erradamente o diagnóstico de um infecção bacteriana e prescrever antibioterapia, e quando o exantema aparece, é erroneamente atribuído a uma reacção alérgica a esse mesmo antibiótico.⁴⁷

Segundo *Alonso et al*, o exantema súbito é a doença exantemática infantil com maiores antecedentes de tratamento médico prévio ao aparecimento do exantema.⁶ Este acontecimento também se deveu, para além da febre, ao facto do exantema súbito com a

sua apresentação típica antes dos 2 anos, ser o exantema que mais depressa ocasionou a procura de cuidados de saúde, mostrando uma associação estatisticamente significativa entre a precocidade da consulta e a idade da criança.⁶

Relativamente às complicações da doença, a febre pode ser acompanhada de convulsões febris em 5-10% das crianças que apresentam roséola, sendo que a infecção primária por HHV-6, é responsável aproximadamente por 10 a 20% das convulsões febris em crianças.⁴⁶ As convulsões febris constituem assim, a complicação mais frequente do exantema súbito.¹² Outra manifestação neurológica que pode ocorrer, embora seja mais rara, é a encefalite.⁴⁵

Num estudo feito na Irlanda e Reino Unido que pretendia compreender a associação entre a infecção pelos herpes vírus humanos e doença neurológica subjacente, concluiu-se que a infecção primária por estes dois vírus é responsável por casos suspeitos de encefalite e/ou convulsões severas associadas a febre em cerca de 17% das crianças nos dois primeiros anos de vida.⁴⁵ Neste estudo, também se conclui que, uma vez que a doença ocorre à volta do primeiro ano de idade, na altura em que é dada a vacina contra o sarampo, rubéola e parotidite, é especialmente importante realizar serologia para a infecção primária por HHV-6 e -7 de modo a garantir que não se associa erradamente uma possível manifestação neurológica desta infecção a uma reacção à vacina.⁴⁵

Tabela IV

Idade mais frequente	< 2 anos	Distribuição Corporal	+ pescoço e tronco (também retroauricular e extremidades proximais)
Incidência por estação do ano	Sem preferência sazonal	Sintomas Associados	Ocasionalmente sintomas respiratórios, neurológicos ou linfadenopatias
Transmissão	Vírus ubiquitário secreções orais ~ 100% das pessoas	Complicações	Convulsões febris
Período de Incubação	5-15d	Diagnóstico	Clínico
Pródromo	3-5 dias de febre elevada precedem o aparecimento do exantema; geral/ boa aparência	Cuidados Especiais	DD sarampo e rubéola
Morfologia do exantema	Exantema maculopapular com defervescência		

Resumo das principais características clínicas do Exantema Súbito.

Varicela

A varicela é provocada pela primoinfecção pelo VVZ, um herpes vírus pertencente à família *Herpesviridae*, sendo o homem o único reservatório conhecido. É uma doença muito frequente da infância, com maior incidência nas crianças entre 1-9 anos e que apresenta uma elevada contagiosidade.^{11,51}

Num estudo retrospectivo realizado durante 2 anos em Espanha, a varicela surge como a enfermidade exantemática mais frequente na consulta infantil de medicina familiar.¹⁰

De acordo com o 2º Inquérito Serológico Nacional, referente ao ano de 2002, 86,3% da população portuguesa é seropositiva para o VVZ e 41,3% das crianças entre os dois e os três anos já apresenta anticorpos específicos contra este vírus.¹¹

A varicela foi alvo de notificação pela rede de Médicos Sentinela, promovida pelo departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. No último relatório, relativo ao ano de 2008, foram notificados 251 casos de varicela, tendo-se obtido uma taxa de incidência de 2409,1 por 100.000 no grupo etário dos 0 aos 14 anos, cujo valor mais elevado se registou no grupo etário dos 0 aos 4 (4122,3/10⁵).⁹

A transmissão do vírus ocorre através de gotículas respiratórias 1-2 dias antes do início do exantema e por contacto directo com as lesões até todas terem formado crosta.⁵¹⁻² O período de incubação é de aproximadamente duas semanas, podendo variar entre 10 a 21 dias.^{2,51,53} A infeção primária resulta da inoculação do vírus na mucosa do tracto respiratório superior e da sua multiplicação nos nódulos linfáticos regionais, seguida de uma virémia subclínica 4-6 dias depois.^{4,51} Aproximadamente uma semana depois ocorre o período de virémia secundário com a disseminação do vírus para a pele e outros os órgãos.⁴ É após este período que aparece o exantema, com uma distribuição

predominantemente centrípeta, inicialmente formado por máculas eritematosas muito pruriginosas, evoluindo para pápulas e transformando-se em vesículas e pústulas que rapidamente começam a formar crostas (24-48h).^{2,4,51,53} A erupção começa usualmente no couro cabeludo, face ou tronco dirigindo-se de seguida para as extremidades, com o aparecimento de novas lesões durante 3-5 dias.^{2,54} A presença de lesões em diferentes estádios evolutivos e de sintomas constitucionais ligeiros permitem distinguir a varicela de outros exantemas vesiculares.² Sinais e sintomas acompanhantes incluem, febre, mal-estar, anorexia, cefaleias ou dor abdominal, podendo, nalguns casos, estar presentes 24-48h antes.^{51,53} O quadro febril é usualmente moderado, prolongando-se até 4 dias depois do início do exantema.^{53,55} Casos secundários na mesma família são geralmente mais graves, com um maior período de febre e com presença de lesões mais extensas.^{51,53}

Embora o mais frequente seja apresentar uma evolução benigna, a varicela pode cursar com complicações potencialmente graves, necessitando de internamento hospitalar. No Hospital Pediátrico de Coimbra realizou-se, durante um período de oito anos (Janeiro de 2000 e Dezembro de 2007), um estudo em que se verificou que o número de internamentos por varicela foi baixo, correspondendo a menos de 2% das crianças. A complicação mais frequente encontrada foi a sobreinfecção bacteriana cutânea, sendo os agentes mais frequentemente envolvidos o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pyogenes*.⁵⁴

A sobreinfecção pode localizar-se às camadas mais superficiais da epiderme (impetigo), atingir o tecido celular subcutâneo (celulite), envolver todo o tecido celular entre as fáscias superficial e profunda (fascíte necrotizante), atingir o tecido muscular (miosite) ou apresentar-se sob a forma de colecção purulenta (abcesso). Estas lesões podem ser porta de entrada para outras infecções sistémicas como a pneumonia, a complicação respiratória mais comum. Seguiram-se as complicações neurológicas

(24,5%), respiratórias (11,3%), hematológicas (1,9 %), ostearticulares (1,9%) e outras (9,4%).⁵⁴

Das complicações neurológicas encontradas incluem-se 7 casos de convulsões febris, 4 casos de cerebelite (o atingimento do SNC sob a forma de ataxia cerebelosa tem uma frequência descrita de 1 em cada 4000 crianças), uma encefalite (com uma frequência descrita de 1,7 em 100.000) e uma convulsão apirética.^{52,54,55} Todas as complicações respiratórias foram causadas por pneumonia. Nas complicações hematológicas descreve-se um caso de varicela hemorrágica. Outras complicações incluem otite média aguda, conjuntivite e varicela crónica.⁵⁴

A complicação hematológica mais frequente é a púrpura trombocitopénica, que cursa com exantema hemorrágico, equimoses, petéquias e hemorragia das mucosas. A varicela crónica ou recorrente, em que surgem continuamente novas lesões durante meses, é uma situação que ocorre mais frequentemente nas crianças imunodeprimidas, nomeadamente a infecção pelo VIH.⁵⁴

A síndrome da varicela congénita desenvolve-se em crianças cuja mãe desenvolve infecção primária por varicela-zóster durante o primeiro e segundo trimestres da gestação. O risco de transmissão fetal é de 0,4 a 2% das crianças nas primeiras 20 semanas, sendo máximo entre a 13^a e a 20^a semanas. Esta síndrome consiste num conjunto de anomalias congénitas que incluem alterações da pele (áreas de cicatrização cutânea), músculo-esquelética (membros hipoplásticos), oculares (cataratas, coriorretinite) e do SNC.^{4,11,51,54}

Se a infecção primária ocorrer na grávida após a 38^a semana de gestação, esta pode resultar numa infecção grave do recém-nascido que envolve um exantema hemorrágico bem como outras lesões hemorrágicas, tais como lesões hepáticas e pulmonares.^{51,54}

Os recém-nascidos cujas mães contraíram a infecção entre 5 dias antes até 2 dias após o parto estão especialmente em risco, que pode atingir os 20%.^{4,11,51,54} A varicela neonatal, quando não tratada, apresenta uma taxa de mortalidade que pode chegar aos 35%.⁵¹

A infecção por VVZ pode ressurgir anos ou décadas mais tarde em indivíduos imunocompetentes na forma de zona ou herpes-zóster (HZ), situação que pode evoluir com complicações semelhantes às da varicela. Esta reactivação afecta 10-30% da população, sobretudo os indivíduos idosos e imunocomprometidos, grupo que está associado a uma morbilidade e mortalidade significativas.⁵⁶ Um doente com lesões de herpes-zóster pode transmitir o vírus a qualquer indivíduo susceptível, dando neste caso origem à varicela.¹¹

O tratamento da varicela não complicada é apenas sintomático (antipirético, anti-histamínico, anti-séptico tópico).⁵⁵ No entanto, para prevenção de casos secundários encontra-se estabelecido um período de afastamento escolar obrigatório. Segundo o artigo 3º do Decreto Regulamentar n.º 3/95 de 27 de Janeiro, este afastamento deverá manter-se durante um período de cinco dias após o início de erupção.³¹

O uso de medicação anti-retroviral, nomeadamente o *aciclovir*, na forma oral, 80mg/kg/dia em 4 doses, tem sido largamente discutido nos últimos anos. A sua utilização demonstrou ter os seguintes efeitos: diminuição do número máximo de lesões, diminuição da duração das mesmas e diminuição da febre em um dia. É importante realçar que estes efeitos foram apenas encontrados com a administração do fármaco nas primeiras 24h do exantema. No entanto, não foi demonstrado que o seu uso afete de forma clinicamente significativa a taxa de complicações secundárias à infecção.

Assim, o seu uso não se encontra recomendado em indivíduos imunocompetentes com varicela em idade pediátrica.⁵⁷

A vacina contra a varicela é uma vacina de vírus vivo atenuado (estirpe *Oka*) desenvolvida no Japão em 1970. A vacina foi aprovada em 1995 pelos EUA e encontra-se disponível para vacinação universal, à semelhança de vários países europeus, nomeadamente, Alemanha, Espanha, Itália, Holanda e Suíça.^{56,58} Em Portugal, a vacina foi introduzida em 2003, mas não se encontra incluída no PNV.⁵⁸ A OMS e o CDC assumem com particular importância a necessidade de se assegurar uma cobertura vacinal superior a 85-90% nas populações onde a vacina foi introduzida, uma vez que se corre o risco de aumentar a população de adolescentes e adultos susceptíveis. Outra possível consequência é o aumento da incidência do herpes zóster já que a exposição repetida a casos de varicela funciona como um reforço imune, diminuindo o risco de desenvolvimento de HZ.⁵⁶

Em Portugal, como a vacina não faz parte do PNV, não é possível atingir uma taxa de cobertura elevada, pelo que a sua prescrição individual é controversa, excepto nos adolescentes e adultos susceptíveis, grupo que não acarreta o risco de alteração epidemiológica.^{56,58}

A sociedade de infeciologia pediátrica recomenda que a vacina da varicela seja administrada aos adolescentes (11-13 anos) e adultos pertencentes a 4 grupos de risco: indivíduos não imunes em ocupações de alto risco (trabalhadores de saúde, professores, trabalhadores de creches e infantários), mulheres não imunes antes da gravidez, pais de criança jovem, não imunizado e adultos ou crianças que contactam habitualmente com indivíduos imunodeprimidos.⁵⁶

Tabela V

Idade mais frequente	1-9 anos	Distribuição Corporal	Centrípeta
Incidência por estação do ano	Inverno/Primavera	Sintomas Associados	Febre moderada, anorexia, cefaleias, dor abdominal
Transmissão	+via respiratória, até 5 dias após o início do exantema	Complicações	+sobreinfecção bacteriana cutânea; Pneumonia SNC
Período de Incubação	10-21d	Diagnóstico	Clínico
Pródromo	Ausência	Cuidados Especiais	Segundos casos na mesma família Infecção Neonatal
Morfologia do exantema	Evolução em vários estádios: mácula-pápula-vesícula-pústula-crosta		

Resumo das Características clínicas da Varicela.

Considerações Finais

A abordagem das doenças exantemáticas víricas infantis reveste-se de uma grande importância em cuidados de saúde primários. A estimativa da sua taxa de incidência constitui um desafio, mesmo naquelas doenças consideradas banais na prática clínica em cuidados de saúde primários. Assim, mesmo aqueles exantemas que apresentem eventualmente uma elevada taxa de consulta, como os exantemas víricos, os mais frequentes, exibem uma subnotificação importante nos sistemas de registo. Se estes registos fossem melhorados, e a comparação relativa entre os diferentes exantemas efectuada com maior rigor, médicos e crianças beneficiariam, já que o diagnóstico diferencial seria mais fácil, e o tratamento mais célere, principalmente se estiver presente uma complicação que necessite de referenciação. Com este trabalho, pretendeu-se caracterizar os exantemas cujos dados melhor são conhecidos e caracterizados no nosso meio. Observa-se que o Sarampo e a Rubéola, apresentam uma incidência muito menor quando comparada com outros países da Europa, onde se encontra emergente, que o Eritema Infeccioso e o Exantema Súbito, ambos exantemas de origem maculopapular, apesar de bastante frequentes, oferecem desafios diagnósticos relativamente ao diagnóstico diferencial com outros exantemas de igual morfologia, e que a varicela continua sendo o exantema vesicular mais prevalente.

Referências Bibliográficas

1. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood - infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7(4): 309-16.
2. Frieden IJ, Resnick SD. Childhood exanthems. Old and new. *Pediatr Clin North Am.* 1991; 38(4): 859-87.
3. Hogan PA. Viral exanthems in childhood. *Australas J Dermatol.* 1996; 37: S14-6.
4. Dyer JA. Childhood viral exanthems. *Pediatr Ann.* 2007; 36(1): 21-9.
5. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, Buttery R, Hadden F, Cohen B, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunized English population. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 202–206.
6. Vega Alonso T, Gil Costa M; Rodríguez Recio MJ, de la Serna Higuera P ; Incidencia y características clínicas de los exantemas maculopapulares de etologia viral. Centinelas de Castilla y León, Red de Médicos. *Aten Primaria.* 2003; 32 (9): 517-23.
7. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J.* 2003; 9(3):4.
8. Chuh, AAT. Viral Exanthems - Why are They Good Choices for Research by Family Physicians? *The Hong Kong Medical Diary.* 2006; 11(3): 13-5.
9. Médicos–Sentinela. O que se fez em 2008. Departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa. 2010; 47-9.
10. Sanz de Miguel MP, Martínez JI, Peña B, Navarro T, Guerrero T, Vera C. Enfermedades exantemáticas en la consulta de Atención Primaria. *Rev Pediatr. Aten Primaria.* 2009; 17(11): e42.

11. Palminha P, Pité MR, Lopo S. Vírus Varicela-zoster. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e Melhoria do seu custo-efectividade, 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde, Ministério da Saúde; 2004. p.205-214.
12. Vianna RA, de Oliveira SA, Camacho LA, Knowles W, Brown D, Pereira AC, et al. Role of human herpesvirus 6 infection in young Brazilian children with rash illnesses. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(6): 533-7.
13. Sousa JC, Sardinha AM, Sanchez JP, Melo M, Ribas MJ. Os cuidados de saúde primários e a medicina geral e familiar em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2001; 2: 63-74.
14. Gíria M, Rebelo-de-Andrade H, Fernandes T, Pedro S, Freitas G. Report on the measles situation in Portugal. *Euro Surveill.* 2008; 13(42):pii=19010. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19010>.
15. Palminha P. Sarampo em Portugal: a caminho da eliminação. *Boletim Epidemiológico. Laboratório Nacional de Referência de Doenças Evitáveis pela Vacinação. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.* 2012; Outubro-Dezembro;1(2):4-5.
16. Andrade HR, Gíria M. Vírus do Sarampo. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e Melhoria do seu custo-efectividade, 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde, Ministério da Saúde; 2004; p.191-204.

17. Gomes CO, Catarina J, Feliciano F, Santos MO, Barbosa R. Doenças de Declaração Obrigatória 2004-2008. Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas da Saúde. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde. 2010.
18. Mason WH. Measles. In: IKliegman HR, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edn. Saunders, Elsevier 2007; chapter 243.
19. Programa Nacional de Vacinação 2012. Lisboa: Direcção Geral de Saúde. 2012.
20. Reforço da Vigilância epidemiológica e Controlo do Sarampo. Lisboa: Direcção Geral da Saúde. 2011.
21. Who Epidemiologic brief. Vaccine-preventable Diseases and Immunization Programme, WHO Regional Office for Europe. 2012; 26.
22. Measles and rubella monitoring, November 2012. Surveillance Report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. 2012.
23. Orientações Clínicas Ambulatório em Idade Pediátrica. Sarampo. Urgência Pediátrica Integrada do Porto (UPIP). Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN). 2008. p.55.
24. Bialecki C, Feder HM, Grant-Kels JM. The six classic childhood exanthems: A review and update. Journal of the American Academy of Dermatology. 1989; 5 (11): 891-903.
25. World Health Organization. Measles. 2013. [document on the Internet] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>
26. Nichols EM. Atypical measles syndrome: a continuing problem. Am J Public Health. 1979; 69(2):160-2.

27. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004;189 Suppl 1:S4-16.
28. Manikkavasagan G, Ramsay M. The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: a review. *J Obstet Gynaecol.* 2009; 29(7):572-5.
29. Anselem O, Tsatsaris V, Lopez E, Krivine A, Le Ray C, Loulergue P, et al. Measles and pregnancy. *Presse Med.* 2011; 40(11):1001-7.
30. Guillet M, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Grangeot-Keros L, Benoist G, Nedellec S, Benachi A et al. Measles in pregnancy: a review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012 May; 41(3):209-18.
31. Ministério da Saúde. Decreto Regulamentar nº3/95. *Diário da República*, 1ª ser. B, 27 de Janeiro de 1995; 23: 500-501.
32. Palminha P, Pité MR, Lopo S. Vírus da Rubéola. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e Melhoria do seu custo-efectividade, 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde. 2004; p.179-190.
33. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020. World Health Organization. 2012.
34. Saúde Reprodutiva: Doenças Infecciosas e Gravidez. Lisboa: Direcção - Geral da Saúde. 2000; p.11.
35. Mason WH. Rubella. In: IKliegman HR, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edn. Saunders, Elsevier 2007; chapter 244.
36. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 485–505.

37. Palminha P, Pité MR, Lopo S. Parvovirus B19. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e Melhoria do seu custo-efectividade, 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: Direcção-Geral de Saúde; 2004. p. 91-9.
38. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004; 350(6):586-597.
39. Prčić S, Jakovljević A, Duran V, Gajinov Z. Erythema infectiosum in children. A Clinical study. 2006; 59(1-2):5-10.
40. Rashes Among Schoolchildren — 14 States, October 4, 2001–February 27, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Centers for Disease Control and Prevention. 2002; 51(8). Centers for Disease Control and Prevention.
41. G Gonçalves , AM Correia , P Palminha , H Rebelo-Andrade, A Alves. Outbreaks caused by parvovirus B19 in three portuguese schools. *Eurosurveillance* 2005; 10(6): 121-4.
42. Koch CW. Parvovirus B19. In: IKliegman HR, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edn. Saunders, Elsevier 2007; chapter 248.
43. Orientações Clínicas Ambulatório em Idade Pediátrica. Megaloeritema. Urgência Pediátrica Integrada do Porto (UPIP). Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN). 2008. p.54.
44. Bernstein DI, Sahly HME, Keitel WA, Wolff M, Simone G, Segawa C, et al. Safety and Immunogenicity of a Candidate Parvovirus B19 Vaccine. *Vaccine*. 2011; 29(43): 7357–7363.

45. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005; 90:619–623.
46. Charles T. Leach. Roseola (Human Herpesviruses 6 e 7). In: IKliegman HR, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edn. Saunders, Elsevier 2007; chapter 253.
47. Infection. Lissaeur T, Clayeden G. *Illustrated Textbook of Paediatrics*. 3rd edition. Elsevier 2007. Chapter 14.
48. Zerr DM, Maier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005; 352:768–776.
49. Orientações Clínicas Ambulatório em Idade Pediátrica. Exantema Súbito (Roséola Infantil). Urgência Pediátrica Integrada do Porto (UPIP). Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN). 2008. p.53.
50. Davidkin I, Jokinen S, Paananen A, Leinikki P, Peltola H. Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis*. 2005; 191(5):719-23.
51. 11. Ulrich H, Seward Jane F. Varicella. *Lancet*. 2006; 368: 1365-76.
52. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood-infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7(5):414-9.

53. Myers MG, Seward JF, Laussa PS. Varicella-Zoster Virus. In: IKliegman HR, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF(eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edn. Saunders, Elsevier 2007; chapter 250.
54. Fernandes S, Rocha G, Januário L. Hospitalizações por varicela no Hospital Pediátrico de Coimbra (2000-2007). Acta Pediatr Port. 2010; 41(5): 205-8.
55. Orientações Clínicas Ambulatório em Idade Pediátrica. Varicela. Urgência Pediátrica Integrada do Porto (UPIP). Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN). 2008. p.56-57.
56. Neves C, Mouzinho A, Marques JG. Recomendações para a vacinação contra a varicela. Acta Pediatr Port. 2009; 40(4): 185-8.
57. Colaço T, Espírito Santo M. Aciclovir no tratamento da varicela em idade pediátrica: revisão baseada na evidência. Rev Port Clin Geral. 2009; 25: 424-8.
58. Garrido A, Ferreira CP. Vacina da varicela na infância. Rev Port Med Geral Fam. 2012; 28: 116-24.