

Reativação do Herpes Zoster: existe correlação com a infecção pelo SARS-CoV-2 ou com a vacinação contra a COVID-19?

Reactivation of Herpes Zoster: is there any correlation with SARS-COV-2 infection or COVID-19 vaccination?

Reactivación del Herpes Zóster: ¿existe alguna correlación con la infección por SARSCoV-2 o con la vacunación contra la COVID-19?

DOI:10.34119/bjhrv7n3-294

Submitted: May 03rd, 2024

Approved: Jun 24st, 2024

Isabella Tredler Zajdhaft

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá, Instituto de Educação Médica (IDOMED) - campus Città

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: isabella.zajdhaft@gmail.com

Isabelle El-Mann Cohen

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estácio de Sá, Instituto de Educação Médica (IDOMED) - campus Città

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: belleelcohen@gmail.com

Damião Carlos Moraes dos Santos

Doutor em Imunologia e Patogenia

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: interferonalfabeta@gmail.com

RESUMO

Considerando o aumento significativo nos casos de herpes zoster durante a pandemia de COVID-19, questionou-se uma possível correlação entre a reativação do vírus Varicela-Zoster e a doença ou a vacinação contra a COVID-19. Objetiva-se investigar a correlação entre a infecção pelo SARS-CoV-2, sua vacina, e a ocorrência de herpes zoster em idosos. Para tanto, procede-se à realização de uma revisão sistemática da literatura, conduzida nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, utilizando os termos "COVID-19"/ "COVID-19 vaccine", "herpes zoster" e "idosos" em português e inglês, seguindo critérios de inclusão e exclusão previamente definidos e análise criteriosa da qualidade dos estudos selecionados. Desse modo, observa-se que foram encontrados 143 resultados, mas apenas 25 artigos atenderam aos critérios de inclusão. Entre os infectados pelo SARS-CoV-2 com reativação do herpes zoster, a idade mediana foi de aproximadamente 64 anos, com 22,2% homens e 77,8% mulheres, e um intervalo médio de 4,2 semanas entre a infecção por COVID-19 e o herpes zoster. Quanto à vacinação anti-SARS-CoV-2, sugere-se que as vacinas de RNAm apresentariam um maior risco de reativação do vírus Varicela-Zoster, o que permite concluir que o vírus que afeta o sistema

respiratório também interfere no sistema imunológico, possivelmente favorecendo a manifestação do herpes zoster, especialmente em idosos não vacinados. A vacina de mRNA mostrou um risco possivelmente maior de reativação do vírus Varicela- Zoster, mas são necessários mais estudos para confirmar essa associação.

Palavras-chave: COVID-19, Herpes Zoster, idosos, vacinação, reativação.

ABSTRACT

Considering the significant increase in herpes zoster cases during the COVID-19 pandemic, questions have arisen about a possible correlation between the reactivation of the Varicella-Zoster virus and the disease or COVID-19 vaccination. It aims to investigate the correlation between SARS-CoV-2 infection, its vaccine, and the occurrence of herpes zoster in the elderly. To this end, we proceed to do a systematic literature review was conducted using the PubMed, LILACS, and SciELO databases, using the terms "COVID-19"/"COVID-19 vaccine", "herpes zoster", and "elderly" in Portuguese and English, following predefined inclusion and exclusion criteria and a careful analysis of the quality of the selected studies. In this way it is observed that 143 results were found, but only 25 articles met the inclusion criteria. Among those infected with SARS-CoV-2 with herpes zoster reactivation, the median age was approximately 64 years, with 22.2% men and 77.8% women, and a mean interval of 4.2 weeks between COVID-19 infection and herpes zoster. Regarding anti-SARS-CoV-2 vaccination, it is suggested that mRNA vaccines may pose a higher risk of Varicella-Zoster virus reactivation, which allows us to conclude that the virus affecting the respiratory system also interferes with the immune system, possibly favoring the manifestation of herpes zoster, especially in unvaccinated elderly individuals. The mRNA vaccine showed a possibly higher risk of Varicella-Zoster virus reactivation, but more studies are needed to confirm this association.

Keywords: COVID-19, Herpes Zoster, elderly, vaccination, reactivation.

RESUMEN

Considerando el aumento significativo en los casos de herpes zóster durante la pandemia de COVID-19, han surgido preguntas sobre una posible correlación entre la reactivación del virus Varicela-Zóster y la enfermedad o la vacunación contra el COVID-19. Tiene como finalidad investigar la correlación entre la infección por SARS-CoV-2, su vacuna y la aparición de herpes zóster en los ancianos. Para ello se procede una revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO, utilizando los términos "COVID-19"/"COVID-19 vaccine", "herpes zóster" y "ancianos" en portugués e inglés, siguiendo criterios de inclusión y exclusión predefinidos y un análisis cuidadoso de la calidad de los estudios seleccionados. De esta manera, se observa 143 resultados, pero solo 25 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. Entre los infectados por SARS-CoV-2 con reactivación de herpes zóster, la edad mediana fue de aproximadamente 64 años, con un 22,2% de hombres y un 77,8% de mujeres, y un intervalo medio de 4,2 semanas entre la infección por COVID-19 y el herpes zóster. En cuanto a la vacunación contra el SARS-CoV-2, se sugiere que las vacunas de ARNm pueden presentar un mayor riesgo de reactivación del virus Varicela-Zóster, lo que permite concluir que el virus que afecta al sistema respiratorio también interfiere con el sistema inmunológico, favoreciendo posiblemente la manifestación del herpes zóster, especialmente en individuos ancianos no vacunados. La vacuna de ARNm mostró un riesgo posiblemente mayor de reactivación del virus Varicela-Zóster, pero se necesitan más estudios para confirmar esta asociación.

Palabras clave: COVID-19, Herpes Zóster, ancianos, vacunación, reactivación

1 INTRODUÇÃO

Um aumento da incidência de herpes zoster durante a pandemia de COVID-19 foi relatado em várias regiões do mundo e no Brasil, com uma média geral brasileira aumentada em 35,4% durante a pandemia (março a agosto de 2020) quando comparada ao mesmo intervalo no período pré-pandêmico nos anos de 2017 a 2019 (MAIA et al., 2021). Tal fato impulsionou diversos estudos científicos recentes que postularam uma possível associação da infecção pelo SARS-CoV-2 com a reativação do vírus da Varicela-Zoster (VZV) (ALGAADI, 2022).

Diante do exposto, a compreensão acerca da possível relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a reativação do VZV é de extrema importância, uma vez que a COVID-19 foi apontada como a principal emergência de saúde pública mundial. Além disso, é importante uma ampla discussão sobre o suposto risco que algumas vacinas contra a COVID-19 poderiam representar para a reativação do VZV, visando evitar que conclusões inadequadas sejam feitas de forma a prejudicar a estratégia de vacinação contra a COVID-19.

Dessa maneira, a presente revisão sistemática buscou averiguar essa possível relação em idosos, a fim de discutir se, de fato, a associação é verdadeira ou apenas uma mera eventualidade. Tal entendimento poderá abrir caminhos para que outros estudos sejam realizados de modo a se identificar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, podendo ser de grande relevância para o desenvolvimento de tratamentos e terapias para ambas as enfermidades.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O herpes zoster (HZ) é causado pelo mesmo vírus responsável pela catapora, *Varicela-Zoster* (VZV) ou *Herpesvírus Humano-3* (HHV-3), mas, apesar de compartilharem o mesmo agente etiológico, são manifestações clínicas distintas (PATIL et al., 2022). Nessa perspectiva, após a contaminação pelo vírus Varicela-Zoster, normalmente durante a infância, o vírus se mantém em estado de latência no organismo, mas pode ser reativado caso surjam condições favoráveis para a sua replicação, como momentos de disfunção do sistema imunológico (ANDRADE et al., 2022) (OTONI et al., 2022). Em relação à prevenção promovida por intermédio da vacina contra herpes zoster, constata-se a redução da incidência de complicações, sendo indicada para pessoas com mais de 50 anos, mesmo que elas já tenham manifestado quadro de herpes zoster em algum momento da sua vida. Já o tratamento da doença é feito a partir de antivirais, principalmente o Valaciclovir que, se iniciado nas primeiras 72 horas de

doença, diminui a severidade, a duração e os riscos de complicações do herpes zoster (PATIL *et al*, 2022).

Em relação à COVID-19, trata-se de uma infecção respiratória aguda pelo betacoronavírus *SARS-CoV-2*, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global (HU *et al*, 2021). Apesar do grande impacto causado pela pandemia de COVID-19, os imunizantes foram extremamente importantes para conter a doença, sendo todos eficazes, efetivos, seguros e com autorização de uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Muitas enfermidades que alteram a homeostase do sistema imune são capazes de reativar ou estimular o desenvolvimento de infecções latentes como a do VZV nos indivíduos (LEVIN *et al*, 2012). Além disso, alguns estudos também sugeriram uma possível relação entre os quadros de HZ e a vacinação anti-COVID-19, mas permanecem insuficientes para afirmar essa correlação.

3 MÉTODOS

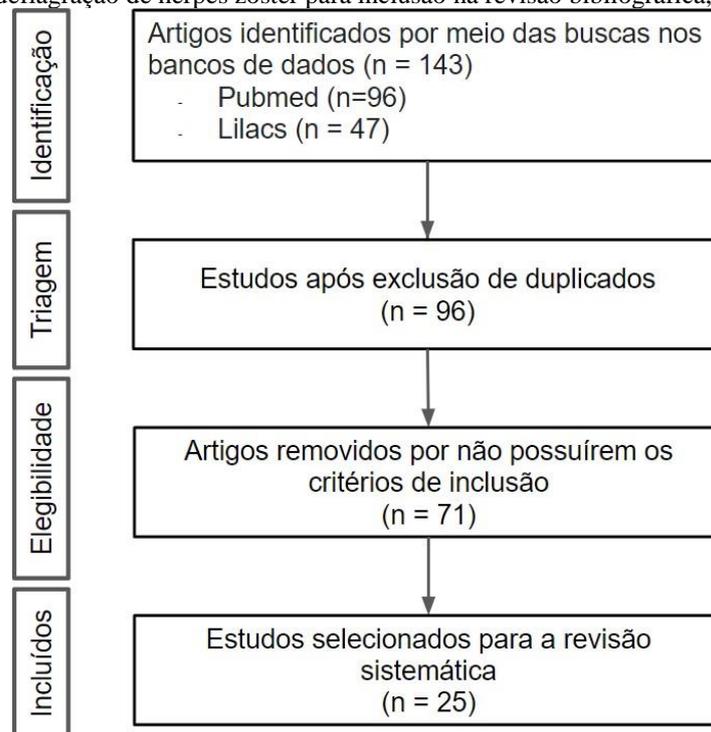
As etapas realizadas para a revisão foram: definição dos critérios de inclusão e de exclusão, avaliação dos desfechos de interesse, verificação da precisão dos resultados, análise da qualidade dos artigos e validação das análises utilizadas. Em cada estágio, o conteúdo específico foi ilustrado, baseando-se em informações publicadas em relatos de

caso, cartas ao editor, artigos originais e/ou em revisões sistemáticas, narrativas e integrativas que possuem relação com a temática.

A busca bibliográfica foi feita a fim de coletar e comparar dados sobre o tema proposto. Os artigos foram consultados nas bases de dados *PubMed (MEDLINE)*, *SciELO* e *LILACS*. Foi realizado o cruzamento entre os seguintes descritores em duas estratégias de busca: “COVID-19” AND “herpes zoster” AND “elderly” e “COVID-19vaccine” AND “herpes zoster” AND “elderly”. Utilizaram-se artigos escritos em inglês ou português, sendo estes publicados a partir de 2020 até a presente data. Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: (I) População: idosos; (II) Exposição: deflagração de HZ após ou simultaneamente à COVID-19 ou depois da aplicação da vacina anti-SARS-CoV-2; (III) Desfecho: a possível relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 ou a vacina anti-SARS-CoV-2 e a deflagração do VZV. Foram excluídos os artigos repetidos, dados incompatíveis com os critérios de inclusão e trabalhos que apresentavam, em consonância, outras comorbidades que estejam associadas ao sistema imune.

Dois autores avaliaram, de modo independente e cegado, os títulos e resumos dos estudos a partir dos critérios de inclusão e de exclusão definidos para esta revisão. Buscaram-se na íntegra os artigos que não apresentassem títulos e resumos esclarecedores para não arriscar a exclusão de estudos com importantes informações para a presente pesquisa. Para a validação dos estudos incluídos, os autores consideraram possíveis fontes de equívoco, as quais poderiam comprometer a relevância do trabalho. Portanto, foram selecionados os estudos que cumpriram os critérios de inclusão.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de seleção de estudos sobre associação entre a infecção e a vacina de SARS-CoV-2 com a deflagração de herpes zoster para inclusão na revisão bibliográfica, de 2020 a 2023.



Fonte: Elaborado pelos autores.

4 RESULTADOS/DESENVOLVIMENTO

Foram identificados 96 estudos, porém, a partir dos critérios estabelecidos para revisão bibliográfica, foram selecionados 25 trabalhos ao todo (Tabela 1), sendo 8 referentes à relação entre a COVID-19 e o herpes zoster, 15 referentes à associação entre a vacina contra o SARS-CoV-2 e o herpes zoster e 2 artigos que relacionam tanto a infecção quanto sua respectiva vacina com a deflagração de herpes zoster.

Tabela 1. Artigos selecionados para a presente revisão.

Artigos	Ano	Autor	Tipo de artigo (tipo de estudo)	Conclusão
Herpes Zoster Co-Infection in an Immunocompetent Patient With COVID-19	2020	Saati et al. (5)	Relato de Caso (Descritivo)	Mais estudos são necessários para validar a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a reativação do HZ, a qual não é muito frequente. Há uma hipótese de que a redução dos níveis de linfócitos CD3 + e CD8 +, induzida pelo SARS-CoV-2, pode ser relacionada à reativação do VZV.
Herpes zoster in COVID-19 positive patients	2020	Tartari et al. (8)	Carta para o editor (Descritivo)	A linfopenia e o decréscimo de linfócitos CD4 + e CD8 + pela COVID-19 são as principais hipóteses que parecem favorecer a reativação de HZ.
Herpes zoster following COVID-19: a report of three cases	2020	Brambilla et al. (4)	Relato de Caso (Descritivo)	A linfopenia induzida pelo SARS-CoV-2 é uma hipótese válida para explicar a reativação de HZ, mas são necessários mais estudos para, realmente, comprovar essa associação e, principalmente, para indicar se essa relação existe mesmo após a recuperação clínica e funcional de pacientes com COVID-19.
A Rare Case of Varicella-Zoster Virus Reactivation Following Recovery From COVID-19	2021	Desai et al. (5)	Relato de Caso (Descritivo)	Mais estudos tornam-se necessários para afirmar a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a reativação do VZV, mas, biologicamente, existem dados que favorecem a existência dessa relação.
Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review	2021	Diez-Domingo et al. (6)	Revisão Narrativa (Revisão)	Deve-se discutir se o tratamento contra VZV deve ser iniciado antes da vacinação contra a COVID-19. Além disso, apesar das vacinas de mRNA demonstrarem possível relação com a reativação do vírus, mais estudos devem ser realizados para confirmar essa relação.
Reactivation of Varicella Zoster Virus after Vaccination for SARS-CoV-2	2021	Psichogiou et al. (4)	Relato de Caso (Descritivo)	As causas definitivas ainda não são conhecidas, mas tanto a vacina de mRNA quanto a própria infecção por COVID-19 podem reativar o VZV.
Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine-	2021	Eid et al. (4)	Carta para o editor (Descritivo)	A imunossenescência dos pacientes relatados,
The Pfizer-BNT162b2 mRNA-based vaccine against SARS-				

CoV-2 may be responsible for awakening the latency of herpes varicella-zoster virus	2021	Maldonado et al. (2)	Séries de Casos (Coorte)	juntamente com a imunomodulação gerada pela administração das vacinas anti-SARS-CoV-2, que suprimem certas subpopulações de células, poderia explicar o despertar da latência do VZV. Provavelmente, há uma relação causal entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a deflagração do HZ.
Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship?	2022	Algaadi	Revisão Sistemática (Revisão)	Esse estudo não encontrou fortes evidências que associam a infecção primária de SARS-CoV-2 com a de VZV ou com asua reativação. Por isso, mais pesquisas tornam-se necessárias para validar a associação em questão e para encontrar as consequências de longo prazo da COVID-19.
Characteristics of herpes zoster infection in patients with COVID-19: a systematic scoping review	2022	Czech et al. (2)	Revisão de Escopo (Revisão)	O estresse psicológico gerado na pandemia de COVID-19 e a linfopenia originada na infecção pelo SARS-CoV-2 favorecem a hipótese de que há relação entre a COVID-19 e a infecção VZV ou sua reativação. Mais estudos são necessários para estabelecer os fatores de risco do HZ com foco nos desfechos clínicos.
Clinical characteristics and outcomes of patients with Herpes Zoster Infection in the context of SARS-CoV-2 infection. A case report and a systematic review	2022	Thada et al. (8)	Revisão Sistemática (Revisão)	Nos estudos revisados encontrou-se um risco relevante de reativação do HZ durante uma infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a vacinação contra a COVID-19.
Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights	2022	Martinez-Reviejo et al. (9)	Revisão Sistemática (Revisão)	Profissionais da área da saúde devem estar cientes de que os pacientes que receberam vacinas contra a COVID-19 podem apresentar dor na cavidade oral e na orofaringe devido à reativação do VZV.
A narrative review and clinical anatomy of herpes zoster infection following COVID-19 vaccination	2022	Iwanaga et al. (6)	Revisão Narrativa (Revisão)	Pode haver uma ligação entre diversas vacinas contra a COVID-19 e a reativação do herpes zoster, o que merece estudos adicionais.
Acute herpes zoster radiculopathy mimicking cervical radiculopathy after ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination	2022	Dermawan et al. (4)	Relato de Caso (Descritivo)	A partir da possibilidade de

<p>A case report of Herpes Zoster Ophthalmicus and Meningitis after COVID-19 Vaccination</p>	<p>2022</p>	<p>You et al. (3)</p>	<p>Relato de Caso (Descritivo)</p>	<p>reativação do VZV, acredita-se ser importante informar os pacientes sobre esse risco potencial e recomendar um monitoramento cuidadoso após a vacinação. O diagnóstico precoce e o tratamento antiviral podem interromper a progressão da doença e prevenir complicações debilitantes. Nesta série de casos, observa-se uma clara tendência de reativação do VZV após a vacinação com mRNA em comparação com a vacina de vetor (21 após vacinação com mRNA vs. um após vacina de vetor). A disfunção imunológica causada pela vacina pode desempenhar um papel na reativação de uma infecção latente pelo VZV. Uma intensa resposta inflamatória pode desencadear alterações na resposta imune, possibilitando a reativação do VZV. Porém, no caso relatado, o paciente utilizou uma vacina de mRNA com infecção aguda, o que não é recomendado. O HZ pode ocorrer pouco tempo após a vacinação de mRNA contra a COVID-19, com uma frequência maior em relação à vacinação contra a influenza, sem mortalidade relacionada ao caso. Mais dados são necessários para confirmara associação entre a vacinae a reativação do VZV. Uma incidência mais alta de HZ foi estatisticamente detectável após a vacinação contra a COVID-19. O comprometimento temporário da imunidade mediada por células T específicas para o VZV pode influenciar a patogênese pós-vacinação do HZ. Essa coorte consta que não há associação entre a vacina</p>
<p>Herpes zoster reactivation after COVID-19 vaccination - a retrospective case series of 22 patients.</p>	<p>2022</p>	<p>Naoum et al. (2)</p>	<p>Carta para o editor (Retrospectivo)</p>	
<p>SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination during herpes zoster infection in an elderly man</p>	<p>2022</p>	<p>Katayama et al. (2)</p>	<p>Carta para o editor (Descritivo)</p>	
<p>Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273)</p>	<p>2022</p>	<p>Préta et al. (6)</p>	<p>Comunicação Curta (Associação)</p>	
<p>Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus</p>	<p>2022</p>	<p>Hertel et al. (8)</p>	<p>Artigo Original (Coorte)</p>	
<p>Assessment of Herpes Zoster</p>		<p>Akpanak et al.</p>	<p>Artigo Original</p>	

Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine	2022	(6)	(Coorte)	<p>contra a COVID-19 e a reativação de VZV. Sugere-se que o aumento da diferenciação de Th17 e da sinalização de IL-17 podem induzir a reativação do HZ durante uma infecção pelo SARS-CoV-2. Ademais, estudos recentes analisados divulgaram que todas as vacinas contra a COVID-19 aprovadas na Europa, até sua data de publicação, também podem induzir a reativação do VZV.</p> <p>A necrose retinal aguda, sintoma de reativação do VZV, pode ser desenvolvida após a aplicação de vacinas de mRNA.</p>
COVID-19 infection and vaccines: potential triggers of Herpesviridae reactivation	2023	Navarro-Bielsa	Revisão Integrativa (Descritivo)	<p>estudos recentes analisados divulgaram que todas as vacinas contra a COVID-19 aprovadas na Europa, até sua data de publicação, também podem induzir a reativação do VZV.</p> <p>A necrose retinal aguda, sintoma de reativação do VZV, pode ser desenvolvida após a aplicação de vacinas de mRNA.</p>
A case of acute retinal necrosis associated with reactivation of varicella zoster virus after covid-19 vaccination	2023	Iwai et al. (4)	Relato de Caso (Descritivo)	<p>O caso contribui para a investigação da possível conexão entre a infecção por HZ e as vacinas de mRNA, especialmente a BNT162b2. No entanto, os benefícios da vacinação superam eventuais desvantagens.</p>
Herpes Zoster Following COVID-19 Vaccine Booster	2023	Shahrudin et al. (3)	Relato de Caso (Descritivo)	<p>O estudo sugere um potencial aumento do risco de HZ após a segunda dose das vacinas de mRNA, possivelmente impulsionado pelo aumento do risco em indivíduos com idade ≥ 50 anos sem histórico de vacinação contra o herpes zoster.</p>
Risk of herpes zoster following mRNA COVID-19 vaccine administration	2023	Florea et al. (8)	Artigo Original (Coorte)	<p>Não foi encontrado um risco aumentado para Herpes Zoster associado à vacinação com BNT162b2 (Pfizer). No entanto, pode haver um risco aumentado para indivíduos com menos de 40 anos.</p>
Multiregional Population-Based Cohort Study for Evaluation of the Association Between Herpes Zoster and mRNA Vaccinations for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2: The VENUS Study	2023	Ishiguro et al. (6)	Artigo Original (Coorte)	

Fonte: Elaborado pelos autores.

4.1 A INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E A RETIVAÇÃO DO VZV

Dos oito artigos selecionados que relacionam a infecção pelo SARS-CoV-2 coma deflagração de herpes zoster, quatro são estudos descritivos – 3 relatos de casos e 1 carta para o editor – e quatro são revisões – 2 sistemáticas, 1 narrativa e 1 de escopo. Os casos incluíram ambos os sexos e foram relatados em diversos continentes, incluindo Europa (Itália, Espanha), Ásia (Arábia Saudita, Índia, Paquistão) e América do Norte (Estados Unidos).

Um total de 168 casos foram incluídos na presente análise a partir dos estudos selecionados, todos eles apresentaram coinfeção pelos vírus SARS-CoV-2 e HZ. Desses casos, 5 (3%) foram publicados como relatos de casos, 4 (2,4%) como carta parao editor e 159 (94,6%) como estudos de revisão. A idade média dos pacientes que apresentaram os vírus HZ e SARS-CoV-2 nos estudos descritivos foi de 64,22 anos e variou de 44 a 74 anos (idade mediana: 68 anos), sendo 2 homens (22,2%) e 7 mulheres (77,8%).

Tabela 2. Distribuição da erupção cutânea por HZ nos estudos descritivos (n=9).

Autor	Idade/sexo	Número de pacientes	Localização do rash (Número de pacientes)
Saati et al. (5)	57 anos /M	1	Distribuição do dermatomo T4: do mamilo direito à escápula direita.
Tartari et al. (8)	68 anos /F 70 anos /M 71 anos /F 74 anos /F	4	Segundo ramo do nervo trigêmeo (3); Vesículas no dorso (1).
Brambilla et al. (4)	44 anos /F 64 anos /F 68 anos /F	3	Multimérico (1); Intercostal (1); Tóraco-abdominal (1).
Desai et al. (5)	62 anos /F	1	Dermátomos direitos T11-12.

Fonte: Elaborado pelos autores

4.2 VACINA CONTRA SARS-CoV-2 E A REATIVAÇÃO DE HZ

Dos 15 artigos selecionados que relacionam a vacina contra a COVID-19 com a reativação do herpes zoster, 8 são estudos descritivos - 5 relatos de caso, 2 cartas ao editor e 1 série de casos -, 1 estudo retrospectivo - 1 série de casos -, 4 estudos originais de coorte, 1 estudo de associação e 1 estudo de revisão, o qual era uma revisão narrativa. Dentre os estudos selecionados, os casos incluíram ambos os sexos e foram relatados em diversos continentes, como Europa (Grécia, Espanha, Alemanha e França), Ásia (Líbano, Coreia do Sul, Japão e Malásia), América (Estados Unidos) e Oceania (Austrália).

Tabela 3. Distribuição da plataforma vacinal por número de pacientes nos estudos descritivos (n=12.324).

Autor	Ano	Número de Pacientes com HZ	Plataforma Vacinal: número respectivo de pacientes
Psichogiou et al. (4) Eid et al. (4)	2021	7	BNT162b2 (Pfizer): 7 mRNA COVID vaccine (nãoespecificada): 1
	2021	1	
Maldonado et al. (2)	2021	2	BNT162b2 (Pfizer): 2
Iwanaga et al. (6)	2022	399	BNT162b2(Pfizer): 351 mRNA-1273 (Moderna): 28 AZD1222 (AstraZeneca): 14 mRNA COVID vaccine (não especificada): 1 SARS-CoV-2 vaccine inativada: 5
Dermawan et al. (4)	2022	1	AZD1222 (AstraZeneca): 1
You et al. (3)	2022	1	BNT162b2 (Pfizer): 1
Naoum et al. (2)	2022	22	BNT162b2 (Pfizer): 15 mRNA-1273(Moderna): 6 SARS-CoV-2 vacina inativada: 1
Katayama et al. (2)	2022	1	BNT162b2 (Pfizer):1
Préta et al. (6)	2022	7728	BNT162b2 (Pfizer): 5931 mRNA-1273 (Moderna): 1797
Hertel et al. (8)	2022	2204	Não especificado
Akpandak et al. (6)	2022	891	BNT162b2 (Pfizer): 468 mRNA-1273 (Moderna): 373 Ad26.COVS.S vaccine (Janssen): 50
Iwai et al. (4)	2023	1	BNT162b2 (Pfizer): 1
Shahrudin et al. (3)	2023	1	BNT162b2 (Pfizer): 1
Florea et al. (8)	2023	873	BNT162b2 (Pfizer): 344 mRNA-1273 (Moderna): 529
Ishiguro et al. (6)	2023	192	BNT162b2 (Pfizer): 192

Fonte: Elaborado pelos autores.

4.3 A INFECÇÃO E A VACINA ANTI-COVID-19 E A REATIVAÇÃO DO VZV

Os artigos selecionados, que relacionam a infecção e a vacinação contra a COVID-19 com a deflagração de herpes zoster, foram de Martinez-Reviejo et al. e de Navarro-Bielsa,

sendo essas, revisões sistemática e integrativa, respectivamente. Os casos incluíram ambos os sexos e foram relatados na Espanha (MARTINEZ-REVIEJO et al., 2022; NAVARRO-BIELSA et al., 2023).

Na revisão de Martinez-Reviejo et al., foram incluídos 179 casos de HZ após a vacinação e 39 casos após a infecção de COVID-19, enquanto não há evidências de quantos casos foram analisados no trabalho de Navarro-Bielsa. Em geral, a idade dos pacientes que apresentaram quadro de HZ após ou simultaneamente à infecção pelo SARS-CoV-2 e sua vacinação nos estudos foi > 50 anos (MARTINEZ-REVIEJO et al., 2022; NAVARRO-BIELSA et al., 2023).

5 DISCUSSÃO

5.1 A INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 E A REATIVAÇÃO DE HERPES ZOSTER

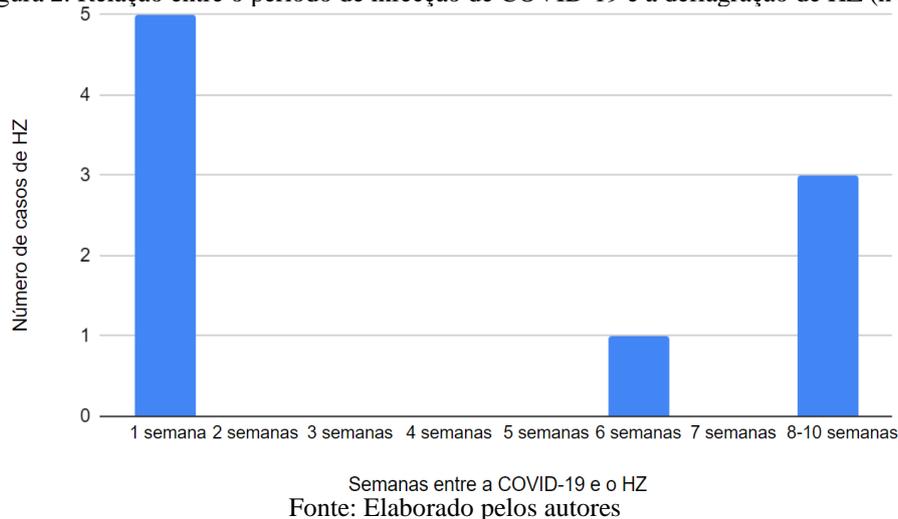
A análise dos artigos incluídos na presente revisão bibliográfica aponta para a possível existência de uma relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a deflagração do herpes zoster. Em relação aos relatos de casos selecionados, o aparecimento dos sintomas de HZ ocorreu, em média, 5 semanas após o início do quadro clínico de COVID-19. Dentre esses estudos, foi observado que os pacientes que tiveram COVID-19 apresentavam quadro de linfopenia, com decréscimo de linfócitos TCD8+ (principalmente em idosos) e TCD4+, o que pode ter propiciado a deflagração do vírus Varicela-Zoster (BRAMBILLA et al., 2020; TARTARI et al., 2020). Além disso, a ativação do sistema imune inato, incluindo o sistema complemento, na tentativa de conter a infecção pelo SARS-CoV-2, pode causar no organismo uma reação semelhante à sepse, com o desenvolvimento de uma tempestade de citocinas inflamatórias. Por conseguinte, gera-se uma desregulação do sistema imunológico com uma manutenção, ou inclusive uma progressão, do estado hiper inflamatório, um ambiente propício para a reativação do HZ (SAATI et al., 2020). Em alguns dos casos descritos, o reaparecimento do VZV não ocorreu durante a infecção por COVID-19 ativa, mas alguns dias ou semanas após o desaparecimento dos sintomas. Ademais, a deflagração de HZ pode ocorrer mesmo em quadros assintomáticos de COVID-19 (DESAI et al., 2021). Em geral, os relatos de casos incluídos na presente pesquisa apresentaram a manifestação de herpes zoster em pacientes acima de 50 anos e que contraíram anteriormente a infecção pelo SARS-CoV-2, o acometimento de 1 dermatomo - em maioria, na região do tórax ou na face, em especial o herpes zoster oftálmico - e evidenciaram uma clara associação com a idade. Vale ressaltar que uma das limitações do

presente estudo é a grande quantidade de relatos de caso (estudos descritivos) que foram selecionados, ou seja, possuem um nível de evidência insuficiente para se afirmar categoricamente correlações causais.

Em relação aos artigos de revisão, pode-se citar um estudo que incluiu 35 artigos revisados, sendo esses, 16 relatos de caso e 19 estudos observacionais, nos quais se observou que mais de 40% dos pacientes tinham desenvolvido quadro de herpes zoster disseminado após a infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, foi sugerido que aspectos psicológicos, como o estresse durante a pandemia de COVID-19, podem ter influenciado no quadro de alteração do sistema imune, o que pode ter contribuído para a deflagração do herpes zoster (CZECH; NISHIMURA, 2022). Nos casos incluídos em outro estudo de revisão, destacou-se que em simultaneidade ou poucos dias após o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2, houve a deflagração de HZ na maioria dos pacientes (THADA et al., 2022). Além disso, outros fatores relacionados à COVID-19 encontrados nas revisões selecionadas que podem ter influenciado na reativação do VZV são a linfopenia e a exaustão de linfócitos (DIEZ-DOMINGO et al., 2021). A fisiopatologia da linfopenia em questão tem diversas hipóteses. Nesse sentido, suspeita-se que o vírus SARS-CoV-2 possa invadir diretamente os linfócitos e induzi-los à apoptose, o que reduz a resposta antiviral. Inclusive, o vírus pode promover a lise de células imunes, por meio do seu efeito citopático direto e afetar órgãos linfoides, como nódulos linfáticos e baço. Finalmente, como resultado dos danos pelo SARS-CoV-2, há uma tempestade de citocinas inflamatórias, como TNF e IL-6, as quais aumentam a concentração de ácido láctico e, portanto, inibe-se a proliferação de linfócitos, causando a linfopenia em questão (THADA et al., 2022). Ademais, também há a exsudação de linfócitos circulantes nos tecidos pulmonares inflamatórios, o que pode contribuir com o quadro. Por fim, a exaustão dos linfócitos após a hiperativação inicial, levando à morte induzida por ativação, também contribuiu para a linfopenia induzida pela infecção pelo SARS-CoV-

2. Seguindo esse contexto, as células imunes possivelmente afetadas são: linfócitos T (CD4+ e CD8+) – como evidenciado anteriormente nos relatos de casos –, linfócitos B e células NK (DIEZ-DOMINGO et al., 2021; THADA et al., 2022; NAVARRO- BIELSA et al., 2023). Dessa forma, deve-se enfatizar a importância da disponibilização de uma vacina efetiva contra VZV, especialmente para indivíduos acima de 50 anos, uma vez que existe a permanência da circulação do SARS-CoV-2, com uma tendência endêmica (ALGAADI, 2022).

Figura 2. Relação entre o período de infecção de COVID-19 e a deflagração de HZ (n=9).



5.2 A VACINAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 E A REATIVAÇÃO DO VÍRUS VARICELA ZOSTER

A partir da análise dos estudos revisados, verificou-se que a maioria são relatos de caso e que se pode observar possíveis inferências sobre a relação entre a reativação do herpes zoster e vacinas de mRNA, tais como a BNT162b2 (Pfizer) e a mRNA-1273 (Moderna). Um desses estudos descreve uma reação característica de infecção por VZV uma semana após a imunização com a vacina de mRNA em um paciente idoso de 82 anos com hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia (SHHRUDIN; MOHAMED-YASSIN; NIK MOHD NASIR, 2022). Em outro relato de caso, é apresentado um paciente homem de 79 anos com hipertensão, doença arterial coronariana e glomerulonefrite que também desenvolveu reações características, como erupções cutâneas, cinco dias após se imunizar contra a COVID-19 por meio da vacina de mRNA. Embora não se saibam ainda os mecanismos que causam a reativação do VZV nos idosos, deve-se ter um cuidado em pacientes de risco que apresentam outras comorbidades concomitantes, garantindo um acompanhamento ativo e seguro após a vacinação (EID et al., 2021).

Apesar de ainda não confirmado cientificamente, em um estudo de coorte incluindo 1.052.362 de participantes foi sugerido que existe um risco potencialmente aumentado de herpes zoster, após a segunda dose da vacina de mRNA, em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos sem histórico de vacinação contra o zoster (FLOREA et al., 2023). O artigo de Iwanaga e col., por outro lado, relata que o aparecimento de HZ tem sido mais comum após a primeira dose da vacina, considerando um intervalo de 1-24 dias (IWANAGA et al., 2022). Já de acordo com Akpandak e col. não é possível afirmar um risco aumentado de HZ após a vacinação anti-

SARS-CoV-2, tanto após a primeira dose, quanto após a segunda dose (AKPANDAK et al., 2022). Tal fato demonstra que mais estudos devem ser realizados para se concluir em qual intervalo há o desenvolvimento de sintomas ou se há, de fato, uma relação entre as vacinas de mRNA e a deflagração do herpes zoster.

Em um outro estudo retrospectivo conduzido na Alemanha, entre os meses de janeiro a agosto de 2021, foram avaliados 118 pacientes que deram entrada no Hospital Heidelberg com herpes zoster, sendo 22 deles com até 21 dias após a vacinação contra a COVID-19. Dentre esses 22 pacientes, 21 dos que desenvolveram a doença utilizaram a

vacina de mRNA: 15 pacientes receberam a BNT162b2 (Pfizer) e 6 pacientes receberam a mRNA-1273 (Moderna) (NAOUM; HARTMANN, 2022). Desse modo, cabe analisar o perfil de segurança das vacinas de mRNA, como a BNT162b2, que foi descrito como: dor leve e moderada de curta duração no local onde foi aplicada a vacina. No entanto, a incidência de herpes zoster não foi incluída como efeito adverso, fato que implica a necessidade de mais estudos acerca dos efeitos colaterais das vacinas de mRNA quando associadas à COVID-19 (PSICHOGIOU et al., 2021). You e col. evidencia em seu estudo alguns sintomas associados ao HZ como lesões palpebrais, doenças de córnea e erupções cutâneas dolorosas que podem resultar em sequelas a longo prazo (YOU; AHN; CHO, 2022). A título dessa constatação, Katayama e col. demonstram um paciente de 84 anos com desenvolvimento de rash cutâneo na área correspondente ao primeiro ramo nervo trigêmeo (KATAYAMA; OTA, 2022). Dermawan e col. retratam um outro paciente de 84 anos que, três dias após se imunizar contra a COVID-19, desenvolveu uma radiculopatia decorrente de HZ (DERMAWAN et al., 2022). Iwai e col. relata um caso de necrose retiniana aguda em um indivíduo de 78 anos, dois dias após a vacinação contra a SARS-CoV-2 com o uso de BNT162b2 (IWAI et al., 2023).

Um dos principais fatores que influenciam no surgimento de doenças, tais como a reativação do VZV, é a imunossenescência. Segundo Psychogiou e col., há uma possível incapacidade temporária das células CD8 +, o que possibilita a reativação do VZV. Assim, entende-se que a linfopenia (diminuição da população de linfócitos T), aliada à baixa produção de células efetoras, podem ser fortes indícios na possível reativação do VZV quando utilizada a vacina de mRNA (MALDONADO; ROMERO-AIBAR, 2021). Ademais, à medida que a idade avança, tanto a probabilidade de desenvolver casos graves da doença quanto os riscos de complicações aumentam devido ao processo de imunossenescência adaptativa. (HERTEL et al., 2022). O estudo publicado por Pretá e col. também postula que exista um reduzido risco de reativação do VZV em pessoas com menos de 40 anos quando comparadas com indivíduos mais idosos (PRÉTA et al., 2022). Contraditoriamente, na coorte estudada por Ishiguro et

al., não foi possível constatar um risco aumentado entre a vacina anti-SARS-CoV-2 e HZ em indivíduos idosos, porém, foi observado um risco significativamente aumentado para um subgrupo de indivíduos mais jovens (ISHIGURO et al., 2023). No estudo de Martinez-Reviejo et al., foi postulado que indivíduos vacinados contra o SARS-CoV-2 ou com infecção estão expostos a um risco relevante de reativação do vírus da Varicela-Zóster. Porém, esses indivíduos apresentam um quadro autolimitado com rash localizado na região do dermatomo, dentro de 10 dias após a vacinação ou infecção (MARTINEZ-REVIEJO et al., 2022).

Configuram-se muitas questões quanto aos efeitos da vacina de COVID-19 e reações adversas inesperadas. Por isso, tais reações devem ser monitoradas de perto e a vigilância mantida, uma vez que tais imunizantes ainda não foram testados a longo prazo (MALDONADO; ROMERO-AIBAR, 2021).

Quanto às limitações do estudo, cabe ressaltar que a presente revisão incluiu, em sua maioria, relatos de casos, o que torna difícil a generalização para uma população mais ampla. Além disso, é importante destacar que muitos desses casos apresentavam comorbidades concomitantes, fato que pode impactar na reativação do VZV nos pacientes descritos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos atuais apontam para a necessidade de se investigar mais a relação entre herpes zoster e COVID-19 ou vacina anti-SARS-CoV-2. Acredita-se que o vírus respiratório possa afetar o sistema imunológico, aumentando o risco de herpes zoster, especialmente em idosos não vacinados. Embora haja indicações preliminares de que as vacinas de mRNA contra COVID-19 possam estar ligadas à reativação da herpes zoster, são necessárias mais pesquisas para confirmar essa associação. Os dados da presente revisão sugerem a importância da oferta gratuita da vacina contra o vírus Varicela- Zoster para pessoas com mais de 50 anos. Essa medida pode ser uma alternativa crucial para mitigar desigualdades e proteger grupos vulneráveis.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Estácio de Sá (PIBIC/UNESA) e à Escola de Medicina da Universidade Estácio de Sá – Campus Città América, Rio de Janeiro, por incentivar a produção do presente estudo e por fomentar fortemente a busca pela ciência.

REFERÊNCIAS

- AKPANDAK, I. et al. Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 11, p. e2242240, 16 nov. 2022.
- ALGAADI, S. A. Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? **Infection**, v. 50, n. 2, p. 289–293, abr. 2022.
- ANDRADE, A. F.; DE FIGUEIREDO, B. Q.; CUNHA, G. N. Relação imunológica causal entre a reativação do Herpes Zoster e pacientes infectados ou vacinados contra o Sars-Cov 2: uma revisão de literatura: Causal immunological relationship between Herpes Zoster reactivation and patients infected or vaccinated against Sars-Cov 2: a review of the literature. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 22952–22957, 23 nov. 2022.
- BRAMBILLA, L. et al. Herpes zoster following COVID-19: a report of three cases. **European Journal of Dermatology**, v. 30, n. 6, p. 754–756, dez. 2020.
- CZECH, T.; NISHIMURA, Y. Characteristics of herpes zoster infection in patients with COVID -19: a systematic scoping review. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 9, p. 1087–1092, set. 2022.
- DERMAWAN, A. et al. Acute herpes zoster radiculopathy mimicking cervical radiculopathy after ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination. **BMJ Case Reports**, v. 15, n. 4, p. e248943, abr. 2022.
- DESAI, H. D. et al. A Rare Case of Varicella-Zoster Virus Reactivation Following Recovery From COVID-19. **Cureus**, 1 jan. 2021.
- DIEZ-DOMINGO, J. et al. Can COVID-19 Increase the Risk of Herpes Zoster? A Narrative Review. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 4, p. 1119–1126, ago. 2021.
- EID, E. et al. Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 9, p. 5231–5232, set. 2021.
- FLOREA, A. et al. Risk of herpes zoster following mRNA COVID-19 vaccine administration. **Expert Review of Vaccines**, v. 22, n. 1, p. 643–649, 31 dez. 2023.
- HERTEL, M. et al. Real-world evidence from over one million COVID -19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 36, n. 8, p. 1342–1348, ago. 2022.
- ISHIGURO, C. et al. Multiregional Population-Based Cohort Study for Evaluation of the Association Between Herpes Zoster and mRNA Vaccinations for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2: The VENUS Study. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 10, n. 7, p. ofad274, 1 jul. 2023.
- IWAI, S. et al. A Case of Acute Retinal Necrosis Associated with Reactivation of Varicella Zoster Virus after COVID-19 Vaccination. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 31, n. 1, p. 233–235, 2 jan. 2023.

IWANAGA, J. et al. A narrative review and clinical anatomy of herpes zoster infection following COVID -19 vaccination. **Clinical Anatomy**, v. 35, n. 1, p. 45–51, jan. 2022.

KATAYAMA, S.; OTA, M. SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination during herpes zoster infection in an elderly man. **DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)**, v. 23, p. 143–144, 1 maio 2022.

KENNEDY, P.; GERSHON, A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. **Viruses**, v. 10, n. 11, p. 609, 2 nov. 2018.

LEVIN, M. J. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. **Current Opinion in Immunology**, v. 24, n. 4, p. 494–500, ago. 2012.

MAIA, C. M. F. et al. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 732–733, mar. 2021.

MALDONADO, M. D.; ROMERO-AIBAR, J. The Pfizer-BNT162b2 mRNA-based vaccine against SARS-CoV-2 may be responsible for awakening the latency of herpes varicella-zoster virus. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 18, p. 100381, dez. 2021.

NAOUM, C.; HARTMANN, M. Herpes zoster reactivation after COVID-19 vaccination – a retrospective case series of 22 patients. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 5, p. 628–629, maio 2022.

OTONI, Y. F. M. D. et al. Herpes Zoster Oftálmico – clínica / Herpes Zoster Ophthalmic-clinic. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 7856–7861, 28 abr. 2022.

PATIL, A.; GOLDUST, M.; WOLLINA, U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. **Viruses**, v. 14, n. 2, p. 192, 19 jan. 2022.

PRÉTA, L. et al. Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n.7, p. 3529–3534, jul. 2022.

PSICHOGIOU, M. et al. Reactivation of Varicella Zoster Virus after Vaccination for SARS-CoV-2. **Vaccines**, v. 9, n. 6, p. 572, 1 jun. 2021.

SAATI, A. et al. Herpes Zoster Co-Infection in an Immunocompetent Patient With COVID-19. **Cureus**, 4 jul. 2020.

SHAHRUDIN, M. S.; MOHAMED-YASSIN, M.-S.; NIK MOHD NASIR, N. M. Herpes Zoster Following COVID-19 Vaccine Booster. **American Journal of Case Reports**, v. 24, 29 dez. 2022.

TARTARI, F. et al. Herpes zoster in COVID-19-positive patients. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 8, p. 1028–1029, ago. 2020.

THADA, P. K. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with Herpes Zoster Infection in the context of SARS-CoV-2 infection. A case report and a systematic review. **Qatar Medical Journal**, v. 2022, n. 3, 15 set. 2022.

YOU, I.-C.; AHN, M.; CHO, N.-C. A Case Report of Herpes Zoster Ophthalmicus and Meningitis After COVID-19 Vaccination. **Journal of Korean Medical Science**, v. 37, n. 20, p. e165, 2022.