



## Artigo de revisão

# Relação entre Herpes Zoster e a vacina da covid-19: revisão integrativa

Beatriz Vieira Barone<sup>1</sup> , Victória Toledo<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

## Introdução

A coronavírus-19 (COVID-19) foi decretada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020. Diante da alta infectividade do vírus da SARS-CoV-2 e seu impacto clínico, tornou-se uma medida emergencial o desenvolvimento de vacinas contra o patógeno. Utilizou-se como base imunizantes inativados, de DNA ou RNA e recombinantes com conjugados proteicos, e, apesar dos benefícios da imunização, a vigilância a respeito dos seus efeitos colaterais e segurança se fazem sempre obrigatórios (BARDA *et al.*, 2021; DERSAI *et al.*, 2021; ABU-RUMEILEH *et al.*, 2022).

Ensaio clínico na fase 3, realizados para determinar a eficácia da vacinação em larga escala e de um modo acelerado contra o SARS-CoV-2, demonstraram perfis de segurança e imunogenicidade satisfatório para uso. No entanto, identificaram-se efeitos adversos durante o programa de imunização mundial e, dito isso, a monitorização pós aplicação em grande escala dos imunizantes tornou-se extremamente necessária. Constataram-se acometimentos neurais, imunológicos, cardíacos e gastrointestinais, principalmente relacionadas às vacinas de mRNA. Além disso, manifestações dermatológicas foram relatadas, especialmente erupções cutâneas, como os casos de reativação do vírus Varicella-Zoster observados em uma parcela significativa de pacientes, mas umnexo causal definitivo ainda necessita de confirmação (DERSAI *et al.*, 2021; ABU-RUMEILEH *et al.*, 2022).

A Herpes Zoster é uma doença provocada pela reativação do vírus Varicella-Zoster adquirido após uma infecção primária que persiste durante toda a vida do indivíduo. Esse patógeno é inoculado inicialmente por meio das vias aéreas ou pelo contato com a lesão inicial da Varicela, a qual é caracterizada por pápulas polimórficas disseminadas na pele. Após a fase aguda de replicação, o vírus

**Autor correspondente:** Beatriz Vieira Barone | [beatriz.barone@soufunorte.com.br](mailto:beatriz.barone@soufunorte.com.br)

**Recebido em:** 15|12|2022. **Aprovado em:** 20|09|2023. **Como citar este artigo:** Barone BV, Toledo V. Relação entre Herpes Zoster e a vacina da covid-19: revisão integrativa. Revista Bionorte. 2023;12(suppl. 3):44-51. <https://doi.org/10.47822/bn.v12iSuppl.3.980>

permanece latente nos gânglios da raiz dorsal e dos nervos cranianos devido ao seu neurotropismo. Diante de um declínio da imunidade mediada por células, a Herpes Zoster manifesta-se sob forma de vesículas sobre uma base eritematosa, associada à dor ou desconforto, em áreas correspondentes aos dermatômos. Também pode-se desenvolver meningite, encefalite e neuralgia pós-herpética em alguns casos (PATIL *et al.*, 2022; ABU-RUMEILEH *et al.*, 2022).

Diante do exposto, sabe-se que as reações adversas às vacinas da COVID-19 são cada vez mais relatadas em trabalhos científicos e banco de dados, mediante a sua significância clínica. Embora a vacina seja considerada segura, ainda há necessidade de uma revisão abrangente sobre essa temática. O objetivo deste trabalho foi avaliar se há evidente relação entre a Herpes Zoster e a vacinação da COVID-19.

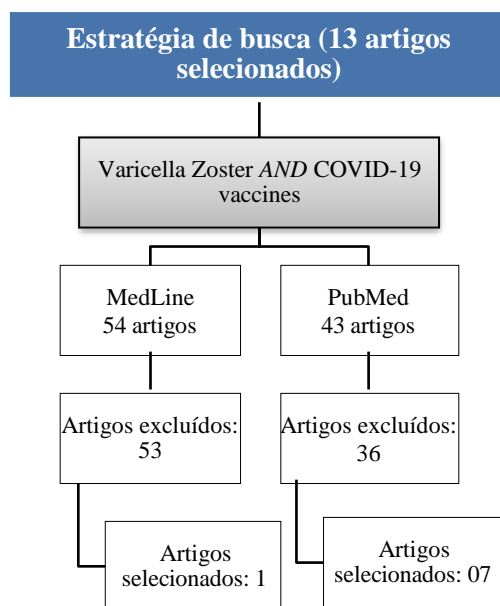
## Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que consistiu na busca e avaliação criteriosa dos estudos publicados acerca de uma temática pré-definida. A pergunta norteadora para a investigação foi: Qual a relação entre a reativação da Herpes Zoster e os indivíduos vacinados contra a Covid-19?

A busca científica ocorreu por meio das bases de dados PubMed e MedLine, utilizando os descritores “Varicella Zoster” e “COVID-19 vaccines” unidos pelo operador booleano *AND*. Os filtros utilizados consistiram em textos completos e trabalhos publicados no último ano (2021-2022). O período de busca justifica-se pelo contexto da produção, liberação e uso das vacinas na população.

Incluíram-se os artigos disponíveis como texto completo que abordavam a temática determinada e excluíram-se cartas ao editor, dissertações, teses, artigos de revisão e relatos de caso, além de estudos em duplicidade.

Inicialmente, encontraram-se 125 publicações a partir do uso dos descritores nas duas bases de dados referidas. Após a leitura do título e resumo, foram descartados aqueles cuja temática abordava características apenas da Herpes Zoster ou apenas das vacinas contra a COVID-19. Esse processo resultou na escolha de 97 produções científicas, que foram analisadas quanto aos critérios de inclusão e exclusão, com um desfecho de dez estudos; Após a leitura na íntegra, eliminou-se dois artigos cuja temática não relacionou-se com a reativação da Herpes Zoster pós vacinação contra o Sars-Cov-2, sendo a amostra final composta por oito trabalhos.

**Fluxograma 1** - Estratégia de busca aplicada (n=8).**Resultados**

Referente ao ano de publicação, a maior parte dos artigos analisados foram publicados em 2022, sendo apenas duas produções em 2021. Quanto à origem, um estudo ocorreu na Espanha, dois possuíam abrangência global, um na Alemanha, um possuiu envolvimento asiático, um em Kuwait, um na Turquia e um em uma clínica de vacinação Israelense. Em relação à população analisada, a maior parte dos trabalhos contou com a população que desenvolveu Herpes Zoster depois de receber pelo menos uma dose da vacina.

Os resultados contaram com dois estudos observacionais, um de caso-controle, um retrospectivos, dois coortes, um estudo clínico e um multicêntrico.

**Quadro 1** – Características dos estudos selecionados. (n=8).

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
Abu-Rumeileh <i>et al.</i> , 2022	Estudo retrospectivo	Todos os pacientes admitidos no Hospital Universitário de Ulm (Alemanha) com Doença Neurológica Induzida por Varicella-Zoster (VZD-ND) entre janeiro e abril de 2021.	Avaliar se há associação entre a vacinação e a reativação da Herpes Zoster com acometimento cerebral.	Não foram reveladas diferenças estatísticas relevantes quanto ao papel da imunização contra COVID-19 e a HZ com acometimento neurológico quando comparado a pacientes que não receberam a vacina e desenvolveram VZD-ND.
Almutairi <i>et al.</i> , 2022	Estudo observacional	Pacientes diagnosticados por Herpes Zoster em	Avaliar se há o risco de desenvolver	Dentre o grupo vacinado, três pacientes desenvolveram Herpes Zoster após a primeira dose da vacina, enquanto dois

		clínicas ambulatoriais do Departamento de Dermatologia em Kwait, entre os períodos de março de 2020 a julho de 2021, e que tenham sido vacinados ou infectados pelo vírus da SARS-CoV-2.	apresentações clínicas relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 e à vacinação com a vacina de mRNA.	pacientes após a segunda dose da vacina. Dos cinco pacientes, quatro eram indivíduos saudáveis com menos de 45 anos e o quinto possuía 67 anos. Todos apresentaram neuralgia segmentar, de intensidades variadas.
Brosh-Nissimov <i>et al.</i> , 2021	Estudo coorte	Pacientes que receberam a vacina da BNT162b2 em uma mesma clínica de vacinação em Israel.	Comparar a incidência de herpes orofaríngeo antes e após a vacinação com a vacina da COVID-19 Pfizer/BioNTech.	Observou-se 103 pacientes antes e, em média, 7 dias depois da vacinação com a BNT162b2 por meio do exame swab orofaríngeo. Nenhum paciente recebeu diagnóstico de doença sintomática pelo vírus da Herpes Zoster. Nenhum paciente relatou parestesia ou paralisia facial após a vacinação. Houve um aumento da positividade no PCR para o Herpes Simplex 1 (HSV1) após a vacinação, porém insignificante.
Catalá <i>et al.</i> , 2021	Estudo observacional transversal	Pacientes espanhóis acometidos por reações cutâneas após 21 dias de qualquer dose da vacina.	Descrever e classificar as reações cutâneas pós vacina contra COVID-19.	Identificaram-se 405 reações cutâneas em 391 pacientes de 31 hospitais públicos e clínicas privadas. Observou-se que 41 (10,12%) correspondiam à reativação do vírus Varicella-Zoster (VZV). Dentre esses pacientes, a idade média foi de 60 anos, 60,9% do sexo feminino, 63,41% após a primeira dose, tempo médio de reação de 6,9 dias e duração de 12,1 dias de manifestação. 63,41% foram casos moderados e 36,15% obtiveram licença médica.
Hertel <i>et al.</i> , 2022	Comparação de coortes	Todos os pacientes que compareceram à organizações de saúde vinculadas à rede de pesquisa TriNetX, que possui abrangência internacional de 19 países.	Analisar se há maior risco de reativação de Herpes Zoster nos pacientes vacinados contra SARS-Cov-2	Na coorte composta por indivíduos vacinados, observou-se que 2.204 pacientes desenvolveram a Herpes Zoster (HZ) dentro de 60 dias. Já no grupo não vacinados, 1.223 pacientes foram acometidos. Calculou-se o risco de desenvolver HZ em 0,20% para a coorte 1 em comparação a 0,11% para a coorte 2. A diferença de risco de 0,09% foi significativamente alta considerando os estudos estatísticos ( $p < 0,001$ ; intervalo de confiança 95%)
Kahraman <i>et al.</i> , 2022	Estudo multicêntrico	Pacientes com mais de 18 anos que foram vacinados com a vacina da Coronavac ou da Pfizer e procuraram ambulatórios de dermatologia ou de emergência em todas as regiões da Turquia.	Investigar se há associação entre reações cutâneas e sistêmicas e a vacinação contra a COVID-19, com as vacinas Coronavac/Sinovac e Pfizer/BioNTech.	Entre os 2290 indivíduos em estudo, foram observados 8 e 9 casos de Herpes Zoster após a primeira dose da vacina da Coronavac e da Pfizer/BioNTech, respectivamente. Já após a segunda dose, foram identificados 10 casos de Herpes Zoster relacionados à vacina da Coronavac, enquanto não foi relatado nenhum caso com a Pfizer/BioNTech.

Li <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico	Pacientes que possuíam reações adversas cutâneas pós vacinação contra a COVID-19, em um hospital universitário com indivíduos asiáticos.	Analisar os acometimentos cutâneos ocorridos após a vacinação contra Covid-19.	Observou-se 132 pacientes com reações cutâneas pós-vacina, as quais ocorreram após 7-20 dias, prevalecendo a urticária e eczema. Relatou-se a Herpes Zoster como um acometimento raro.
Préta <i>et al.</i> , 2022	Estudo caso/não caso	Relatórios registrados no VigiBase até 30 de junho de 2021 contendo uma reação de Herpes Zoster pós-vacina. Os dados possuem abrangência global.	Descrever os casos e avaliar o risco de desenvolvimento de Herpes Zoster após o uso de vacinas de mRNA contra a Covid-19.	716.000 de 26.246.348 notificações eram a respeito da reativação de Herpes Zoster (HZ) com vacinas de mRNA. 66,4% dos pacientes eram do sexo feminino; a idade média de acometimento foi 60 anos, com menor risco em pacientes com menos de 40 anos; 97% dos casos apresentaram reações cutâneas, com maior frequência após a primeira dose e em cerca de 7 dias após a administração; quando comparadas com vacinas contra influenza, as vacinas contra COVID-19 associam-se à maior notificação de reativação de HZ.

## Discussão

A Herpes Zoster ocorre em indivíduos previamente infectados pelo vírus Varicella-Zoster (VZV), que se torna latente nos gânglios dos nervos cranianos e da raiz dorsal após a primoinfecção. A reativação do VZV decorre de um declínio do sistema imunológico, principalmente a imunidade mediada por células, tornando eventos imunossupressores, como a senescência e pacientes reumatológicos em tratamento, potenciais fatores de risco. Quanto à reativação pela vacina da COVID-19, os mecanismos envolvidos ainda não foram totalmente definidos. Uma das hipóteses é a limitação da resposta imune aos vírus latentes, com uma diminuição da competência dos linfócitos TCD4+ e TCD8+, além das citocinas inflamatórias, devido ao seu trabalho focado em responder contra a vacina da COVID-19. Diante da sua resposta canalizada apenas ao imunizante, torna-se suscetível o retorno das manifestações clínicas relacionadas ao vírus da Herpes Zoster (HERTEL *et al.*, 2022).

A respeito da prevalência da Herpes Zoster como uma forma de efeito adverso do processo de imunização, três estudos analisaram as reações cutâneas pós vacina de uma maneira ampla, sendo encontrados 10,12% e 0,6% de casos de reativação do vírus Varicella-Zoster (VZV) em pesquisas realizadas na Espanha e na Turquia, respectivamente. Outro estudo ocorrido em um hospital universitário asiático referiu a manifestação de Herpes Zoster como rara. A diferença entre os desfechos pode ter sido influenciada pelo reduzido número de amostras do estudo espanhol (405

reações cutâneas) e asiático (132 pacientes) se comparado ao estudo turco (4479 reações cutâneas). No entanto, a partir dessas análises pode-se observar uma relação casuística entre a vacina e o desenvolvimento da doença (CATALÁ *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022; KAHRAMAN *et al.*, 2022).

Em relação à reativação da Herpes Zoster estar intimamente relacionada à vacina ou compreender um evento ao acaso no período pandêmico, pode-se observar em um estudo coorte que a incidência de Herpes Zoster é maior entre indivíduos imunizados, se comparados a não vacinados. Desse modo, inferiu-se um potencial de risco significativamente alto para a perda da latência viral associado às vacinas de mRNA contra a COVID-19. Uma análise semelhante foi feita por outro estudo, que teve como base de pesquisa os imunizantes de mRNA-1273 (Moderna) e BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), constatando uma incidência maior de Herpes Zoster em pacientes vacinados contra COVID-19 do que a relatada após a vacinação da gripe. Em contrapartida, dois estudos não encontraram diferenças estatísticas significativas de acometimento, dentre os quais o parâmetro de análise em uma pesquisa alemã foi o desenvolvimento de Doença Neurológica Induzida pelo VZV pós-vacina em um hospital universitário, e na pesquisa feita em Israel, o método utilizado para identificação da infecção foi Swab orofaríngeo, desconsiderando a possível ocorrência da doença em outros sítios (HERTEL *et al.*, 2022; PRÉTA *et al.*, 2022; ABU-RUMEILEH *et al.*, 2022; BROSH-NISSIMOV *et al.*, 2021).

Com referência à análise epidemiológica realizada por três estudos, verificou-se concordância entre os eles quanto ao predomínio do sexo feminino. Ao analisar a média de idade entre os pacientes acometidos, constatou-se 37 anos em um trabalho realizado com cinco casos em Kwait, 50,7 em uma pesquisa de 405 reações pós-vacina de abrangência nacional espanhola e 60 anos em um estudo de análise de dados global que investigou 7.728 casos. Em relação ao tempo de início da reação de reativação da Herpes Zoster, observou-se cerca de sete dias após a aplicação da vacina, com duração dos sintomas de doze dias, sendo a maior parte após a primeira dose (CATALÁ *et al.*, 2021; PRÉTA *et al.*, 2022; ALMUTAIRI *et al.*, 2022).

No que diz respeito aos tipos de vacinas mais relacionados com o desenvolvimento de Herpes Zoster, verificou-se que há maior relação ao se tratar de imunizantes com base de mRNA, sendo BNT162b2 (Pfizer) seguido do mRNA-1223 (Moderna) os mais prevalentes, e poucos casos com imunizantes a base de adenovírus, como AZD1222 (AstraZeneca) (PRÉTA *et al.*, 2022; CATALÁ *et al.*, 2022). Apenas um estudo utilizou como grupo amostral pacientes previamente vacinados com a Coronovac, constituída pelo vírus atenuado, sendo observado um número maior de casos de Herpes

Barone BV, Toledo V.

Zoster registrados após a imunização pela Coronavac do que em pacientes vacinados pela BNT162b2 (Pfizer) (KAHRAMAN *et al.*, 2022).

É válido mencionar que as limitações encontradas para a realização dessa revisão de literatura se referiram à dificuldade de padronização dos estudos especialmente em relação aos tipos de vacinas a serem comparados entre si e aos métodos de pesquisa utilizados. Outro ponto a ser considerado é a diferença quanto ao tamanho das amostras populacionais observada nos trabalhos, o que limita a comparações entre eles. Diante do exposto, destaca-se a necessidade de mais pesquisas a respeito do risco de reativação da Herpes Zoster em indivíduos vacinados contra a COVID-19, principalmente por meio de estudos clínicos e de caso-controle que possam elucidar uma relação casuística mais definitiva e com maiores evidências científicas entre esses dois eventos.

## Conclusão

Há a possibilidade de uma significativa relação entre as vacinas contra a COVID-19 e a reativação do vírus Varicella-Zoster, e o conseqüente acometimento da Herpes Zoster. Apesar de algumas pesquisas não terem identificado diferença estatística relevante com relação à frequência da doença entre vacinados e não vacinados, a quantidade de estudos que afirmam uma possível casuística devido aos seus resultados encontrados é considerável.

## Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

## Referências

ABU-RUMEILEH, S. *et al.* Varicella zoster virus-induced neurological disease after COVID-19 vaccination: a retrospective monocentric study. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 4, p. 1751-1757, 2022. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10849-3>

ALMUTAIRI, N. *et al.* Herpes zoster in the era of COVID 19: A prospective observational study to probe the association of herpes zoster with COVID 19 infection and vaccination. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 7, p. e15521, 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35434963/>

BARDA, N. M. D. *et al.* Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. **The New England Journal of Medicine** v.385, n. 12, p. 1078-1090, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8427535/>

BROSH-NISSIMOV, Tal *et al.* Oropharyngeal shedding of herpesviruses before and after BNT162b2 mRNA vaccination against COVID-19. **Vaccine**, v. 39, n. 40, p. 5729-5731, 2022. Available from: <https://doi.org/10.1016%2Fj.vaccine.2021.08.088>

CATALÀ A. *et al.* Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. **Br J Dermatol**, v. 186, n. 1, p. 142-152, 2022. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.20639>

DERSAI, H. D. *et al.* Can SARS-CoV-2 vaccine increase the risk of reactivation of Varicella zoster? A systematic review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 11, p. 3350-3361, 2021. Available from: <https://doi.org/10.1111/jocd.14521>

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: JEADV**, v. 36, n. 8, p. 1342-1348. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.18184>

KAHRAMAN, F. C. *et al.* Cutaneous reactions after COVID-19 vaccination in Turkey: A multicenter study. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 21. n. 9, p. 3692-3703, 2022.

LI, Yuan *et al.* "Clinical observation and analysis of skin reactions caused by COVID-19 vaccination." **Dermatologic therapy**, v. 35, n. 10, p. e15746, 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36190010/>

PATIL, A.; GOLDUST, M.; WOLLINA, U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. **Viruses**. v.14, n.2, p. 192, 2022. Available from: <https://doi.org/10.3390/v14020192>

PRETÁ, L-H, *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, 2022. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.15280>