

HERPES-ZÓSTER: ASPECTOS GERAIS E CLÍNICOS

Caroline Brêtas Gonçalves¹, Elenice Stroparo²

Resumo

A herpes-zóster é uma infecção secundária, geralmente autolimitada, do vírus varicela-zóster, herpesvírus tipo 3, e atua principalmente em pacientes imunocomprometidos, como idosos e pacientes portadores do vírus HIV. Para este estudo, foi realizada uma pesquisa no período de agosto a novembro de 2019. O trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica em busca de somar diferentes estudos acerca da patogênese da doença, assim como seus aspectos gerais e de prevenção, para colaborar com futuras evidências de interrupções da latência estabelecida ao fim da doença primária e à inibição da reativação que é intermediada com a queda da capacidade imunológica. A latência provocada pela primeira infecção desse vírus, somada a deficiência de células T CD4 do sistema imune, leva à possibilidade dessa recorrência. A partir do escape das barreiras do sistema imunológico, o vírus volta à forma ativa e se realoja na camada epidérmica, em toda a extensão no nervo acometido. São erupções avermelhadas, muitas vezes necrosadas, que contém o vírus infectante. A vacina contra a Varicela é disponibilizada pelo SUS, mas a vacina específica para herpes-zóster com o vírus em concentração maior do que a vacina da infecção primária só está disponível na rede privada. A ocorrência da doença raramente induz o paciente ao óbito ou acontece mais de uma vez, mas causa grande desconforto durante a fase aguda e graves sequelas nos casos graves, como por exemplo a cegueira provocada pela herpes-zóster oftálmica e a neuralgia pós-herpética que marca a cronicidade da doença, podendo durar meses e até anos.

Palavras-chave: Herpesvírus tipo 3. Latência. Reativação. Profilaxia e prevenção.

Abstract

Herpes zoster is a secondary, usually self-limited, infection of varicella zoster virus, herpesvirus type 3, and acts primarily on immunocompromised patients, such as the elderly and patients with the HIV virus. For this study, a research was conducted from August to November 2019. The study aimed to review the scientific literature in order to add different studies on the pathogenesis of the disease, as well as its general and preventive aspects, to collaborate with future evidence of latency interruptions established at the end of the primary disease and the inhibition of reactivation that is mediated by the drop in immune capacity. The latency caused by the first infection of this virus, added to the deficiency of CD4 T cells of the immune system, leads to the possibility of this recurrence. From the escape of the barriers of the immune system, the virus returns to active form and relocates in the epidermal layer, all the way to the affected nerve. They are reddish, often necrotic eruptions that contain the infecting virus. Varicella vaccine is available from SUS, but the herpes zoster-specific vaccine with the virus in a higher concentration than the primary infection vaccine is only available on the private network. The occurrence of the disease rarely induces the patient to die or happens more than once, but causes great discomfort during the acute phase and severe sequelae in severe cases, such as blindness caused by ophthalmic herpes zoster and postherpetic neuralgia that marks the chronicity of the disease, lasting for months and even years.

Keywords: Herpesvirus type 3. Latency. Reactivation. Prophylaxis and prevention.

¹ Acadêmico do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. carolbg97@hotmail.com

² Farmacêutica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br

1. Introdução

O herpes-zóster (HZ) é uma doença causada pela reativação do vírus da varicela-zóster (VVZ), causador da catapora. Essa reativação é possível já que o vírus se aloja em gânglios sensoriais de uma pessoa infectada, e perdura até o fim de sua vida (BENNETT e WATSON, 2009; PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013). A doença é caracterizada pela formação de bolhas infectadas pelo vírus na pele, normalmente de forma unilateral, pois ocorre sobre o músculo infectado e pode durar semanas (ZOSTAVAX®, 2015).

No âmbito mundial, a estimativa aproximada de casos de HZ é de 30%, atingindo em maior parte pacientes imunocomprometidos (KAWAI, GEBREMESKEL e ACOSTA, 2014; JEON, 2015). Segundo Dworkin *et al.* (2007), a incidência de HZ em pacientes imunocompetentes está entre 1,2 e 3,4 casos a cada 1.000 pessoas por ano. No entanto, em pacientes imunocomprometidos, esse número aumenta de forma considerável, abrangendo de 3,9 a 11,8 casos a cada 1.000 pessoas por ano. A patologia do HZ raramente leva a óbito, mas é de grande importância clínica, tendo em vista a frequência de complicações debilitantes com alta morbidade, como a ocorrência de cronificação da doença, chamada Neuralgia Pós-Herpética (NPH) (PASTERNAK, 2013).

O estudo da latência e reativação do HZ, assim como suas manifestações clínicas, coopera de forma ativa a impedir que essa cascata viral seja reiniciada, melhorando, portanto, a qualidade de vida dos pacientes que possuem o VVZ.

Sendo assim, o presente artigo visa revisar o aspecto patogênico da doença HZ, contribuir para a elaboração de futuras estratégias de interrupção da reincidência da forma ativa do VVZ e suas possíveis complicações.

2. Metodologia

Para a realização da pesquisa e alcance dos objetivos foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Scielo*, *Pubmed*, *Oxford Academic* e Ministério da Saúde. A revisão de literatura descrita neste artigo foi oriunda de buscas das palavras-chave: herpes-zóster, fisiopatologia, complicações, profilaxia e varicela-zóster. A pesquisa ocorreu no período entre agosto a novembro de 2019, contando com artigos dos últimos 10 anos.

3. Discussão

3.1 Patogenia da Herpes Zóster

A HZ é classificado como a infecção secundária do VVZ, também chamado de herpesvírus tipo 3. A primo-infecção desse vírus é chamada de catapora ou varicela (COSTA *et al.*, 2016). Doença normalmente adquirida na infância, a catapora é autolimitada e o sistema imunológico

gera uma resposta formando anticorpos contra o antígeno viral. Dessa forma, parte do vírus é reconhecido e o complexo antígeno-anticorpo acaba com a sintomatologia da doença e, na maioria das vezes, o paciente evolui para a cura (MACHADO *et al.*, 2004; COHEN *et al.*, 2013). No entanto, parte dessa carga viral permanece em latência nos gânglios da raiz dorsal ou até mesmo nos nervos cranianos do paciente (PORTELLA *et al.*, 2012; PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013).

Com o objetivo de escapar da resposta imunológica e aumentar a produtividade da replicação viral, o VVZ permanece na célula por evitar a expressão do MHC I e II, desta forma as células do sistema imune não identificam a presença do vírus no seu interior. Outra forma de evadir-se das defesas do organismo é através da inibição da capacidade dos linfócitos T CD4 reconhecerem a molécula de MHC II e liberarem Intérferons gama (INF- γ), que estimula T CD8 e, assim, aumenta a expressão de moléculas MHC II. A maior expressão do MHC II nas células da pele permite o ataque das CD4 contra as células infectadas, no entanto, ainda não foi observado qual ou quais genes são responsáveis por esse escape do sistema imunológico inato e adaptativo (GERSHON *et al.*, 2010; FREER e PISTELLO, 2018).

O quadro clínico se instala com a replicação viral e se evidencia, primeiramente, com a sintomatologia inespecífica, entre 1 a 4 dias antes das erupções cutâneas. Sinais prodrômicos, como: dor e sensibilidade local, mal-estar, febre e prurido antecedem a formação das bolhas superficiais que caracterizam a doença clinicamente (COELHO *et al.*, 2014; COIMBRA, 2016).

3.2 Aspectos da lesão

A reativação do VVZ não é sistêmica, mas sim local e, por isso, acomete, na maioria dos casos, toda a extensão de um único músculo. As lesões têm forma de bolha e, imerso no líquido vesical, há partículas virais. Dessa forma, as vesículas, quando manipuladas, podem auto contaminar outras porções musculares e, assim, desenvolver mais focos de feridas (SANTOS *et al.*, 2012; COHEN *et al.*, 2013). As áreas mais acometidas são: o nervo sensorial trigêmeo, o cervical, torácico e lombar, porque é onde costuma acontecer o processo de latência do VVZ (GERSHON *et al.*, 2010).

O processo de replicação viral adotado por esse tipo de vírus é chamado de ciclo lítico, caracterizado por 'lisar', ou seja, quebrar a célula infectada depois de usar seu citoplasma para induzir as inúmeras replicações de partículas virais. Esse processo de lise leva à necrose não somente das células epiteliais infectadas, como também toda a extensão de células do gânglio afetado (DWORKIN *et al.*, 2007; GERSHON *et al.*, 2010).

As lesões expressas na fase aguda da doença aparecem na forma de bolhas eritematosas e possuem diâmetro médio entre 3 e 5 mm, que podem aglomerar-se, formando vesículas maiores. Estas, duram cerca de 7 a 10 dias, contendo o vírus na secreção e então, ao final dos 10 dias, as bolhas se transformam em pústulas e em crostas, fase em que a doença se torna

menos contagiosa comparado à vesícula com o líquido aquoso, e segue para a cicatrização. A regressão da sintomatologia dura em torno de 2 a 4 semanas, exceto quando há a ocorrência da chamada NPH, que é a cronificação da dor, podendo durar meses ou até mesmo anos. Eis a razão pela qual a HZ é considerada uma doença de baixa mortalidade, mas de alta morbidade (PASTERNAK, 2013; COIMBRA, 2016).

3.3 Latência e reativação do VVZ

A reativação do VVZ é condicionada ao comprometimento da imunidade celular específica do VVZ, ou seja, quando há defasagem no sistema que reconhece o vírus para combatê-lo (PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013). Além da imunossenescência, que é de ordem natural, doenças que comprometem a integridade celular são gatilhos para possíveis recorrências da replicação viral, tais como: imunodepressão, uso de drogas citotóxicas, câncer, abuso do álcool e até mesmo o estresse (SANTOS *et al.*, 2012).

O processo de reativação do VVZ é possível de acontecer por causa da latência estabelecida pelo vírus a partir da infecção primária. Após a entrada do vírus no organismo e o aparecimento das vesículas características da catapora, o virião (vírus fora da célula) infecta a terminação dos axônios sensoriais nos epitélios e migra em sentido retrógrado na direção dos gânglios sensoriais para estabelecer latência – forma em que o vírus não faz replicação e fica inativo no tecido. A latência ocorre devido a uma série de alterações na membrana do envelope viral, e com isso, perde sua estrutura envoltória, ficando exposto somente o material genético no corpo celular dos axônios ganglionares (DWORKIN *et al.*, 2007; COIMBRA, 2016).

Um estudo feito por GERSHON *et al.* (2010), mencionou outra possibilidade de mecanismo de latência do VVZ, levando em consideração a participação das células T infectadas no processo de latência. A hipótese estudada leva a crer que os linfócitos infectados se fundem com os neurônios e, assim, o corpo celular do neurônio abriga o vírus. Com o vírus no citoplasma neuronal, ele se replica e o neurônio impede a morte celular que estaria prestes a ocorrer, ocasionando a latência. A hipótese baseia-se na expressão de um gene específico que tem ação anti-apoptótica.

Por mecanismos ainda pouco compreendidos, o vírus, durante a reativação, forma novamente o envelope viral e, com a deficiência de células T CD4, que são responsáveis pela defesa contra o VVZ, a replicação viral se torna efetiva e as partículas virais migram nos axônios sensoriais para infectar as células epiteliais, causando o ressurgimento da sintomatologia causada por este herpesvírus (DWORKIN *et al.*, 2007).

3.4 Complicações da doença

Trata-se de uma doença infecciosa que, na maioria dos casos, evolui para a cura (PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013). Entretanto, dentre as principais complicações do curso clínico da doença,

temos a NPH, encefalite, herpes zóster oftálmica, infecções bacterianas, retinite, hemiparesia lateral tardia e mielite. Tais complicações podem perdurar por semanas, meses, anos, e debilitam a qualidade de vida (DWORKIN *et al.*, 2007; GARCIA *et al.*, 2010).

Pacientes imunocomprometidos como idosos e pacientes aidéticos estão mais sujeitos a serem vítimas do HZ, porque a doença se desenvolve com o declínio da resposta imunológica de células T CD4 e são considerados, portanto, a população de risco (DWORKIN *et al.*, 2007). De acordo com COSTA *et al.* (2016), esta doença não possui fator genético ligado ao sexo.

A complicação mais desenvolvida durante o curso da doença é a NPH, diagnosticada como sendo a cronificação da dor do nervo afetado, ou seja, persistência dos sintomas por mais de 30 dias. Essa cronificação possui três fases: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda é a caracterizada pela persistência da dor em 30 dias após o exantema. Na fase subaguda, entende-se que a dor persistiu além do período da aguda. Já a fase crônica, a NPH propriamente dita, onde se diagnostica a real cronicidade da doença, mantém-se a dor por 3 meses ou mais (GARCIA *et al.*, 2010; PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013).

Outra complicação comum relacionada com as complicações da doença é quando o nervo afetado é o trigêmeo, um dos mais acometidos, em aproximadamente 10 a 20% dos casos de HZ (COIMBRA, 2016). Também pode levar à HZ oftálmica a distribuição do nervo nasociliar localizado na face, as complicações mais severas levam à cegueira e torna a saúde dos pacientes ainda mais comprometidas, como demonstrado na figura 1 (DWORKIN *et al.*, 2007; COELHO *et al.*, 2014).



Fig.1: Herpes Zóster oftálmica. Fonte: DWORKIN *et al.*, 2007.

3.5 Fatores de Risco para o HZ

O principal fator de risco para desenvolver a HZ está relacionado a idade. As células T são responsáveis pela resposta imunológica ao VVZ, sendo assim, com o avanço da idade, a

partir de 50 anos, a imunossenescência faz com que ocorra um declínio natural das células de defesa, aumentando, conseqüentemente, a chance de replicação viral (DWORKIN *et al.*, 2007; GERSHON *et al.*, 2010).

Doenças capazes de diminuir a eficácia do sistema imune também são fatores de risco relevantes quando falamos de HZ (GERSHON *et al.*, 2010). A incidência de HZ em pacientes HIV positivo é alta e, nesse caso, a idade não influencia no quadro da doença. Por atingir células TCD4, mesmas células responsáveis pela barreira de proteção contra a replicação viral do VVZ, a diminuição da atividade dessas células de defesa aumenta a susceptibilidade de pacientes com AIDS a terem HZ (DWORKIN *et al.*, 2007; PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013).

Embora seja comprovado que a incidência de HZ não está relacionada ao sexo, o estudo realizado por GERSHON *et al.* (2010) relata que a incidência em mulheres é maior que em homens, e que, talvez, essa maior proporção esteja ligada à maior procura das mulheres por médicos por causa das dores do que os homens. O mesmo estudo refere-se à raça caucasiana também como um potencial fator de risco, juntamente com a susceptibilidade genética, stress psicológico e trauma mecânico. Entretanto, COELHO *et al.* (2014) descreve que a raça negra encontra-se em maior fator de risco, comparada à caucasiana.

3.6 Recorrência do HZ

Os registros relacionados à reincidência de HZ são baixos, em aproximadamente 5% dos casos. Cientistas acreditam que esta rara recorrência é explicada pelo aumento da imunidade ao VVZ, provocada pela alta resposta imunológica produzida pela HZ, gerando resistência a episódios semelhantes (PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013). Em imunocomprometidos, a recorrência é mais comum e pode ocorrer mais de uma vez. Isto porque há deficiência e diminuição da resposta inflamatória e específica ao vírus (COIMBRA, 2016).

3.7 Medidas de prevenção

No ano de 2013, o Ministério da Saúde, juntamente com a secretaria de Vigilância em Saúde, o Departamento de Vigilância Epidemiológica e a Coordenação-geral do programa Nacional de Imunização, publicou uma nota técnica de informe à população acerca da nova vacina que entraria no calendário de vacinação do Sistema Único de Saúde (SUS). Nessa nota, está prevista a nova vacina tríplice-viral + varicela atenuada (BRASIL, 2013^a).

Sabendo que a HZ é resultado da reinfecção sintomática do VVZ, a maneira mais eficaz de prevenção é a vacina contra a Catapora, vacina da Varicela. De maneira que, evitando a doença primária, não há chance de desenvolver a secundária (OLIVEIRA, CASTRO e MIYAHIRA, 2016). A vacina contra a varicela-zóster (VZ) é indicada para crianças e adolescentes. Para crianças, a vacina com o vírus vivo atenuado é de apenas uma dose e, para adolescentes a partir de 13 anos,

são duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas (BRASIL, 2013^b; VACINA VARICELA, 2015). Tal vacina está prevista no calendário de vacinação de crianças do SUS (BRASIL, 2019^a).

O isolamento de pacientes com a confirmação de varicela é outra forma de prevenção indireta da HZ, já que a catapora é transmitida por via oral, assim como a não manipulação das feridas tanto da catapora quanto da HZ pois contém o vírus na forma ativa, podendo ser contraído por via de contato (GERSHON *et al.*, 2010).

A vacinação contra a HZ é indicada apenas para adultos, a partir dos 50 anos que possuem o VVZ em latência no organismo, ou seja, que já apresentaram a doença da catapora (ZOSTAVAX®, 2015). Adultos que nunca entraram em contato com o vírus devem ser vacinados contra a varicela. Contudo, há estudos que dizem que adultos que não desenvolveram a varicela podem ter sido expostos à doença via perinatal ou por contaminação vertical, chamando-a de varicela subclínica. Nesses casos, confirmado o diagnóstico indireto, aconselha-se que tomem a vacina contra o HZ, pois o vírus está em latência no corpo (CARRUSCA *et al.*, 2016).

A vacina HZ é indicada para quem já contraiu a infecção primária, pois a imunização contra a catapora não imuniza contra a HZ, ainda que, tratando-se do mesmo vírus, a baixa na imunidade torne o vírus mais susceptível à replicação viral sem a barreira efetiva da resposta imunológica. Dessa forma, pacientes que já têm a doença em estágio latente podem sofrer reincidência em forma de HZ. Faz-se necessária, portanto, a prevenção da doença com a vacina específica do HZ, com o vírus vivo e atenuado em dose maior do que a vacina que previne a VZ (PASTERNAK, 2013).

3.8 Contraindicação da vacina

A vacina contra HZ é contraindicada em pessoas que sejam alérgicas a algum dos ingredientes da fórmula da vacina, isso inclui alergia a gelatina ou a neomicina. Pacientes que tenham o sistema imunológico comprometido, ou tuberculose ativa não tratada. Mulheres grávidas não devem tomar a vacina e mulheres em período fértil devem ser instruídas a evitar a gravidez pelos próximos 3 meses a partir da injeção da vacina. Esta dose medicamentosa não é indicada para crianças (ZOSTAVAX®, 2015).

3.9 Profilaxia pós-exposição

A profilaxia é mais eficaz quando é realizada antes, como maneira de prevenção, por intermédio de vacina. No entanto, em indivíduos imunodeprimidos e gestantes que nunca tiveram contato com o VVZ é indicada a profilaxia pós-exposição, para não correr risco de contrair a doença com a aplicação da vacina que contém o vírus atenuado, para isso temos a chamada imunoglobulina humana específica (IGHAVZ). A IGHAVZ é obtida do plasma humano contendo altos índices de IgG contra o VVZ e deve ser administrada em até 96 horas depois do contato com o agente infeccioso (BRASIL, 2014).

3.10 Tratamento

O tratamento é feito com base nas evidências clínicas, por isso usa-se a associação de antivirais orais com anti-inflamatórios (COIMBRA, 2016). Em casos de cronificação ou dor intensa, a escolha de antivirais endovenosos entra em ação adicionado a fármacos como antiepilépticos para diminuir a liberação de neurotransmissores excitatórios, aliviando a sintomatologia da dor. A intervenção médica deve ser feita, preferencialmente, em até 72 horas depois do diagnóstico, isto porque quanto maior o tempo até iniciar o tratamento com antiviral, mais chance haverá de se adquirir NPH (SANTOS *et al.*, 2012; COIMBRA, 2016).

Antidepressivos tricíclicos, como a Amitriptilina, e opióides, como o Tramadol, também podem ser relacionados ao uso dos antivirais, sendo a intensidade da dor critério para cada direcionamento médico. O uso de antivirais tópicos não é eficaz como forma de tratamento, mas esses podem ser adicionados como adjuvantes dos antivirais sistêmicos (PORTELLA, SOUZA e GOMES, 2013; COIMBRA, 2016).

O uso de anti-inflamatórios corticosteroides é bastante eficaz, mas não deve ser a primeira opção no começo da sintomatologia, pois os efeitos adversos desse grupo farmacológico devem sempre ser levados em consideração, tendo em vista que pacientes diabéticos, hipertensivos, pacientes com osteoporose e, principalmente, pacientes imunodeprimidos, que são o maior alvo da HZ, têm maior susceptibilidade aos efeitos tóxicos destes medicamentos esteroidais (COIMBRA, 2016).

A Varicela é uma doença de notificação compulsória, no entanto, a HZ não. Entende-se que, evitando as ocorrências da doença primária, o risco e a ocorrência da secundária são retidos, sabendo que, a HZ não é originada de um vírus de infecção recente. O sistema de notificação compulsória adotado pelo MS colabora para o controle de doenças infecciosas que comprometem a saúde da população de maneira a pôr em risco uma região (BRASIL, 2019^b).

Conclusão

A HZ é uma doença que raramente leva indivíduos à morte, mas proporciona limitações severas quando se desenvolve de forma grave. A vacina contra a varicela implementada pelo SUS, mudou positivamente o curso da doença de forma indireta, uma vez que previne a infecção primária. No entanto, a vacina contra a HZ só está disponível na rede privada, com alto custo. Esta situação precisa ser mudada para fazer parte do calendário de vacinação do SUS, principalmente em casos de pacientes idosos que já tenham tido contato com o vírus.

Muito ainda se desconhece acerca de tal doença, há necessidade de respostas na área da imunologia relacionadas ao comportamento viral diante das barreiras do corpo humano e sobre a exploração de possíveis vias de bloqueio desse vírus. Para isso, pesquisas ainda precisam ser realizadas, já que o crescimento demográfico da população, em especial no Brasil, aponta que em alguns anos a maior população será formada por idosos, o principal grupo de risco da HZ.

Ainda não há como interromper a cascata envolvida no processo de latência e reativação, porém, é de suma importância o entendimento desses mecanismos porque, só assim, será possível compreendermos mais a atuação do agente no organismo para, então, incorporar bloqueios que impeçam essa reativação, visando promover uma maior qualidade de vida aos grupos veementemente de risco.

Referências

BENNETT, Gary J; WATSON, C Peter N. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: past, present and future. *Pain research & management* vol. 14, nº 4, p. 275-282, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Calendário de vacinação*. Brasília, DF, 2019^a. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao>. Acesso em novembro de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Herpes (Cobreiro): causas, sintoma, tratamento, diagnóstico e prevenção*. Brasília, DF, 2019^b. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/herpes-zoster>. Acesso em novembro de 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. *Informe técnico de introdução da vacina tetra viral*. Brasília, DF, 2013^a. Disponível em: http://www.sopape.com.br/data/conteudo/arquivos/informe_tecnico_introducao_vacina_tetraviral.pdf. Acesso em novembro de 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*. Brasília, DF, 2014. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual_crie_.pdf. Acesso em novembro de 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. *Varicela*. Brasília, DF, 2013^b. Disponível em: www.minsaude.gov.br/index.php/sua-saude/varicela. Acesso em novembro de 2019.

CARRUSCA, Catarina; MACHADO, Raquel; ALBUQUERQUE, Carolina; CUNHA, Florbela. Herpes zoster como primeira manifestação de infecção por vírus varicela-zoster numa criança saudável. *Nascer e Crescer*, Porto, v. 25, n. 1, p. 38-41, mar. 2016.

COELHO, Pedro Alexandre Barreto; COELHO, Priscila Barreto; CARVALHO, Natalia de Campos; DUNCAN, Michael Schmidt. Diagnóstico e manejo do herpes-zóster pelo médico de família e comunidade. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 32, p. 279-285, ago. 2014.

COHEN, Kenneth R.; SALBU, Rebecca L.; FRANK Jerry; ISRAEL, Igor. Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. *P & T a peer-reviewed journal for formulary management*, vol. 38, nº 4, p. 217-27, apr. 2013.

COIMBRA, Mariana Pires de Carvalho. *O Herpes Zóster no idoso*. 60 p. Trabalho de conclusão de curso (Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2016.

COSTA, Marcos Rogério Menezes da; MONTEIRO, Talita Antônia Furtado; LINHARES, Alexandre da Costa; COSTA, Igor Brasil; KAIANO, Jane Haruto Lima; OLIVEIRA, Darleise de Souza; RAMOS, Francisco Lúzio de Paula; SOUSA, Rita Catarina Medeiros de. Vírus da varicela-zoster: identificação dos genótipos em casos de varicela e herpes-zoster nos Municípios de Ananindeua, Belém e Marituba, Estado do Pará, Brasil. *Rev. Pan-Amaz Saúde*, Ananindeua, n. 3, v. 7, p. 31-41, set. 2016.

DWORKIN, Robert H.; JOHNSON, Robert W.; BREUER, Judith; GNANN, John W.; LEVIN, Myron J.; BACKONJA, Miroslav; BETTS, Robert F.; GERSHON, Anne A.; HAANPÄÄ, Maija L.; MCKENDRICK, Michael W.; NURMIKKO, Turo J.; OAKLANDER, Anne Louise; OXMAN, Michael N.; PAVAN-LANGSTON, Deborah; PETERSEN, Karin L.; ROWBOTHAM, Michael C.; SCHMADER, Kenneth E.; STACEY, Brett R.; TYRING, Stephen K.; WIJCK, Albert J. M. van.; WALLACE, Mark S.; WASSILEW, Sawko W.; WHITLEY, Richard J.

Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases*, supl. 1, vol. 44, p. S1–S26, jan. 2007.

FREER, Giulia; PISTELLO, Mauro. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol.*, vol. 41, supl. 2, p. 95-105, mar. 2018.

GARCIA, João Batista Santos; FERRO, Letácio Santos Garcia; CARVALHO, Anamada Barros; ROCHA, Rosyane Moura da; SOUZA, Livia Maria Lima de. Severe Carbamazepine-Induced Cutaneous Reaction in the Treatment of Post-herpetic Neuralgia. Case Report. *Rev. Bras. Anestesiol*, vol 60, nº 4, p. 429-437, jul/ aug. 2010.

GERSHON, Anne A.; GERSHON, Michael D.; BREUER, Judith; LEVIN, Myron J.; OAKLANDER, Anne Louise; GRIFFITHS, Paul D. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *Journal Clin Virol*, supl. 1, vol. 48, p. S2-S7, may 2010.

JEON, Young Hoon. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment. *The Korean journal of pain*, vol. 28, nº 3, p. 177-84, 2015.

KAWAI, Kosuke; GEBREMESKEL, Berhanu G.; ACOSTA, Camilo J. Systemic review if incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*, 4:e004833, 2014.

MACHADO, Paulo R. L.; ARAUJO, Maria Ilma A. S.; CARVALHO, Lucas; CARVALHO, Edgar M. Immune response mechanisms to infections. *An. Bras. Dermatol.* Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662, dez 2004.

OLIVEIRA, Charles Amaral de; CASTRO, Anita Perpétua Carvalho Rocha de; MIYAHIRA, Susana Abe. Neuralgia pós-herpética. *Rev. dor*, São Paulo, v. 17, supl. 1, p. 52-55, 2016.

PASTERNAK, Jacyr. Vacina contra herpes-zóster. *Einstein*, São Paulo, v. 11, nº1, p.133-134, mar. 2013.

PORTELLA, Ana Virgínia Tomaz; GOMES, Josenília Maria Alves; MARQUES, Hilma Girão; AGUIAR, Larissa Rios. Post-herpetic neuralgia in unusual anatomic area: case report. *Rev. Dor*, vol. 13, n. 2, p.187-190, jun. 2012.

PORTELLA, Ana Virgínia Tomaz; SOUZA, Liane Carvalho de Brito de GOMES, Josenília Maria Alves. Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. *Revista Dor*, São Paulo, nº. 3, vol. 14, p. 210-215, set. 2013.

SANTOS, Manuely Pereira de Moraes; MORAIS, Mariana Pacheco Lima de Assis; FONSECA, Deborah Daniela Diniz; FARIA, Andreza Barkokebas Santos de; SILVA, Igor Henrique Moraes; CARVALHO, Alessandra A. T.; LEÃO, Jair Carneiro. Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento. *Revista CRO*, Recife, vol.11, nº3, p. 191-196, jul./set. 2012.

VACINA VARICELA®. Vacina varicela (atenuada). Responsável Técnico: Fernando C. Lemos. West Point, EUA: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de vacina.

ZOSTAVAX®. Vacina herpes-zóster (atenuada). Responsável Técnico: Fernando C. Lemos. West Point, EUA: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de vacina.