



## REATIVAÇÃO DO VÍRUS VARICELLA-ZOSTER NA PANDEMIA DA COVID-19: UMA RELAÇÃO CAUSAL OU CIRCUNSTANCIAL?

GUSTAVO CAMPOS DE ARAÚJO, AMANDA SANTIAGO MOURA, DAVI PONTES  
GURGEL, SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

### RESUMO

Varicela e Herpes Zoster (HZ) são doenças provocadas pelo vírus Varicella-zoster (VZV), da família *Herpesviridae* e subfamília *Alfaherpesviridae*, o qual tem seu genoma composto por um DNA de fita dupla situado em um capsídeo icosaedro. Antes da Pandemia da COVID-19, as taxas de indivíduos com HZ mantinham-se crescente, mas controlada. Porém, durante a Pandemia, os casos de HZ aumentaram exponencialmente. O objetivo do presente estudo foi analisar o aumento do número de casos de reativação do HZ durante a pandemia da COVID-19. No Brasil o aumento de casos de HZ no período pandêmico foi de 34,5%. Foi realizada uma revisão integrativa a partir da busca ativa de artigos nas bases de dados PubMed e Medline. A pesquisa foi realizada utilizando os termos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Herpes Zoster” ou “Varicella-Zoster Virus”. Os artigos selecionados foram publicados entre o ano 1996 e 2022. O idioma não foi utilizado como critério para a exclusão de qualquer artigo analisado. No total, foram utilizados 29 artigos. Estudos mostraram que alguns indivíduos vacinados com a vacina de mRNA desenvolveram HZ. Além disso, observou-se que pacientes com idade < 40 anos estavam menos propensos ao VZV após a vacinação. O estresse foi um fator prevalente durante a COVID-19 e o seu estudo pode possibilitar a compreensão de como a HZ pode se manifestar em pacientes com as duas infecções virais simultâneas. Apesar de alguns estudos evidenciam uma possível relação entre a COVID-19 e a HZ, é imperativo a realização de estudos mais conclusivos a respeito da relação causal entre essas duas doenças.

**Palavras-chave:** Herpes Zoster; Varicela; Latência; Reativação viral.

### 1 INTRODUÇÃO

O vírus Varicella-zoster (VZV) é um vírus de DNA de fita dupla que causa duas formas de doenças, a Varicela e o Herpes Zoster (HZ), conhecidas popularmente como catapora e cobreiro, respectivamente. A varicela se manifesta na infecção inicial ou primária pelo VZV, principalmente em crianças e caracteriza-se por lesões cutâneas disseminadas por todo o corpo. A sua transmissão ocorre pelo contato direto com o líquido existente nas bolhas ou pela tosse, espirro, saliva e objetos contaminados. Com o desenvolvimento da resposta imune celular e humoral específica, o VZV entra em estado de latência, principalmente, na raiz do gânglio trigeminal. Porém, anos mais tarde, em pacientes que encontram-se em situações de baixa imunidade pode ocorrer a reativação do vírus e o aparecimento do HZ (ELSAIE, NADA, 2020).

A presente revisão literária tem como objetivo analisar a relação da reativação do VZV

e o desenvolvimento de HZ durante a pandemia da COVID-19.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa de dados e de informações obtidas da literatura seguindo 4 etapas: 1) Estabelecer o problema 2) Seleção de artigos de alta confiabilidade e coleta de dados 3) Análise de dados; e 4) Apresentação e Interpretação dos resultados.

Na etapa 1, após ser estabelecido o problema “Houve reativação do VZV durante a pandemia da COVID-19”, foi realizado uma busca ativa de artigos que respondessem ao problema proposto. Na etapa 2, os artigos foram selecionados e teve início a coleta de dados. As buscas foram feitas nas bases de dados PubMed e Medline. A pesquisa foi realizada utilizando os termos “COVID-19”, “SARS-Cov-2”, “Herpes Zoster and COVID-19” ou “Varicella-Zoster Virus.”. No total, foram encontrados 87 artigos, dentre os quais, 12 artigos, incluindo alguns que foram referenciados nos artigos principais, foram escolhidos para serem analisados profundamente. Artigos realizados entre 1996 e 2022 foram utilizados para a obtenção de informações para o estudo. O idioma não foi utilizado como critério para a exclusão de qualquer artigo analisado. Na etapa 3, os artigos foram lidos e os dados obtidos foram analisados individualmente. Em outra ocasião, que correspondeu à etapa 4, houve uma reunião na qual cada integrante desta pesquisa elencou as principais e mais relevantes informações de cada artigo, buscando através da interpretação dos resultados chegar à uma conclusão de uma possível correlação ou não entre as vacinas para Covid-19 ou a própria doença com o aumento no número de casos de HZ.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Sobre o vírus Varicella-zoster (VZV)

O VZV faz parte da família *Herpesviridae*, subfamília *Alfaherpesviridae*, conhecido também como vírus da catapora, vírus da varicela, vírus zoster e herpes vírus humano tipo 3 (HHV-3) (LAING, 2018).

O genoma do VZV é uma molécula linear de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla com 124.884 pares de base, que se encontra dentro do capsídeo icosaedro composto de 162 capsômeros. O envelope contém várias glicoproteínas, sendo as principais, as gE, gB, gH, gI e gC. Essas glicoproteínas permitem que o vírus entre nas células do hospedeiro e são expressas nas membranas das células infectadas durante a replicação viral (ARVIN, 1996). A glicoproteína gE é a mais abundante e a mais imunogênica, com potencial de estimular uma resposta imune robusta mediada por linfócitos T e a produção de anticorpos neutralizantes altamente específicos para a gE (LAING, 2018).

### Infecção primária e reativação do VZV

O processo infeccioso do VZV é dividido em dois momentos: a infecção primária, responsável pelo quadro de varicela e a reativação do estado de latência, que se apresenta sob outra manifestação chamada HZ (LAING, 2018).

A infecção primária tem início com a exposição do indivíduo aos fluidos das lesões da pele ou vesículas, que é altamente infectante, ou pela inalação de gotículas contendo o VZV de um paciente com varicela. Inicialmente, o VZV infecta as células epiteliais do trato respiratório

superior, onde se replica. Após a replicação inicial, os vírions tem acesso às células dendríticas, que ao interagir diretamente com os linfócitos TCD4+ e TCD8+ nos órgãos linfoides (amígdalas e linfonodos) para iniciar o processo de apresentação do peptídeo viral, possibilita o acesso do VZV a esses linfócitos, infectando-os. Como consequência, ocorre a viremia e a disseminação do VZV para a pele, órgãos internos e neurônios sensoriais dos gânglios da raiz dorsal. Durante essa fase inicial, é estabelecida uma resposta imune celular mediada por linfócitos TCD4+ e TCD8+ e a humoral, com produção de anticorpos específicos contra o VZV. Apesar do desenvolvimento de uma resposta imune robusta, específica e eficaz, o VZV não é eliminado e, como consequência entra em estado de latência nos gânglios trigeminais e gânglios da raiz dorsal de indivíduos imunocompetentes. Esse estágio de infecção ocorre geralmente na infância e é geralmente benigna, diferentemente do estágio de reativação do VZV que costuma causar neuralgia pós-herpética. (GILDEN, Donald H. et al, 2000), (KENNEDY, Peter GE, 2002)

A reativação do VZV pode ocorrer mais tarde na vida, como a que ocorre nos idosos devido a imunossenescência. Assim, por meio da disseminação anterógrada, o vírus sai dos gânglios trigeminais e migra para a pele, causando uma infecção neurocutânea característica do HZ. Sabe-se também que a incidência de HZ aumenta em indivíduos com a imunidade reduzida, tais como os pacientes transplantados devido ao uso de imunossupressores, pacientes com imunodeficiência, como na AIDS, pacientes com diabetes, hipertensão e câncer.

### **Resposte imune contra o VZV**

Durante a primeira exposição ao VZV, as glicoproteínas virais são reconhecidas pelos PRRs (Receptores de Reconhecimento de Padrões) ou receptores Toll-like das células de defesa da imunidade inata (GERADA, Chelsea et al, 2020). Esse reconhecimento leva a ativação celular e produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6) ou morte direta da célula infectada. Além disso, algumas células infectadas e células da pele, incluindo fibroblastos e queratinócitos, após detectarem as glicoproteínas do envelope e o DNA viral no citoplasma estimulam os genes do interferon, desencadeando a secreção de Interferon alfa ou citocinas antivirais, limitando a replicação viral.

As células dendríticas processam as proteínas do VZV e apresentam os peptídeos virais para os linfócitos T via moléculas do MHC (complexo principal de histocompatibilidade) de classe I e de classe II, que podem ser reconhecidos pelos linfócitos TCD8+ e TCD4+, respectivamente. Alguns estudos têm mostrado que, como a célula dendrítica é importante na defesa inata e na estimulação da imunidade adquirida, ela possa ser um alvo importante da infecção pelo VZV, funcionando como facilitadora do transporte do vírus da porta de entrada para os linfonodos de drenagem onde o vírus pode infectar os linfócitos T. Segundo Abendroth e colaboradores (2010), o VZV atrapalha a apresentação dos seus peptídeos virais através da regulação negativa do MHC de classe I e da desregulação do MHC II.

Nos gânglios, os linfócitos T monitoram o VZV e a expressão aumentada de quimiocinas e MHC de classe I e II em células gliais satélites resulta na entrada de linfócitos TCD4+ e TCD8+ nestes órgãos (STEAIN et al., 2014). Sabe-se que os linfócitos TCD8+ têm uma maior capacidade de detectar células infectadas pelo VZV, e estão frequentemente associadas a uma ação citolítica direta das células infectadas (LAING et al., 2018).

Sabe-se que a infecção por COVID-19 pode causar alterações nos níveis de leucócitos, resultando em diminuição da contagem de células, principalmente de linfócitos T CD4+ e T CD8+, linfócitos B e células natural killer. Assim, a interferência direta do SARS-COV-2 na desregulação do sistema imunológico associada ao estresse físico e mental do paciente com

COVID-19 pode ser um fator envolvido na reativação do VZV (PONA et al., 2020).

## **Epidemiologia**

No Brasil, entre março de 2017 a agosto de 2018, foi relatado aumento de 15% de HZ. Entretanto, nesse mesmo período dos anos de 2018 e 2019, o aumento foi apenas de 7% (DATASUS, 2022). Porém, no período pandêmico da COVID-19, alguns autores têm observado aumento acentuado de casos de HZ em pacientes que tiveram COVID-19 (ANON, 2020a; MAIA *et.al.*, 2021).

A análise descritiva de um estudo brasileiro mostrou que o percentual de casos novos de HZ por milhão de habitantes aumentou em todas as regiões brasileiras, variando de +23,6% no Noroeste a +77,2% no Centro-Oeste. O aumento médio geral brasileiro atingiu +35,4%, correspondendo a um aumento médio de mais de 10,7 casos por milhão de habitantes durante a pandemia da COVID-19. Segundo os autores, embora a associação entre HZ e COVID-19 não esteja bem estabelecida, foi observado no estudo um aumento de casos de HZ durante a pandemia da COVID-19, o que sugere uma correlação entre essas doenças. Os autores sugerem que estudos clínicos controlados são necessários para esclarecer se essa relação é causal ou circunstancial (MAIA et al., 2021).

## **Reativação do VZV e o desenvolvimento de HZ**

A leucopenia, mais especificamente a linfopenia, observada frequentemente na infecção pelo SARS-COV-2, tem sido aventada como a responsável pela reativação do VZV por muitos estudos. Wang e colaboradores (2020) acompanharam 60 pacientes com COVID-19, no qual 38 (63,3%) deles apresentavam número de linfócitos abaixo dos valores normais. Esse quadro de linfopenia também foi relatado por Algaadi (2022) que analisando 29 casos de pacientes com HZ associada ao SARS-CoV-2, relatou que 44,8% dos pacientes apresentavam linfopenia.

A imunidade adquirida, tanto celular quanto humoral, induz a latência do VZV nos neurônios por décadas após a exposição inicial ao vírus (GERSHON, 2010). Assim, diante dessa premissa é fácil compreender por que em pacientes com COVID-19, que apresentam acentuada linfopenia, observa-se a reativação do VZV.

Além da reativação do VZV em situações de baixa imunidade, como a que ocorre nos idosos devido à imunossenescência, como em pacientes com AIDS devido a imunodeficiência e em pacientes transplantados devido a imunossupressão, alguns estudos têm revelado casos de HZ em pacientes imunizados pela tecnologia de RNA mensageiro mais especificamente, a vacina Pfizer-BioNTech e a Moderna. Préta e Contejean (2022), após analisarem o banco de dados da Organização Mundial da Saúde relataram que de 716.928 indivíduos que receberam a vacina por mRNA, 7.728 desenvolveram HZ após uma semana da vacinação. A sintomatologia mais evidente apresentada por eles foi a erupção cutânea, seguida pelo HZ oftálmico e óticus. Além disso, foi relatado que os indivíduos com idade inferior a 40 anos eram menos propensos a desenvolver HZ após a referida vacinação.

Um outro estudo avaliou a infecção por HZ em sete pacientes imunocompetentes com idade superior a 50 anos, em um intervalo de 7 a 20 dias (mediana de 9 dias). A ocorrência de HZ dentro da janela de tempo de 1 a 25 dias, após a vacinação, mostra o envolvimento da imunidade mediada por linfócitos T e define risco aumentado de desenvolver HZ. A partir desses resultados, os autores sugerem que a vacinação para COVID-19 é uma causa provável de HZ e apoiam a importância da avaliação contínua da segurança da vacina e incentivam a

notificação e comunicação de qualquer evento adverso associado à vacinação (PSICHOGIOU et al., 2021).

Vallianou (2022), publicou um relato de caso de um paciente de 53 anos que teve HZ, sem doenças crônicas e sem fazer uso de medicamentos. Esse paciente relatou nunca ter tido varicela, atestado por exame sorológico, e foi imunizado contra o SARS-CoV-2, e dois anos atrás com a vacina HZ com vírus atenuado. O exame físico revelou erupções cutâneas herpestiformes, vesicular e eritematosa e o indivíduo relatou dor em queimação. Segundo o autor, esse relato de caso apresenta limitações, uma vez que não foi realizado um teste molecular, como a reação em cadeia de polimerase, para comprovar a não infecção pelo VZV. Assim, faz-se necessário investigar se a reativação do VZV, nesse paciente, ocorreu posterior à imunização do SARS-CoV-2 com a vacina com mRNA, em decorrência da interrupção do período de latência da cepa viva ou da ativação do vírus atenuado da vacina Zostavax (VALLIANOU *et al.*, 2022).

Outro fator citado que pode estar envolvido na reativação do VZV de alguns pacientes é o estresse físico e psicológico, que se mostraram prevalentes durante a pandemia da COVID-19 (GUO et al., 2020). Pona e colaboradores (2020) mostraram que o estresse contribui para a redução da imunidade mediada por células e essa condição de imunossupressão pode oferecer a possibilidade de uma coinfeção pelo SARS-CoV-2 e pelo VZV. A análise dos efeitos do estresse possibilita a compreensão, em parte, de como a HZ se manifesta em um paciente afetado pelas duas infecções simultaneamente. Sabe-se que o estresse influencia o funcionamento fisiológico, o qual passa a ser alvo de alterações, como o aumento dos hormônios cortisol, adrenalina e noradrenalina, envolvidos no sistema neuroendócrino (ELLIS et al., 2019; RAJCANI et al., 2021) e/ou uma super ativação do sistema nervoso simpático, que segundo Porzionato e colaboradores (2020), se dá por meio do desequilíbrio no sistema imunológico ou de fatores inflamatórios, da enzima conversora de angiotensina 1/2 e do sofrimento emocional.

#### 4 CONCLUSÃO

Há na literatura relatos de uma possível relação causal entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de HZ, como também após a vacina com mRNA. Porém, outros estudos são necessários para avaliar melhor essa causalidade ou a constatação de uma relação circunstancial, que se desenvolveu em decorrência dos níveis de estresse elevados gerados na pandemia, que influenciaram o desequilíbrio do sistema imunológico, com redução da sua eficiência que favoreceu o aparecimento de doenças como o HZ. A partir dos resultados desses estudos é mister a implantação de condutas profiláticas direcionadas aos pacientes suscetíveis de desenvolver HZ para se evitar as suas manifestações clínicas e complicações.

#### REFERÊNCIAS

ABENDROTH, A., KINCHINGTON, PR, & SLOBEDMAN, B. (2010). Estratégias de evasão imune do vírus *Varicella zoster*. *Virus Varicella-zoster*, 155-171.

ABENDROTH, A., MORROW, G., CUNNINGHAM, A. L., & SLOBEDMAN, B. (2001). *Varicella-zoster virus infection of human dendritic cells and transmission to T cells: implications for virus dissemination in the host. Journal of virology*, 75(13), 6183-6192.

ALGAADi, S. A. (2021). **Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship?**. *Infection*, 1-5.

ARVIN, A. M., MOFFAT, J. F., SOMMER, M., OLIVER, S., CHE, X., VLECK, S., ... & KU, C. C. (2010). Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection. *Varicella-zoster virus*, 189-209.

ARVIN, Ann M. Varicella-zoster virus. **Clinical microbiology reviews**, v. 9, n. 3, p. 361-381, 1996.

Banco de dados público (DATASUS). Ministério da Saúde do Brasil  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def> (acessado em 17 de novembro de 2020).

CATALÁ A , MUÑOZ-SANTOS C , GALVÁN-CASAS C , et al. **Reações cutâneas após a vacinação SARS-COV-2: um estudo transversal espanhol nacional de 405 casos** . *Br J Dermatol* . 2022 ; 186 ( 1 ): 142 - 152 . doi: [10.1111/bjd.20639](https://doi.org/10.1111/bjd.20639)

GERADA, Chelsea et al. Manipulation of the innate immune response by varicella zoster virus. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1, 2020.

GERSHON, A. A., GERSHON, M. D., BREUER, J., LEVIN, M. J., OAKLANDER, A. L., & GRIFFITHS, P. D. (2010). **Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster**. *Journal of clinical virology*, 48, S2-S7.

GILDEN, Donald H. et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 9, p. 635-645, 2000.

GUO, Q., ZHENG, Y., SHI, J., WANG, J., LI, G., LI, C., ... & YANG, Z. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 17-27.

ELLIS, L., FARRINGTON, D. P. , and HOSKIN A.W.. **Handbook of crime correlates**. Academic Press, 2019.

ELSAIE, M. L., and NADA, H.A. **"Herpes zoster (shingles) complicating the course of COVID19 infection."** *Journal of Dermatological Treatment* 33.2 (2022): 1123-1125

KENNEDY, Peter GE. Varicella-zoster virus latency in human ganglia. **Reviews in medical virology**, v. 12, n. 5, p. 327-334, 2002.

KU, C. C., ZERBONI, L., ITO, H., GRAHAM, B. S., WALLACE, M., & ARVIN, A. M. (2004). Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon- $\alpha$ . *The Journal of experimental medicine*, 200(7), 917-925.

LAING, KJ, OUWENDIJK, WJ, KOELLE, DM e VERJANS, GM (2018). Imunobiologia da infecção pelo vírus varicela-zoster. *O Jornal de doenças infecciosas* , 218 (suppl\_2), S68-S74.

MAIA, C. M. F., MARQUES, N. P., de LUCENA, E. H. G., de REZENDE, L. F., MARTELLI, D. R. B., & Martelli-Júnior, H. (2021). **Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil**

**related to the COVID-19 pandemic. International Journal of Infectious Diseases, 104, 732-73**

MCMAHON, D.E. , AMERSON E. , ROSENBAACH, M. , et al. **Reações cutâneas relatadas após a vacinação Moderna e Pfizer COVID-19: um estudo baseado em registro de 414 casos .** *J Am Acad Dermatol* . 2021 ; 85 ( 1 ): 46 - 55 .

NIKKELES, A. F., SADZOT-DELVAUX, C., & PIÉRARD, G. E. (2004). Absence of Intercellular Adhesion Molecule 1 Expression in Varicella Zoster Virus–infected Keratinocytes During Herpes Zoster: Another Immune Evasion Strategy?. *The American journal of dermatopathology*, 26(1), 27-32.

Oliver, S. L. (2021). The Structures and Functions of VZV Glycoproteins.

PONA, Adrian et al. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. **Dermatologic therapy**, 2020.

PORZIONATO, Andrea et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. **The FEBS journal**, v. 287, n. 17, p. 3681-3688, 2020.

PRÉTA, L. H., CONTEJEAN, A., SALVO, F., TRELUYER, J. M., CHARLIER, C., & CHOUCIANA, L. (2022). **Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273).** *British Journal of Clinical Pharmacology*.

PSICHOGIOIU, M., SAMARKOS, M., MIKOS, N., & HATZAKIS, A. (2021). Reactivation of varicella zoster virus after vaccination for SARS-CoV-2. *Vaccines*, 9(6), 572.

RAHANGDALE, R. R., TENDER, T., BALIREDDY, S., PASUPULETI, M., & HARIHARAPURA, R. C. (2022). **Interplay between stress and immunity triggers herpes zoster infection in COVID-19 patients: a review.** *Canadian Journal of Microbiology*, 68(5), 303-31

SIRONI, Manuela et al. TLR3 mutations in adult patients with herpes simplex virus and varicella-zoster virus encephalitis. **The Journal of infectious diseases**, v. 215, n. 9, p. 1430-1434, 2017.

STEAIN, M., SUTHERLAND, J. P., RPDRIGUEZ, M., CUNNINGHAM, A. L., SLOBEDMAN, B., & Abendroth, A. (2014). Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia. *Journal of virology*, 88(5), 2704-2716.

VALLIANOU, N. G., TSILINGIRIS, D., KARAMPELA, I., LIU, J., & DALAMAGA, M. (2022). **Herpes zoster following COVID-19 vaccination in an immunocompetent and vaccinated for herpes zoster adult: A two-vaccine related event?.** *Metabolism open*, 13, 100171.

WANG, F., NIE, J., WANG, H., ZHAO, Q., XIONG, Y., DENG, L., ... & ZHANG, Y. (2020). **Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia.** *The*

*Journal of infectious diseases*, 221(11), 1762-1769.

WHELAN, Eadaoin et al. Evaluating measures of allostatic load in adolescents: A systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 131, p. 105324, 2021.