

Recomendações para a Vacinação contra o Herpes Zoster: Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar

Recommendations for Herpes Zoster Vaccination: Consensus Report from the Portuguese Society of Internal Medicine and the Portuguese Association of General and Family Medicine

Sofia Duque^{1,2,3,4} , António Marinho^{5,6,7} , Paulo Almeida^{8,9,16} , Raul Marques Pereira^{10,11,12,13} , Rui Buzaco^{14,15} 

Resumo:

O herpes zoster (HZ), ou zona, é causado pela reativação do vírus varicela zoster latente. Trata-se de uma doença com elevada incidência, associada a grande morbidade, que pode originar ou agravar uma situação de fragilidade do doente, o que realça a importância da vacinação. Entre os fatores de risco para HZ e nevralgia pós-herpética (NPH), a sua principal complicação, encontram-se a idade, a imunossupressão e a presença de doenças crónicas. A vacinação é uma estratégia eficaz na prevenção do HZ e da NPH. Em

Portugal, estão disponíveis duas vacinas contra o HZ: a vacina viva atenuada e a vacina recombinante, a qual apresenta elevada eficácia contra o HZ e suas complicações, especialmente nas populações de maior risco, imunodeprimidas e com imunossenescência que têm contraindicação para a formulação viva atenuada. Contudo, a vacina contra o HZ não consta do Programa Nacional de Vacinação nem existem recomendações nacionais específicas para a imunização. Assim, a Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e a Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar elaboraram um documento de consenso que estabelece orientações para a vacinação contra o HZ.

Recomenda-se a vacinação contra o HZ em todos os adultos com idade igual ou superior a 50 anos, assim como em adultos com idade entre 18 e 49 anos com risco elevado de zona, nomeadamente doentes com comorbilidades médicas ou imunossupressão. Os adultos imunocompetentes devem ser preferencialmente imunizados com a vacina recombinante, podendo receber a vacina viva atenuada em situações pontuais; os adultos imunocomprometidos só podem ser imunizados com a vacina recombinante. Recomenda-se a vacinação de indivíduos com antecedentes de zona e a imunização com a vacina recombinante de indivíduos previamente vacinados com a vacina viva atenuada. Salienta-se ainda a relevância da promoção da literacia do doente aquando do ato de prescrição da vacina contra o HZ, bem como o papel ativo do médico na sensibilização para a importância da vacinação contra esta patologia.

Palavras-chave: Herpes Zoster; Idoso; Nevralgia Pós-Herpética; Vacina contra Herpes Zoster; Vacinação.

Abstract:

Herpes zoster (HZ), or shingles, is caused by the reactivation of the latent varicella zoster virus. It is a high-incidence disease, associated with great morbidity, which might create or worsen a patient's frailty condition, thus reinforcing the importance of vaccination. Among the risk factors for HZ

¹Assistente Convidada de Geriatria, Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna com Competência em Geriatria, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa, Portugal

³Coordenadora do Núcleo de Estudos de Geriatria - Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Lisboa, Portugal

⁴Presidente da Direção do Colégio da Competência de Geriatria - Ordem dos Médicos, Lisboa, Portugal

⁵Unidade de Imunologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Porto, Portugal

⁶UMIB - Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁷NEDAI - Núcleo de Estudos de Doenças Autoimunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Lisboa, Portugal

⁸Assistente Hospitalar de Medicina Interna com Competência em Geriatria, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

⁹Membro do Secretariado do Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Lisboa, Portugal

¹⁰Assistente Graduado em Medicina Geral e Familiar, ULSAM - Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

¹¹Assistente Convidado, Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal.

¹²Diretor Executivo, Centro de Medicina Digital P5, Universidade do Minho, Braga, Portugal

¹³Coordenador, Grupo de Estudos de Dor, Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, Lisboa, Portugal

¹⁴Assistente em Medicina Geral e Familiar com Competência em Geriatria pela Ordem dos Médicos, Clínica CUF Alvalade, Lisboa, Portugal

¹⁵Membro da Coordenação do Grupo de Estudos de Saúde do Idoso, Lisboa, Portugal

¹⁶Assistente Convidado, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

infection and postherpetic neuralgia (PHN), its major complication, are age, immunosuppression and the presence of chronic conditions. Vaccination is an efficacious strategy to prevent HZ and PHN. In Portugal, there are two available HZ vaccines: the live attenuated vaccine and the recombinant vaccine, which demonstrated a high efficacy against HZ and its complications, particularly in the populations with higher risk, immunosuppressed and with immunosenescence for whom live attenuated vaccine is contraindicated. Notwithstanding, the HZ vaccine is not included in the National Vaccination Program and there are not specific national recommendations for immunization. Hence, the Portuguese Society of Internal Medicine and the Portuguese Association of General and Family Medicine elaborated a consensus report establishing guidelines for HZ vaccination.

Vaccination against HZ is recommended for all adults aged 50 years and over, as well as for adults aged between 18 and 49 years at high risk for HZ, namely patients with comorbidities or immunosuppression. Immunocompetent adults should be preferentially immunized with the recombinant vaccine, although they might receive the live attenuated vaccine in punctual situations; immunocompromised adults should only be immunized with the recombinant vaccine. The vaccination of individuals with a previous HZ episode is recommended, and individuals with prior immunization with the live attenuated vaccine should receive the recombinant vaccine. Promoting patient's literacy when prescribing HZ vaccine is highly relevant, and the physician should have an active role in raising awareness about the importance of shingles vaccination.

Keywords: Aged; Herpes Zoster; Herpes Zoster Vaccine; Neuralgia; Vaccination.

Introdução

O herpes zoster (HZ), vulgarmente conhecido por zona, é causado pela reativação do vírus varicela zoster (VVZ) latente.¹ Caracteriza-se pelo aparecimento de rash vesicular unilateral, com dor aguda associada, e pode originar complicações crónicas potencialmente debilitantes e incapacitantes, sendo a NPH a principal.^{2,3} Todos os indivíduos infetados por VVZ estão em risco de desenvolver HZ, particularmente os idosos e os imunocomprometidos, devido ao declínio da imunidade celular, fator potenciador da reativação do vírus.^{1,2}

Nos EUA, 99,5% dos adultos com 40 ou mais anos de idade mostram evidência serológica de infeção por VVZ e uma em cada três pessoas desenvolve zona durante a sua vida.² Em Portugal, a varicela e o HZ não são doenças de declaração obrigatória, pelo que os dados epidemiológicos relativos a estas patologias são limitados.⁴ O 2.º Inquérito Serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu em 2001-2002, mostrou que 94,2% dos jovens dos 15-19 anos tinham contraído o VVZ e que apenas 2,85% das mulheres

em idade fértil eram suscetíveis à infeção pelo vírus.⁵ Um estudo realizado em Portugal verificou a ocorrência de 1 706 internamentos hospitalares com diagnóstico principal de HZ, entre 2000 e 2010; a duração média dos internamentos foi de 9,3 dias, a qual aumentou com a idade.⁶

O HZ é, pois, uma doença com elevada incidência, associada a grande morbilidade e que pode originar ou agravar uma situação de fragilidade do doente, o que realça a importância da prevenção da zona, através da vacinação. A vacinação contra o HZ assume particular relevância em contexto pós-pandémico da COVID-19, uma vez que alguns dados apontam para um risco aumentado de HZ em adultos com idade igual ou superior a 50 anos diagnosticados com COVID-19.⁷ Em Portugal, à data, estão disponíveis duas vacinas contra o HZ: a vacina recombinante⁸ e a vacina viva atenuada⁹ (Tabela 1).

A vacina contra o HZ não consta do Programa Nacional de Vacinação nem existem recomendações nacionais específicas para a imunização, ao invés do que se verifica noutros países europeus, como Alemanha,¹⁰ Áustria,¹¹ Bélgica,^{12,13} Espanha,^{14,15} França,¹⁶ Grécia,¹⁷ Holanda,¹⁸ Irlanda,^{19,20} Itália,²¹ Reino Unido,²² República Checa,^{23,24} Suécia²⁵ e Suíça,²⁶ nos EUA^{27,28} e na Austrália,²⁹ que emitiram recomendações para guiarem os clínicos na implementação e gestão da vacinação contra o HZ. Neste contexto, um painel de peritos da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) e da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF) elaborou um documento de consenso que estabelece orientações para a vacinação contra o HZ, a partir da revisão da bibliografia e das recomendações de outros países, com vista à prevenção da infeção e das complicações associadas nas populações de risco.

Recomendações

ADULTOS COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 50 ANOS

• RECOMENDAÇÃO 1

A vacinação contra o HZ é recomendada em todos os adultos com idade igual ou superior a 50 anos, com especial prioridade para:

- 1) Adultos com idade igual ou superior a 60 anos.
- 2) Adultos com as seguintes doenças crónicas: doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), diabetes *mellitus*, asma brônquica, doença renal crónica, doença cardiovascular, doença inflamatória intestinal, doença hepática crónica.
- 3) Adultos imunocomprometidos (conforme definido para os adultos com idade entre 18 e 49 anos – *vide* Recomendação 2).

A Fig. 1 ilustra o algoritmo de vacinação contra o HZ. As Tabelas 2 e 3 resumem os grupos de adultos com doenças crónicas ou com imunossupressão para os quais a vacinação contra o HZ é recomendada.

Tabela 1: Vacinas contra o HZ disponíveis em Portugal.

	VACINA RECOMBINANTE†	VACINA VIVA ATENUADA‡
Tipo de vacina	Vacina recombinante, com adjuvante contra o HZ. Contém o antígeno da glicoproteína E do VVZ.§	Vacina viva atenuada contra o HZ. Contém a estirpe Oka/Merck do VVZ.
Indicação	Prevenção de HZ e da NPH, em adultos com idade igual ou superior a 50 anos e em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com risco aumentado para HZ.§	Prevenção de HZ e da NPH, em indivíduos com 50 ou mais anos de idade.
Posologia	2 doses, com intervalo de 2 a 6 meses (1 a 2 meses em indivíduos que estão ou podem ficar imunocomprometidos e que possam beneficiar de um esquema de vacinação mais rápido).§	1 dose única.
Contraindicações	Hipersensibilidade às substâncias ativas.§	Hipersensibilidade às substâncias ativas; estados de imunodeficiência primária e adquirida; terapêutica imunossupressora; tuberculose ativa não tratada; gravidez.
Eficácia*	Eficácia HZ (≥ 50 anos) = 97,2% (IC 95%: 93,7-99,0) Eficácia HZ (≥ 60 anos) = 97,6% (IC 95%: 92,7-99,6) Eficácia HZ (≥ 70 anos) = 91,3% (IC 95%: 86,8-94,5) Eficácia NPH (≥ 50 anos) = 100% (IC 95%: 77,1-100) Eficácia NPH (≥ 60 anos) = 100% (IC 95%: 55,2-100) Eficácia NPH (≥ 70 anos) = 88,8% (IC 95%: 68,7-97,1)§	Eficácia HZ (50-59 anos) = 70% (IC 95%: 54-81) Eficácia HZ (≥ 60 anos) = 51% (IC 95%: 44-58) Eficácia HZ (≥ 70 anos) = 38% (IC 95%: 25-48) Eficácia NPH (≥ 60 anos) = 67% (IC 95%: 48-79) Eficácia NPH (≥ 70 anos) = 67% (IC 95%: 43-81)
Duração da proteção	10 anos pós-vacinação = 89% (IC 95%: 85,6-91,3)¶	10 anos pós-vacinação = 21% (IC 95%: 11-30)
Segurança	Cefaleias, sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor abdominal), mialgias, reações no local da injeção (tais como dor, rubor, tumefação no local de injeção), fadiga, calafrios, febre.§	Eritema, dor/sensibilidade ao toque, prurido, tumefação no local de injeção.
Comparticipação	0%**	37%††

HZ, herpes zoster; VVZ, vírus varicela zoster; NPH, nevralgia pós-herpética; IC, intervalo de confiança.

*Não existem ensaios clínicos que avaliem a eficácia *head-to-head* entre as duas vacinas contra o HZ, pelo que estes dados não podem ser interpretados como comparativos.

†Shingrix (GlaxoSmithKline) é a marca comercializada em Portugal da vacina recombinante.

‡Zostavax (MSD) é a marca comercializada em Portugal da vacina viva atenuada.

§RCM Shingrix, consultado em 2/5/23. || RCM Zostavax, consultado em 2/5/23.

¶Strezova A, *et al.* Open Forum Infect Dis. 2022;9(10):ofac485.

**INFOMED. Detalhes do Medicamento: Shingrix. Consultado em 2/5/23.

††INFOMED. Detalhes do Medicamento: Zostavax. Consultado em 2/5/23.

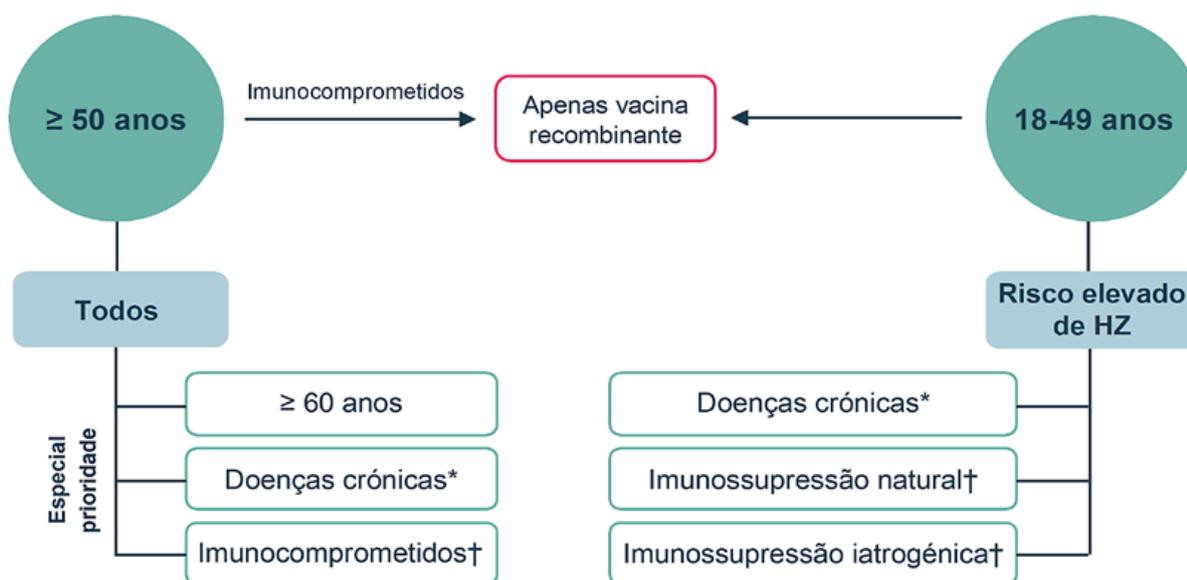


Figura 1: Algoritmo de vacinação contra o HZ.

*Ver Tabela 2. †Ver Tabela 3.

Tabela 2: Grupos de adultos com doenças crônicas para os quais a vacinação contra o HZ é recomendada.

Condição
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Diabetes <i>mellitus</i>
Asma brônquica
Doença renal crônica
Doença cardiovascular
Doença inflamatória intestinal
Doença hepática crônica

Tabela 3: Grupos de adultos com imunossupressão para os quais a vacinação contra o HZ é recomendada.

Imunossupressão natural
Artrite reumatoide
Conectivites: lúpus eritematoso sistêmico, miopatias inflamatórias, esclerose sistêmica
Imunodeficiência congênita
Imunossupressão iatrogênica
Corticoterapia crônica (equivalente a ≥ 20 mg/dia de prednisona por mais de 10 dias no último mês ou >1 g cumulativo de corticoide)
Fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs) sintéticos ou biotecnológicos
Outras condições de imunossupressão*
Transplantados ou a aguardar transplante de células estaminais ou de órgão sólido
Doentes hemato-oncológicos ou oncológicos
VIH+ com linfócitos T CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$
Imunodeficiência congênita ou adquirida

*Decisão de quando vacinar o doente fica a cargo do médico assistente, de acordo com o seu estado imunológico.

Fundamento da recomendação

A idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de HZ,³⁰ devido ao declínio da imunidade celular específica para o VZV.¹ De facto, a incidência de HZ aumenta acentuadamente em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos.³ Além disso, o risco de desenvolver NPH é particularmente elevado a partir dos 50 anos de idade, variando entre 4% e 15% dos casos de HZ na faixa etária dos 50-59 anos, 7% a 26% dos casos de HZ na faixa etária dos 60-69 anos, e 14% a 34% dos casos de HZ em indivíduos com 70 ou mais anos de idade, conforme demonstrado em estudos de coorte prospetivos.³

Por outro lado, uma metanálise de vários estudos relatou um aumento significativo do risco relativo (RR) de HZ,

comparativamente com os controlos, para diversas comorbilidades, nomeadamente: DPOC (RR = 1,41; IC 95%: 1,28-1,55), diabetes *mellitus* (RR = 1,24; IC 95%: 1,14-1,35), asma (RR = 1,24; IC 95%: 1,16-1,31), doença renal crônica (RR = 1,29; IC 95%: 1,10-1,51), doença cardiovascular (RR = 1,34; IC 95%: 1,17-1,54) e doença inflamatória intestinal (RR = 1,32; IC 95%: 1,24-1,40).³⁰ A evidência que suporta a recomendação de vacinação prioritária em adultos imunocomprometidos é apresentada no fundamento da recomendação 2.

O ensaio clínico ZOE-50 demonstrou a eficácia da vacina recombinante contra o HZ (97,2%; IC 95%: 93,7-99,0) e contra a NPH (100%; IC 95%: 77,1-100) em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos.^{8,31,32} Mais concretamente, a eficácia vacinal contra o HZ foi de 96,6% (IC 95%: 89,6-99,4) na faixa etária dos 50-59 anos e de 97,4% (IC 95%: 90,1-99,7) na faixa etária dos 60-69 anos. Por sua vez, a análise agrupada dos estudos ZOE-50 e ZOE-70 revelou a eficácia da vacina recombinante contra o HZ (91,3%; IC 95%: 86,8-94,5) e contra a NPH (88,8%; IC 95%: 68,7-97,1) em indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos.^{8,32} A eficácia vacinal contra o HZ foi de 91,3% (IC 95%: 86,0-94,9) na faixa etária dos 70-79 anos e de 91,4% (IC 95%: 80,2-97,0) na faixa etária com 80 ou mais anos. Em ambos os estudos, as reações adversas de grau 3 (i.e., sintomas graves causando incapacidade para as atividades do dia a dia e que requerem alguma intervenção médica ou hospitalização) foram mais frequentes no grupo que recebeu a vacina recombinante do que no grupo controlo; a proporção de participantes que sofreram reações adversas graves, doenças imunomediadas ou que morreram foi semelhante nos dois grupos.^{31,32} As condições médicas presentes no recrutamento (ex. distúrbios respiratórios, diabetes *mellitus*, asma, distúrbios renais, doença cardíaca coronária) não influenciaram a eficácia e a segurança da vacina recombinante contra o HZ, conforme demonstrou a análise *post-hoc* agrupada dos dados dos ensaios clínicos ZOE-50 e ZOE-70.³³

A vacina viva atenuada apresentou uma eficácia contra o HZ de 69,8% (IC 95%: 54,1-80,6) em indivíduos com idade entre 50 e 59 anos, 64% (IC 95%: 56-71) na faixa etária dos 60-69 anos e 37,6% (IC 95%: 25-48) em indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos (estudos ZEST e SPS, respetivamente).^{9,34,35} A eficácia vacinal contra o HZ foi de 41% (IC 95%: 28-52) na faixa etária dos 70-79 anos e de 18% (IC 95%: -29-58) na faixa etária com 80 ou mais anos.^{9,34-36} A eficácia da vacina viva atenuada contra a NPH foi de 66,8% (IC 95%: 43,3-81,3) na população com 70 ou mais anos de idade.^{9,35} Em ambos os estudos, as reações no local de injeção foram mais frequentes no grupo imunizado com a vacina viva recombinante do que no grupo controlo, sendo geralmente de intensidade moderada; a proporção de indivíduos que apresentaram reações adversas graves foi semelhante nos dois grupos.^{34,35} A eficácia e a segurança da vacina viva atenuada contra o HZ não foi especificamente avaliada em indivíduos com comorbilidades médicas no recrutamento.

ADULTOS COM IDADE ENTRE 18 E 49 ANOS

• RECOMENDAÇÃO 2

A vacinação contra o HZ é recomendada em adultos com idade entre 18 e 49 anos com risco elevado de zona, tais como:

- 1) Doentes com comorbilidades médicas, tais como DPOC, diabetes *mellitus*, asma brônquica, doença renal crónica, doença cardiovascular, doença inflamatória intestinal, doença hepática crónica.
- 2) Doentes com imunossupressão
 - 2.1) Natural (associada a doenças): artrite reumatoide, conectivites (lúpus eritematoso sistémico, miopatias inflamatórias, esclerose sistémica), imunodeficiência congénita. Deve ser dada especial prioridade a doentes com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico ou miopatias idiopáticas inflamatórias.
 - 2.2) Iatrogénica: corticoterapia crónica (equivalente a ≥ 20 mg/dia de prednisolona por mais de 10 dias no último mês ou > 1 g cumulativo de corticoide), fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs) sintéticos ou biotecnológicos. Deve ser dada especial prioridade a doentes sob terapêutica de depleção de células B ou terapêutica com inibidores da Janus cinase.
 - 2.3) Nos seguintes grupos de doentes há benefício da vacinação contra o HZ, devendo a decisão de quando vacinar o doente ficar a cargo do médico assistente, de acordo com o seu estado imunológico: transplantados ou a aguardar transplante de células estaminais ou de órgão sólido, doentes hemato-oncológicos ou oncológicos, doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) com linfócitos T CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$, doentes com imunodeficiência congénita ou adquirida.

Fundamento da recomendação

Os doentes com as referidas comorbilidades médicas têm um risco superior de HZ, conforme exposto na recomendação 1.³⁰ Por outro lado, em indivíduos imunocomprometidos, a infeção por HZ traduz-se em doença exacerbada, com maior risco de desenvolvimento de complicações e de maior gravidade, bem como maior probabilidade de HZ recorrente.^{37,38} Um estudo de coorte retrospectivo que envolveu três bases de dados de grande dimensão concluiu que os indivíduos com imunossupressão apresentam um risco superior de desenvolvimento de HZ e de NPH.³⁹ Comparativamente com a população total, a incidência de HZ é 9 vezes superior em doentes que receberam transplante de medula óssea ou de células estaminais, 4 vezes superior em doentes VIH⁺ ou que receberam transplante de órgão sólido, 3 vezes superior em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou artrite reumatoide e 2 vezes superior em doentes oncológicos ou com doença inflamatória intestinal.³⁹ Um outro estudo de metanálise demonstrou o risco aumentado de HZ em doentes VIH+

(RR = 3,22; IC 95%: 2,40-4,33), doentes oncológicos (RR = 2,17; IC 95%: 1,86-2,53), doentes com lúpus eritematoso sistémico (RR = 2,08; IC 95%: 1,56-2,78) e doentes com artrite reumatoide (RR = 1,51; IC 95%: 1,31-1,75).³⁰

Em termos de imunossupressão iatrogénica, uma revisão sistemática e metanálise de vários estudos revelou que os indivíduos sob terapêutica imunossupressora com fármacos biológicos apresentam um risco aumentado de HZ comparativamente com os controlos (ensaios clínicos aleatorizados, RCTs: OR = 1,71; IC 95%: 1,11-2,64; estudos observacionais: OR = 1,58; IC 95%: 1,39-1,81).⁴⁰ Observou-se também um aumento do risco de desenvolvimento de HZ em doentes sob terapêutica com DMARDs não-biológicos, nomeadamente inibidores da Janus cinase (RCTs: OR = 2,16; IC 95%: 0,84-5,58), assim como em doentes sob corticoterapia (estudos observacionais: OR = 1,73; IC 95%: 1,57-1,89).⁴⁰ De acordo com o *Green Book of Immunisation*, os indivíduos sob corticoterapia com o equivalente a ≥ 20 mg/dia de prednisolona por mais de 10 dias no último mês encontram-se em imunossupressão severa.⁴¹

As recomendações da maioria dos países em relação à vacinação contra o HZ na população de imunocomprometidos são bastante generalistas.⁴² Contudo, as orientações espanholas definem seis grupos de risco em adultos com idade superior a 18 anos: transplantados com células estaminais, transplantados com órgão sólido, doentes sob terapêutica com inibidores da Janus cinase, doentes VIH⁺, doentes hemato-oncológicos e doentes oncológicos sob quimioterapia.¹⁴ Mais recentemente, a Sociedade Espanhola de Imunologia propôs a criação de um sétimo grupo de risco – os doentes com imunodeficiência congénita –, em virtude da morbilidade grave associada a HZ neste grupo de doentes.^{15,43}

A eficácia da vacina recombinante contra o HZ em receptores de transplante autólogo de células estaminais e em doentes com neoplasias hematológicas, com idade igual ou superior a 18 anos, foi comprovada nos ensaios clínicos Zoster-002 e Zoster-039, respetivamente.⁴⁴⁻⁴⁵ Adicionalmente, a vacina recombinante contra o HZ induziu também respostas humorais e celulares robustas e persistentes tanto nestas duas populações de doentes, como em doentes VIH⁺ com função imunitária preservada, em doentes transplantados renais e em doentes com tumores sólidos, com um perfil de segurança idêntico ao reportado em adultos imunocompetentes.⁴⁴⁻⁴⁹

A análise *post-hoc* agrupada dos dados dos ensaios clínicos ZOE-50 e ZOE-70 demonstrou ainda a eficácia e a segurança da vacina recombinante contra o HZ em indivíduos com doenças imunomediadas pré-existent, incluindo doentes com artrite reumatoide.⁵⁰ Um estudo retrospectivo verificou a segurança da vacina recombinante em doentes reumáticos, incluindo doentes com artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistémico.⁵¹ Outros dois trabalhos documentam a

imunogenicidade e a segurança da vacina recombinante contra o HZ em doentes com artrite reumatoide sob terapêutica com inibidores da Janus cinase.^{52,53}

A vacina viva atenuada contra o HZ está contraindicada em indivíduos imunocomprometidos,⁹ devido ao maior risco de efeitos secundários, incluindo o desenvolvimento de doença sintomática e progressiva pelo VVZ, e menor probabilidade de eficácia vacinal.⁵⁴

Momento ideal de vacinação

• RECOMENDAÇÃO 3

A vacinação contra o HZ deve ser preferencialmente realizada em indivíduos com doença associada a imunossupressão controlada (em baixa atividade ou remissão), com exceção das artropatias inflamatórias. Em circunstâncias de doença em elevada atividade, a decisão deve ser individualizada, tendo em atenção o risco de agravamento da doença de base por efeitos imunomediados e o potencial benefício da vacinação.

Em todas as patologias que, previsivelmente, irão precisar de imunossupressão crónica, o momento ideal de vacinação com, pelo menos, uma dose da vacina contra o HZ é anterior ao início da terapêutica ou o mais precocemente possível.

Fundamento da recomendação

As vacinas só devem ser administradas em indivíduos com doença imunomediada compensada ou em fase precoce, a fim de evitar potenciais efeitos adversos imunomediados.⁵⁵

Embora não exista um momento definido, é transversal a todas as patologias que requerem imunossupressão crónica (ex. artrite reumatoide) que a vacinação deve realizar-se antes do início da terapêutica imunossupressora, para evitar perda de eficácia das vacinas. Caso não seja possível, o doente deve ser vacinado quando a resposta imunitária for previsivelmente mais robusta, ou seja, em períodos de menor imunossupressão e de doença mais estável.^{28,56}

Vacina preferencial

• RECOMENDAÇÃO 4

Os adultos imunocompetentes devem ser preferencialmente imunizados com a vacina recombinante contra o HZ. A vacina viva atenuada pode ser considerada, no entanto, em situações pontuais, nomeadamente: indisponibilidade da vacina recombinante; reação adversa grave que contraindique a vacina recombinante; hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes da vacina recombinante.

Os adultos imunocomprometidos só podem ser imunizados com a vacina recombinante contra o HZ.

Fundamento da recomendação

A preferência pela vacina recombinante em adultos imunocompetentes é justificada pela sua eficácia elevada contra o HZ e a NPH nesta população, incluindo em indivíduos mais idosos ou com condições médicas, tal como referido na recomendação 1.^{8,31-33} Além disso, a vacina recombinante apresentou eficácia sustentada contra o HZ em adultos com idade igual ou superior a 50 anos durante pelo menos 10 anos (89%; IC 95%: 85,6-91,3).⁵⁷ Por sua vez, a eficácia da vacina viva atenuada contra o HZ avaliada aos 10 anos após vacinação foi consideravelmente inferior (21%; IC 95%: 11-30), ainda que os ensaios clínicos não sejam diretamente comparáveis.^{9,58} Face a esta evidência, a vacina recombinante contra o HZ é a vacina preferencial para adultos imunocompetentes ou mesmo a única disponível, na maioria dos países que definiram orientações específicas para a vacinação contra esta patologia, entre os quais Alemanha, Austrália, Áustria, Canadá, Espanha, EUA, Holanda e Reino Unido.^{29,42}

A vacina viva atenuada contra o HZ está contraindicada em indivíduos imunocomprometidos, pelo que este grupo de doentes só pode ser imunizado com a vacina recombinante.⁹

História prévia de zona

• RECOMENDAÇÃO 5

Os indivíduos com episódio prévio de zona devem ser vacinados contra o HZ, com um intervalo de pelo menos um ano desde a resolução dos sintomas.

Deve ponderar-se encurtar este intervalo em indivíduos com HZ recorrente e em indivíduos imunocomprometidos (intervalo não inferior a 2 meses desde a resolução dos sintomas).

Fundamento da recomendação

Os indivíduos com antecedentes de zona continuam em risco de HZ recorrente, o que torna pertinente a sua vacinação.⁵⁹ Num ensaio clínico não controlado de pequena dimensão, realizado em adultos com idade igual ou superior a 50 anos com história clinicamente documentada de zona, a vacina recombinante contra o HZ provocou uma resposta humoral forte similar à observada noutros estudos, com reações adversas locais e sistémicas transitórias e maioritariamente ligeiras a moderadas.^{8,60} A vacina viva atenuada contra o HZ foi administrada a indivíduos com 50 ou mais anos de idade com história prévia de zona, num ensaio clínico aleatorizado, tendo induzido uma resposta imunitária significativamente superior comparativamente com o placebo, com um perfil de segurança semelhante ao observado em estudos anteriores.⁹ Na ausência de dados concretos sobre o intervalo ótimo entre o episódio de zona e a vacinação contra o HZ e tendo em conta as recomendações emitidas por peritos de outros países,^{29,42} consideramos aceitável o período mínimo de um ano, o qual poderá ser eventualmente encurtado em indivíduos com HZ

recorrente ou imunocomprometidos, devido ao risco superior de desenvolvimento de HZ.³⁹

Vacinação prévia com a vacina viva atenuada contra o HZ

• RECOMENDAÇÃO 6

Os indivíduos previamente imunizados com a vacina viva atenuada contra o HZ devem ser imunizados com a vacina recombinante, com um intervalo entre vacinas de pelo menos 1 ano.

Fundamento da recomendação

Esta orientação baseia-se na eficácia elevada e persistente da vacina recombinante contra o HZ.^{8,31-33,57} Além disso, o estudo Zoster-048 demonstrou a imunogenicidade e a segurança da vacina recombinante em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos vacinados com a vacina viva atenuada contra o HZ há mais de cinco anos.^{8,61,62} Não existem dados específicos relativamente ao intervalo ótimo entre a toma da vacina viva atenuada e a vacina recombinante contra o HZ. Assim, a recomendação emitida neste documento tem em atenção o facto de já existirem peritos que consideram seguro o intervalo mínimo de um ano,^{29,42} bem como o facto de a recomendação de intervalos de tempo superiores, como os cinco anos do estudo Zoster-048, não ser baseada em evidência.

Coadministração da vacina contra o HZ com outras vacinas

• RECOMENDAÇÃO 7

A vacina recombinante contra o HZ pode ser administrada concomitantemente com a vacina da gripe sazonal inativada, sem adjuvante, a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente ou a vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa acelular com conteúdo reduzido de antigénios (Tabela 4).

Tabela 4: Coadministração de vacinas contra o HZ com outras vacinas.

VACINA RECOMBINANTE CONTRA O HZ
Vacina da gripe sazonal inativada, sem adjuvante
Vacina pneumocócica polissacárida 23-valente
Vacina pneumocócica conjugada 13-valente
Vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa acelular com conteúdo reduzido de antigénios
VACINA VIVA ATENUADA CONTRA O HZ
Vacina da gripe inativada
Vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

A vacina viva atenuada contra o HZ pode ser administrada concomitantemente com a vacina da gripe inativada ou a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (Tabela 4).

Fundamento da recomendação

Esta recomendação baseia-se na informação contida no resumo das características do medicamento (RCM) das vacinas contra o HZ.^{8,9}

A imunogenicidade e a segurança da coadministração da vacina recombinante contra o HZ com uma vacina da gripe sazonal inativada, sem adjuvante, uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, uma vacina pneumocócica conjugada 13-valente ou uma vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa acelular com conteúdo reduzido de antigénios foram comprovadas em quatro RCTs de fase III.^{8,63-66}

A imunogenicidade da vacina viva atenuada contra o HZ quando administrada concomitantemente com uma vacina da gripe inativada foi também demonstrada em ensaio clínico. Por outro lado, a administração concomitante da vacina viva atenuada contra o HZ com uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente resultou em imunogenicidade reduzida da vacina viva atenuada contra o HZ num pequeno ensaio clínico.⁹ Contudo, os dados recolhidos num estudo observacional de grande dimensão não indicaram um risco aumentado para o desenvolvimento de HZ após a administração concomitante das duas vacinas.⁹

As vacinas devem ser administradas em diferentes locais de injeção e o doente deve ser alertado para a possibilidade de a coadministração da vacina contra o HZ com outras vacinas levar a um aumento das reações adversas ligeiras a moderadas.^{8,9} Não se recomenda a administração concomitante da vacina contra o HZ com outras vacinas além das mencionadas devido à falta de informação.^{8,9}

Note-se que a necessidade da vacinação antigripal não deve condicionar a vacinação contra o HZ, uma vez que o intervalo entre a administração das duas vacinas pode ser de apenas duas semanas.

Prescrição da vacina contra o HZ

• RECOMENDAÇÃO 8

É fundamental que o médico proponha a vacinação contra o HZ sempre que oportuno e que se lembre a recomendação, mesmo que o doente a tenha recusado previamente. O custo da vacina não deve ser um obstáculo à sugestão de prescrição.

O ato de prescrição da vacina contra o HZ deve acompanhar-se de intervenções dirigidas ao aumento da literacia sobre a zona e sua prevenção, nomeadamente:

- 1) Explicação sobre o que é a zona e relação com infeção prévia pelo VVZ;

- 2) Informação sobre a incidência e morbidade da doença;
- 3) Esclarecimento sobre as vacinas disponíveis, sua eficácia, possíveis reações adversas e custo;
- 4) Chamada de atenção para a necessidade de tomar duas doses, com 2 a 6 meses de intervalo, para vacinação completa com a vacina recombinante;
- 5) Referência à flexibilidade do esquema vacinal da vacina recombinante (segunda toma até 6 meses após primeira toma poderá facilitar a gestão financeira do doente).

Fundamento da recomendação

Esta recomendação tem como base a opinião dos peritos, formulada de acordo com a sua prática clínica.

Reações adversas das vacinas contra o HZ

As reações adversas das vacinas contra o HZ encontram-se sumarizadas na Tabela 5.^{8,9}

Contraindicações e precauções de utilização de vacinas contra o HZ

- As vacinas contra o HZ não servem para prevenção da infecção primária da varicela.
- A história prévia de varicela não é relevante para a vacinação contra o HZ, não estando recomendado o seu rastreio nem por história clínica nem por serologia.

Tabela 5: Reações adversas das vacinas contra o HZ.

VACINA RECOMBINANTE CONTRA O HZ		
Classe de Sistemas de Órgãos*	Reações adversas	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, angioedema†	Raras
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor abdominal)	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Artralgia	Muito frequentes Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção (tais como dor, vermelhidão, inchaço), fadiga, arrepios, febre	Muito frequentes
	Prurido no local de injeção, mal-estar geral	Frequentes
VACINA VIVA ATENUADA CONTRA O HZ		
Classe de Sistemas de Órgãos*	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Varicela, herpes zoster (estirpe da vacina)	Muito raras
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia (cervical, axilar)	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas	Raras
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias†	Frequentes
Afeções oculares	Retinite necrosante (indivíduos sob terapêutica imunossupressora)	Muito raras
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, mialgia, dor nas extremidades‡	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Local de injeção: eritema‡§, dor/sensibilidade ao toque‡§, prurido‡§, tumefação‡§	Muito frequentes
	Local de injeção: induração‡, hematoma‡, calor‡, erupção cutânea	Muito raras
	Urticária no local de injeção	Raras

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10000$). *De acordo com a terminologia MedDRA (medical dictionary for regulatory activities). †Reações adversas de notificações espontâneas. ‡ Experiência dos ensaios clínicos. §Reações adversas solicitadas nos 5 dias pós-vacinação.

*Strezova A, *et al.* Open Forum Infect Dis. 2022;9(10):ofac485.

**INFOMED. Detalhes do Medicamento: Shingrix. Consultado em 2/5/23.

††INFOMED. Detalhes do Medicamento: Zostavax. Consultado em 2/5/23.

Vacina recombinante contra o HZ⁸

- Contraindicada em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou de reação anafilática a dose prévia da vacina.
- Não indicada no tratamento do HZ ou da NPH.
- Não existem dados sobre a sua administração em mulheres grávidas ou a amamentar.
- A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril aguda grave; a presença de infecção ligeira, como uma constipação, não deve resultar no adiamento da vacinação.
- Para injeção por via intramuscular apenas, de preferência no músculo deltoide.

Vacina viva atenuada contra o HZ⁹

- Contraindicada em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas, estados de imunodeficiência primária e adquirida, terapêutica imunossupressora, tuberculose ativa não tratada ou gravidez.
- Não indicada no tratamento do HZ ou da NPH.
- Não existem dados sobre a sua administração em mulheres grávidas ou a amamentar.
- A imunização deverá ser adiada na presença de qualquer doença febril aguda moderada a grave ou infecção.
- Pode ser injetada por via subcutânea ou intramuscular, preferencialmente na região deltoide.

Conclusão

A vacinação é uma estratégia eficaz na prevenção da zona e da NPH, permitindo reduzir a morbilidade associada à doença e, assim, melhorar a qualidade de vida dos doentes e reduzir os custos com cuidados de saúde. As recomendações emitidas neste documento, fundamentadas pela evidência científica e pela experiência clínica, definem grupos prioritários para a vacinação contra o HZ, o que poderá ser particularmente relevante numa futura participação da vacina recombinante. Estas orientações visam também sensibilizar os médicos e as autoridades de saúde para a importância de promover a vacinação contra o HZ e de melhorar a literacia dos doentes relativamente à zona. ■

Agradecimentos

Os autores agradecem a Sofia Arriaga Cerqueira, PhD, da Springer Healthcare Ibérica, pela sua assistência de *medical writing* na preparação deste artigo. Esta assistência foi financiada pela GSK.

Declaração de Contribuição

SD – Planeamento, supervisão do processo de consenso, moderação e participação de reuniões de consenso, pesquisa bibliográfica, redação do artigo, revisão e edição do conteúdo, revisão dos diversos rascunhos do manuscrito e aprovação da versão final.

PA – Participação em reuniões de consenso, pesquisa bibliográfica, redação do artigo, revisão e edição do conteúdo, revisão dos vários rascunhos do manuscrito e aprovação da versão final.

AM - Participação em reuniões de consenso, redação do artigo, revisão e edição do conteúdo, revisão dos diversos rascunhos do manuscrito e aprovação da versão final.

RA, RB- Participação em reuniões de consenso, redação do artigo, revisão e edição do conteúdo, revisão dos vários rascunhos do manuscrito e aprovação da versão final.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

SD - Planning, supervising the consensus process, moderating and participating in consensus meetings, literature research, writing the article, reviewing and editing the content, reviewing the various drafts of the manuscript and approving the final version.

PA - Participation in consensus meetings, bibliographical research, writing the article, reviewing and editing the content, reviewing the various drafts of the manuscript and approving the final version.

AM - Participation in consensus meetings, writing the article, reviewing and editing the content, reviewing the various drafts of the manuscript and approving the final version.

RA, RB - Participation in consensus meetings, writing the article, reviewing and editing the content, reviewing the various drafts of the manuscript and approving the final version.

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Sofia Duque - sofia.b.duque@gmail.com

Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna com Competência em Geriatria, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa, Portugal
Rua Mário Botas S/N, 1998-018 Lisboa -Portugal

Recebido / Received: 2023/05/15

Aceite / Accepted: 2023/07/07

Publicado / Published: 2023/09/27

REFERÊNCIAS

- Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2007;356:1338-43. doi:10.1056/NEJMct066061
- Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-30; quiz CE2-4.
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4:e004833-e004833. doi:10.1136/bmjopen-2014-004833
- Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações sobre vacinas extra Plano Nacional de Vacinação; 2020 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.sip-spp.pt/media/jbsn4cvv/recomendac-o-es_vacinas_extra_pnv_sip_28setembro2020.pdf.
- Rodrigues I, Barreiro P. Avaliação do programa Nacional de Vacinação – 2o Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2006.
- Mesquita M, Froes F. Hospital admissions for herpes zoster in Portugal between 2000 and 2010. *Acta Med Port*. 2013;26:531-6.
- Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, Chatzikonstantinidou K, Parikh R, Brabant Y, et al. Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9:ofac118. doi:10.1093/ofid/ofac118
- European Medicines Agency. Shingrix: EPAR - product information; 2020 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pt.pdf.
- European Medicines Agency. Zostavax: EPAR - product information; 2016 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_pt.pdf.
- Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. Translation of the original Recommendations of the STIKO at the Robert Koch Institute; 2023 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/04_23_englisch.pdf?__blob=publicationFile.
- Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Nationalen Impfgremiums. Der Impfplan Österreich [Austrian vaccination plan]; 2023 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>.
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'herpès zoster virus (zona); 2017 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9209_css_avis_zonaa5_pdt.pdf.
- Superior Health Council of Belgium. Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults; 2019 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20191014_shc_9158_ic_and_vaccination_vweb.pdf.
- Gobierno de España. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster; 2021 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf.
- Sociedad Española de Inmunología. Posicionamiento Sociedad Española de Inmunología sobre vacuna frente al herpes zoster em pacientes con inmunodeficiencias primarias; 2022 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.inmunologia.org/index.php/noticias/920-carta-sei-posicionamiento-vacuna-herpes-zoster-en-idp>.
- Santé Publiqué France. La vaccination au cours de la vie - Seniors (à partir de 65 ans); 2023 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Seniors-a-partir-de-65-ans>.
- Ministry of Health Greece. 2018 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/5776-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2018-2019?fdl=13913>.
- Health Council of the Netherlands. Vaccination against shingles; 2019 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/15/vaccination-of-older-people-against-shingles>.
- National Immunisation Advisory Committee. Immunization guidelines. Chapter 23: Varicella-Zoster; 2022 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_83ed18c1-91c1-46ac-9fe4-e29fc536a5d8/.
- National Immunisation Advisory Committee. Immunization guidelines. Chapter 3: Immunisation of Immunocompromised Persons; 2023 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_33b8b2b2-1765-4709-aafa-535050d133e5/.
- Ministero della Salute. Aggiornamento sulla vaccinazione contro herpes zoster [Italian update on herpes zoster vaccination]; 2021 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.vaccinarsinpuiglia.org/assets/uploads/files/22/circolare-ministeriale-aggiornamento-sulla-vaccinazione-contro-herpes-zoster.pdf>.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting held on 06 February 2019; 2019 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/file/424913874479>.
- SZU National Institute of Public Health (Czech Republic). Ockovací kalendár pro dospelé - podle veku [Vaccination calendar for adults - by age]; 2019 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/02/2019_Aktualiz_ockovaci_kalendar_dosp_.pdf.
- SZU National Institute of Public Health (Czech Republic). Základní informace o infekcích v rámci očkovaní v ČR I [Basic information on infections within vaccination in the Czech Republic]; 2023 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/vakciny-a-ockovani/informace-o-infekcich-v-ramci-ockovani-v-cr-i/>.
- Folkhälsomyndigheten. Agência de Saúde Pública da Suécia. Vaccination mot bältros (herpes zoster); 2022 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/baltros/>.
- Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2023; 2023 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.infovac.ch/docs/public/-main/ofsp-plan-de-vaccination-2023-web-korr-memb-07-03-23.pdf>.
- Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-8. doi:10.15585/mmwr.mm6703a5
- Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:80-4. doi:10.15585/mmwr.mm7103a2
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) | Clinical Advice. Statement on the Clinical Use of Zoster Vaccines in Adults in Australia; 2022 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/05/statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia-statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia.pdf>.

30. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa005. doi:10.1093/ofid/ofaa005
31. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087-96. doi:10.1056/NEJMoa1501184
32. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019-32. doi:10.1056/NEJMoa1603800
33. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, Van den Steen P, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:2865-72. doi:10.1080/21645515.2019.1627818
34. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54:922-8. doi:10.1093/cid/cir970
35. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84. doi:10.1056/NEJMoa051016
36. Merck & Co. Zostavax Prescribing Information: FDA; 2018 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/82524/download>.
37. Kennedy P, Gershon A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses.* 2018;10:609. doi:10.3390/v10110609
38. Kim YJ, Lee CN, Lee MS, Lee JH, Lee JY, Han K, et al. Recurrence Rate of Herpes Zoster and Its Risk Factors: a Population-based Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2019;34:e1. doi:10.3346/jkms.2019.34.e1
39. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection.* 2014;42:325-34. doi:10.1007/s15010-013-0550-8
40. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of herpes zoster in individuals on biologics, disease-modifying antirheumatic drugs, and/or corticosteroids for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:ofw205. doi:10.1093/ofid/ofw205
41. UK Health Security Agency. Immunisation against infectious disease - The Green Book. [ebook] London: PHE. Chapter 28a - Shingles (herpes zoster); 2021 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012943/Green_book_of_immunisation_28a_Shingles.pdf.
42. Parikh R, Widenmaier R, Lecrenier N. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. *Exp Rev Vaccin.* 2021;20:1065-75. doi:10.1080/14760584.2021.1956906
43. Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, et al. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect.* 2016;73:358-68. doi:10.1016/j.jinf.2016.07.018
44. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:123. doi:10.1001/jama.2019.9053
45. Dagnew AF, Vink P, Drame M, Willer DO, Salaun B, Schuind AE. Immune responses to the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults: a comprehensive overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:4132-43. doi:10.1080/21645515.2021.1930846
46. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:988-1000. doi:10.1016/S1473-3099(19)30163-X
47. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and Immunogenicity of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in HIV-Infected Adults: A Phase 1/2a Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Infect Dis.* 2015;211:1279-87. doi:10.1093/infdis/jiu606
48. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase iii, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020;70:181-90. doi:10.1093/cid/ciz177
49. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer.* 2019;125:1301-12. doi:10.1002/cncr.31909
50. Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A, et al. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology.* 2021;60:1226-33. doi:10.1093/rheumatology/keaa424
51. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology.* 2021;60:5149-57. doi:10.1093/rheumatology/keab139
52. Källmark H, Gullstrand B, Nagel J, Einarsson J, Jönsson G, Kahn F, et al. Immunogenicity of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with janus kinase inhibitors and controls: preliminary results. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72:suppl 10.
53. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emani S, Desai S. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:357-61. doi:10.1002/acr2.11150
54. Cohen JL. Strategies for Herpes Zoster Vaccination of Immunocompromised Patients. *J Infect Dis.* 2008;197:S237-41. doi:10.1086/522129
55. López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine.* 2019;37:2482-93. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.043
56. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria. Consenso de la SEMPSPGS sobre la vacunación frente a herpes zóster; 2022 [consultado 2 Mai 2023]. Disponível em: <https://www.sempspgs.es/es/-/7-Prevencion-de-la-enfermedad-a-nivel-individual/140-Consenso-de-la-SEMPSPGS-sobre-la-vacunacion-frente-a-Herpess-Zoster.htm>.
57. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac485. doi:10.1093/ofid/ofac485
58. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60:900-9. doi:10.1093/cid/ciu918
59. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St. Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:88-93. doi:10.4065/mcp.2010.0618
60. Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppung K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:1051-8. doi:10.1080/21645515.2016.1265715

61. Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, et al. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis.* 2017;216:1343-51. doi:10.1093/infdis/jix482
62. Dagnev AF, Klein NP, Hervé C, Kalema G, Di Paolo E, Peterson J, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged ≥ 65 Years Previously Vaccinated With a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis.* 2021;224:1139-46. doi:10.1093/infdis/jiaa083
63. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis.* 2017;216:1352-61. doi:10.1093/infdis/jix481
64. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. *Vaccine.* 2018;36:4278-86. doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.110
65. Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M, Molo LY, Soni J, Girard G, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *J Infect.* 2022;84:490-8. doi:10.1016/j.jinf.2021.12.033
66. Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *Vaccine.* 2019;37:5877-85. doi:10.1016/j.vaccine.2019.08.001