

# **Reativação do Vírus Varicela Zoster em doentes sob terapêutica imunomoduladora**

**Sara Cristina Gonçalves Meleiro**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor António Gonçalves Candeias da Guerra Maio

**maio de 2022**



# **Dedicatória**

Aos meus pais e irmão, pelo apoio ao longo desta caminhada de 6 anos.



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus- dono de tudo o que tenho e sou, que me sustentou quando nem eu achava ser possível e que sem dúvida colocou as pessoas certas no meu caminho.

Ao meu orientador, por aceitar conduzir-me neste trabalho, e pela disponibilidade e amabilidade que sempre demonstrou, apesar de todas as controvérsias e exigências da pandemia que enfrentamos.

À minha família, por ter estado ao meu lado nos momentos cruciais, e por nunca desistir de mim, pelas palavras de conforto e ânimo que fizeram toda a diferença, mesmo apesar da distância.

Ao Rui por ser muito mais do que eu podia pedir ou imaginar, por acreditar em mim sempre, e por me levantar vezes sem conta.

À Joelma, por ser a amiga de todas as horas e aquela que chorou e riu comigo. Sem dúvida a irmã que a Covilhã me apresentou e que tornou bem mais leve todo o percurso!

À Júlia, por se ter tornado na companheira de guerra dos últimos meses, muito mais do que colega de casa.

À família que ganhei na Covilhã e que nunca esquecerei!



# Resumo

O vírus Varicela Zoster pertence à família dos *Herpesviridae*, tendo uma grande prevalência na população mundial. Existem duas possíveis manifestações da infecção – primária (ocorre mais na infância, sob a forma de varicela) ou secundária (denominada zona, associada a idades mais avançadas e à utilização de fármacos imunomoduladores entre outros). Qualquer declínio na imunidade pode resultar na reativação viral, que ocorre pelo facto de o vírus permanecer latente no nervo trigémio e nos gânglios das raízes dorsais.

Com esta revisão bibliográfica pretende-se averiguar os riscos associados ao uso de alguns fármacos imunomoduladores, bem como explorar as opções de tratamento e prevenção existentes.

Os estudos têm demonstrado um aumento significativo do risco de zona com a utilização de fármacos imunomoduladores como os antagonistas do fator de necrose tumoral, inibidores da *Janus Associated Kinases* ou os dirigidos às células B. Dos referidos, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa são apontados como os principais responsáveis pela reativação do vírus Varicela Zoster. Dentro dessa classe, o fármaco de maior risco parece ser o infliximab, independente da doença em que é utilizado. Para além dos fármacos imunomoduladores, a corticoterapia, a idade avançada e ser do sexo feminino também parecem contribuir para um aumento desse risco de reativação. No caso particular do uso de corticoides, o aumento de risco ocorre quer de modo isolado quer na associação com o uso concomitante de imunomoduladores. Nem sempre é possível quantificar adequadamente esse risco dado o uso associado de outros fármacos.

Atendendo à doença de base para a qual são utilizados estes fármacos, as medidas a tomar podem ser distintas. Na maioria das vezes, é necessária a suspensão do fármaco até resolução do quadro de herpes Zoster, sendo posteriormente reintroduzido. O conhecimento em relação ao impacto destes fármacos ainda é limitado, pelo que é necessário promover novos estudos para melhor conhecimento destes quadros. Mais ainda, a aposta na vacinação é essencial para reduzir o risco e prevenir as complicações associadas à reativação, nomeadamente a nevralgia pós herpética.

## **Palavras-chave**

Herpes Zoster;Imunomodulação;Imunossupressão;Vacinação;Tratamento antivírico

# Abstract

Varicella Zoster virus belongs to the Herpesviridae family, having a high prevalence in the world population. There are two possible manifestations of the infection - primary (which occurs more in childhood, in the form of chickenpox) or secondary (called shingles, associated with older ages and the use of immunomodulatory drugs, among others). Any decline in immunity can result in viral reactivation, which occurs as the virus remains latent in the trigeminal nerve and dorsal root ganglia.

Throughout this literature review, we sought to investigate the risks associated with the use of some immunomodulatory drugs, as well as the existing treatment and prevention options.

There is a significantly increased risk of developing herpes zoster with the use of tumor necrosis factor antagonist monoclonal antibodies, drugs that target B cells, and Janus kinase inhibitors. Tumor necrosis factor alpha antagonists are pointed out throughout this study as being largely responsible for Varicella Zoster virus reactivation. Of this class, the drug with the highest risk appears to be infliximab, regardless of the disease in which it is used. In addition, factors such as older age, female gender and use of corticosteroids were associated with a higher risk of reactivation. Corticosteroid therapy is directly associated with an increased risk of Varicella Zoster virus reactivation, either alone or in association with other immunomodulators. It is not always possible to adequately quantify this risk given the cumulative use of other drugs.

Given the underlying disease for which these drugs are used, the measures to be taken can be different. In most cases, it is necessary to suspend the drug until the herpes zoster is resolved, and reintroduce it afterwards. Knowledge about the impact of these drugs is still limited, so it is necessary to promote further studies in order to better understand these conditions. Furthermore, the commitment to vaccination is essential to reduce the risk and prevent complications associated with reactivation, namely post-herpetic neuralgia.

## Keywords

Herpes Zoster; Immunomodulation; Immunosuppression; Vaccination; Antiviral treatment



# Índice

1	Introdução.....	1
1.1	Objetivos.....	5
1.2	Material e Métodos.....	6
2	A terapêutica imunomoduladora como fator de risco.....	7
3	Mecanismo de ação e particularidades de cada fármaco.....	9
3.1	Antagonistas TNF- $\alpha$ .....	12
3.2	Outros Anticorpos monoclonais.....	15
3.2.1	Baricitinib.....	15
3.2.2	Ixekizumab.....	15
3.2.3	Natalizumab.....	15
3.2.4	Nivolumab.....	16
3.2.5	Rituximab.....	16
3.2.6	Sifalimumab.....	17
3.2.7	Tocilizumab.....	17
3.2.8	Tofacitinib.....	17
3.2.9	Upadacitinib.....	18
3.2.10	Vedolizumab.....	18
3.3	O caso particular dos corticoides.....	19
4	Resumo sumário dos riscos.....	20
5	Tratamento.....	21
6	Vacinação.....	23
7	Conclusão.....	27
8	Referências Bibliográficas.....	29



# Lista de Tabelas

Tabela 1- Contraindicações da vacinação.....	25
--	----



# Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
APC	Apresentadoras de antígeno
AR	Artrite Reumatoide
ARN	Ácido Ribonucleico
AVC	Acidente vascular cerebral
DC	Doença de Crohn
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
DII	Doença inflamatória intestinal
DMARD	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Doença
DMARDnb	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Doença não biológicos
EA	Espondilite Anquilosante
EMRR	Esclerose múltipla recorrente-remitente
ETNa	Proteína de fusão do receptor de TNF recombinante
EUA	Estados Unidos da América
Fab	Fragmento de ligação ao antígeno
Fc	Fragmento cristalino
gE	Glicoproteína E
HZ	Herpes Zoster
ICI	Inibidor do <i>checkpoint</i> imunológico
IFN	Interferão
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
JAK	<i>Janus Associated Kinases</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
NPH	Nevralgia pós herpética
NK	Células <i>Natural Killer</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PD-1	Recetores de morte celular programada-1
PD-L	Ligando dos recetores de morte celular programada
RR	Razão de risco
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VCAM-1	Molécula 1 de adesão das células vasculares endoteliais
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VVZ	Vírus Varicela Zoster



# 1. Introdução

O vírus varicela zoster (VVZ) é um vírus de ácido desoxirribonucleico (ADN) pertencente à família dos *Herpesviridae* (1) e à subfamília dos alfa herpes vírus, sendo o único membro do género *Varicellovirus* capaz de infetar o ser humano (2).

Tal como os outros constituintes dessa família, o VVZ possui a habilidade de induzir infeções persistentes, permanecendo latente no tecido nervoso. Nos neurónios, seleciona a expressão de certos genes em detrimento de outros, inibindo a produção das proteínas virais e a expressão de micro-ácido ribonucleico (ARN), bem como de outros fatores víricos. Este estado de latência é gerido diretamente pelo vírus que, sob condições de sofrimento celular e mediante estímulos endógenos e exógenos ou alterações no estado imunitário, inativa os genes relacionados com a latência para reativar aqueles que permitem a replicação vírica (1).

O VVZ pode apresentar duas manifestações distintas- a varicela e a zona (1).

A infeção primária, a varicela, tipicamente ocorre durante a infância e é consequência da infeção exógena (1). Esta manifesta-se com febre e um *rash* generalizado pruriginoso, caracterizado por lesões vesiculares e maculopapulares, que atingem maioritariamente o tronco e os membros (1,3). Num período de 12 a 72 horas, as lesões tornam-se pustulosas, evoluindo posteriormente para crostas. Previamente ao surgimento do exantema, ocorre sintomatologia prodrómica (mal-estar geral, náuseas, perda de apetite, febre e cefaleias). Por norma, a infeção primária é autolimitada e geralmente resolve no período de uma a duas semanas. A doença é habitualmente moderada nas crianças, sendo mais grave em adolescentes e adultos, particularmente nos imunodeprimidos, como os infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), os portadores de neoplasias como a leucemia ou linfoma, ou aqueles sob terapêutica imunossupressora (corticoterapia, quimioterapia...) (1). A varicela no adulto pode complicar-se com pneumonia, encefalite ou hepatite. Pode ainda apresentar febre mais prolongada e trombocitopenia (4).

A infeção secundária, designada por zona, ocorre devido à reativação do vírus latente, muito tempo depois da infeção primária. Esta surge em 10-20% dos indivíduos, sendo que a probabilidade de a desenvolver aumenta proporcionalmente com a idade, especialmente após os 50 anos. A apresentação habitual da doença consiste numa erupção cutânea vesicular e dolorosa, envolvendo um ou vários dermatómos adjacentes (1). As alterações histopatológicas na pele assemelham-se às lesões de varicela, excetuando o facto de que a vasculite pode ser mais pronunciada. Os dermatómos mais

frequentemente envolvidos são os torácicos, particularmente de T5 a T12. Entre 14 a 20% dos doentes apresentam lesões na distribuição de um nervo craniano, e os dermatomos lombossagrados, especialmente L1 a L2, estão afetados em 16% dos casos (3). As lesões são acompanhadas por dor localizada que, em certos indivíduos é tão intensa e prolongada, que requer analgesia. Por vezes a dor tem duração superior a um mês e é caracterizada por hipersensibilidade cutânea (nevralgia pós-herpética-NPH) (1). A incidência da NPH aumenta em função da idade, tornando-se extremamente comum após os 80 anos. A dor do herpes zoster (HZ) é distinta da dor aguda associada à erupção cutânea inicial, uma vez que consiste numa dor crónica que surge ou persiste depois de a erupção cutânea cicatrizar. A dor aguda responde à terapia antivírica frequentemente, ao contrário do que se pensa que acontece com a NPH (5). A causa da NPH é desconhecida, embora haja dados publicados que sugerem o envolvimento da multiplicação prolongada do VVZ e da virémia na sua etiologia (6).

Ocasionalmente, pode ocorrer HZ na ausência de erupção cutânea- zoster sine herpete- que se manifesta com dor unilateral restrita ao dermatomo, encefalite ou outra manifestação neurológica, ou ainda por um distúrbio gastrointestinal (5).

A epidemiologia do HZ é afetada por fatores do hospedeiro que predisõem à reativação do vírus latente. A maioria dos casos ocorre em indivíduos com mais de 45 anos, sendo que a incidência aumenta com o avançar da idade, para mais de 10 casos por 1000 pessoas por ano aos 75 anos. O HZ é incomum em crianças com menos de 10 anos, tendo uma incidência de 0,74 por 1000 pessoas por ano nesta faixa etária. Os fatores de risco para HZ na infância incluem varicela adquirida durante o primeiro ano de vida e infecção por VVZ *in útero* como resultado de varicela materna durante a gestação (3).

O VVZ tem uma distribuição geográfica mundial. Apesar disso, as epidemias anuais são mais prevalentes em climas temperados, ocorrendo mais frequentemente durante o final do inverno e primavera (3). A seroprevalência do VVZ difere significativamente entre países. No entanto, a maioria dos indivíduos são seropositivos na adolescência (2). O HZ não exhibe um padrão sazonal, reforçando a ideia de que a doença resulta da reativação do vírus (3).

O envelhecimento é o fator de risco mais importante na reativação do VVZ. Para além da idade, as mulheres, os doentes imunodeprimidos, em particular os transplantados, os diabéticos, portadores de lúpus eritematoso sistémico (LES) ou artrite reumatóide (AR), com doenças psiquiátricas ou stress psicológico estão em maior risco de desenvolver a doença (7).

Embora os dados disponíveis sobre a mortalidade associada ao HZ sejam muito heterogêneos para permitir comparações entre países europeus, conclui-se que a taxa de mortalidade por HZ não é elevada, especialmente em pessoas mais jovens. No entanto, esta aumenta com a idade, particularmente a partir dos 75 anos, devido à coexistência de doenças subjacentes, bem como pelo maior risco de declínio funcional e perda de independência se ocorrer hospitalização (8).

No que toca à transmissão, sabe-se que este vírus atinge rapidamente outros indivíduos suscetíveis, devido à transmissão por via respiratória (ao contrário de outros *herpesvírus*) (3) e mais raramente através do contacto direto com lesões cutâneas de varicela ou zona (1). Indivíduos com HZ que apresentem erupção vesicular podem ser transmissores a indivíduos suscetíveis, e quando isto ocorre, a doença resultante não é o HZ mas sim a doença primária (5). A transmissão vertical também pode ocorrer, e durante o primeiro trimestre desencadeia o síndrome da varicela congénita, caracterizado por lesões dermatológicas, hipoplasia, baixo peso ao nascimento e alterações neurológicas, enquanto que a infeção perinatal causa a varicela neonatal, com altas taxas de morbidade e mortalidade (2).

Os dados existentes apontam que o VVZ é transmissível durante 24 a 48 horas antes do aparecimento do exantema (3). Inicialmente desencadeia-se replicação local nas vias respiratórias superiores, células epiteliais e amígdalas (1). É comum o surgimento de lesões na orofaringe, que podem inclusivamente facilitar a transmissão do vírus através das secreções respiratórias. No decurso da transmissão, presume-se que o vírus seja inoculado através das mucosas, atingindo depois os gânglios linfáticos regionais e desencadeando uma fase de virémia primária. Isto permite que o vírus atinja o fígado ou outros constituintes do sistema reticuloendotelial durante o período de incubação, que geralmente dura cerca de 14 dias (3). As células T de memória parecem ter um papel significativo na promoção da replicação viral em células epiteliais, uma vez que durante esse processo, os produtos genéticos virais regulam negativamente a resposta de interferão-alfa (IFN- $\alpha$ ) desencadeada pelas células epidérmicas adjacentes (1). Isto fornece ao vírus acesso às células epidérmicas, pelo que a replicação nessas células causa a erupção cutânea típica da varicela (3). O VVZ é o único vírus capaz de se replicar no interior das artérias (9) podendo, conseqüentemente, desencadear uma vasculite pela invasão de pequenas e grandes artérias cerebrais (10). A vasculite pode apresentar-se com várias manifestações neurológicas, tais como acidente vascular cerebral (AVC), neuropatia ou encefalite (10).

A imunidade adquirida é permanente e as reinfeções são raras. Apesar de uma resposta imunitária robusta, o VVZ não é erradicado, mas migra das lesões mucosas e

epidérmicas para os gânglios da raiz sensitiva ou, nalguns casos, para o nervo trigémino. Quando ocorre reativação, o vírus regressa à derme através de fibras nervosas com origem no local de latência ganglionar, estabelecendo um novo ciclo de replicação que conduz ao aparecimento de aglomerados de lesões vesiculares no dermatomo inervado pela fibra nervosa afetada (1). Esta reativação ocorre apesar da presença de anticorpos circulantes para o VVZ, que costumam estar presentes em títulos elevados quando ocorre HZ (5).

Ao contrário do que se pensava no passado, as reativações são frequentes e ocorrem de forma subclínica maioritariamente. A replicação viral consequente e a produção de antigénios que dela resulta reavivam a memória imunológica e mantêm a imunidade, atenuando assim as reativações subseqüentes e permitindo que o vírus renove a *pool* de células infetadas (1).

A reativação do VVZ no hospedeiro imunodeprimido está geralmente associada a uma erupção cutânea local mais extensa do que em indivíduos imunocompetentes e é frequentemente acompanhada por virémia. Esta pode levar a quadros de HZ com disseminação pulmonar, hepática e para o sistema nervoso central (SNC). A disseminação visceral pode também surgir em alguns doentes que não apresentam sinais de HZ cutâneo. A reativação crónica do VVZ pode ocorrer se houver replicação viral cutânea persistente ou virémias de longa duração (3).

O HZ é comum em doentes sob terapêutica imunossupressora, utilizada habitualmente no tratamento de neoplasias, na prevenção da rejeição de transplantes ou em algumas doenças autoimunes, como a AR ou LES (3).

O tratamento das doenças inflamatórias sistémicas tem sido radicalmente transformado pela introdução de fármacos imunomoduladores, como os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) – infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab e golimumab – ou outros como o abatacept, rituximab, tocilizumab e tofacitinib. Apesar do seu efeito no tratamento de várias doenças, eles habitualmente afetam o sistema imunitário, estando associados a um aumento significativo do risco de infeções, tanto bacterianas como fúngicas e víricas. O aumento do risco ocorre não apenas para infeções primárias, mas também para fenómenos de reativação da infeção, como é o caso do VVZ (11).

## **1.1 Objetivos**

Neste trabalho procura-se realizar uma revisão da literatura científica com vista a esclarecer o risco de reativação do VVZ, com o uso de vários fármacos imunomoduladores. Para além disso, pretende-se também focar sobre aspetos preventivos e terapêuticos a adotar, nomeadamente através da vacinação e do tratamento antivírico.

## 1.2 Material e Métodos

A elaboração deste trabalho teve por base a pesquisa de artigos nas plataformas online *Pubmed* e *ScienceDirect*, sendo que o último acesso às mesmas ocorreu em Agosto de 2021. Para tal foram utilizadas as palavras-chave “*herpes zoster*”, “*immunocompromised host*”, “*biological therapy*”, “*monoclonal antibodies*”, “*varicella zoster*” e “*zoster in Portugal*”.

Foram aplicados filtros adicionais, nomeadamente no que concerne à língua (apenas se selecionaram artigos em inglês e português), período temporal (2000-2021) e idade da população em estudo (excluindo a população pediátrica).

Consideraram-se artigos de estudo de caso, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises.

Após uma pesquisa inicial, foram encontrados 1026 artigos. Através da leitura do título e resumo, foram selecionados aqueles que iam ao encontro dos objetivos delineados na dissertação, pelo que se partiu de uma base de 128 artigos. Destes, apenas foram efetivamente utilizados 49, complementando-se posteriormente com algumas referências bibliográficas citadas nos mesmos.

Esta monografia foi escrita tendo em conta o novo acordo ortográfico.

## **2. A terapêutica imunomoduladora como fator de risco**

A imunidade celular é a primeira linha de defesa contra o HZ (11). Doentes cuja imunidade celular fica comprometida, quer por fenómenos de imunossenescência, uso de medicação imunossupressora ou doença concomitante, têm assim um risco aumentado de desenvolver HZ (12,13). A gravidade do quadro parece estar associada ao grau de imunossupressão do indivíduo (9).

Doentes sob terapêutica imunomoduladora têm risco acrescido de desenvolver HZ que pode ser atribuído aos próprios fármacos, à doença de base e à sua gravidade e/ou uso de outros fármacos simultaneamente. A corticoterapia em particular é um importante fator de risco que aumenta a incidência e a gravidade do HZ e potencializa os efeitos dos imunomoduladores (5). Dados do Consórcio de investigadores em reumatologia da América do Norte demonstraram que a infeção por VVZ foi a mais frequente em doentes que receberam metotrexato, anti-TNF ou outros fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARD), sendo responsável por 44% de todos os casos de infeção oportunista (14).

Nos doentes com patologias autoimunes ou inflamatórias crónicas, como a AR, o LES e a doença inflamatória intestinal (DII), o risco de HZ é mais precoce (11). De facto, pensa-se que diferentes doenças autoimunes possam estar associadas a riscos diferentes de HZ (15). Assim, em populações com AR, o risco aos 40-50 anos de idade é semelhante ao observado após os 60 anos na população geral, e um aumento do risco é já aparente aos 21-30 anos em doentes com LES (11). Um estudo de coorte nos Estados Unidos da América (EUA) demonstrou uma elevada incidência de HZ em doentes com AR - 9,96 casos por 1000 doentes/ano. Estes relatos incluíram indivíduos com idade avançada e uso de corticoides ou DMARD (incluindo metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, anakinra e anti-TNF) (16).

A literatura tem procurado avaliar o risco de HZ em doentes sob DMARD (11). Um estudo que explorou o uso de DMARD convencionais mostrou riscos relativos de 1,4 com a leflunomida, 2,0 com a azatioprina e 4,2 com a ciclofosfamida, confirmando esse risco (17). Contudo, alguns dos estudos parecem não comprovar esse efeito. Por exemplo, o efeito do metotrexato, no que concerne ao aumento da suscetibilidade ao HZ, parece ser controverso, apesar de haver relatos de casos de reativação durante a sua utilização (11). Segundo outro estudo, doentes com AR sob terapêutica não biológica tiveram probabilidade semelhante ou ligeiramente inferior de desenvolver HZ, relativamente a

outros sob terapêutica biológica com anti-TNF (metotrexato- *Odds ratio* (OR)= 1.98, hidroxicloroquina OR= 1.95 e sulfassalazina OR= 1.75 vs. anti-TNF OR= 2.07) (18).

Uma comparação dos vários DMARD biológicos disponíveis demonstrou um risco semelhante de HZ em todos os agentes (19). Por outro lado, o uso de novos DMARD sintéticos não biológicos (como os inibidores da *Janus Associated Kinases*-JAK), parece associar-se a um risco pelo menos duas vezes superior, sendo superior quando usado concomitantemente com corticoides (20) ou outros DMARD convencionais (21). Esta informação é corroborada por outros estudos, que relatam que o uso de tofacitinib (inibidor da JAK cinase) foi associado a um risco superior de HZ, proporcional à dose utilizada, quando comparado com os DMARD convencionais (22–24). Num dos estudos supracitados, demonstrou-se um risco aumentado de cerca de 21%-61% com o tratamento com DMARD não biológicos (DMARDnb) (22). Outro estudo mostrou um aumento de casos de HZ nos doentes sob anti-TNF em comparação com o uso de DMARDnb (275 vs. 45 casos), sendo 21 destes classificados como graves. No grupo dos anti-TNF surgiram cinco casos que atingiram múltiplos dermatomas e seis casos de herpes oftálmico (25). Apesar de vários estudos apontarem para o maior risco de HZ em doentes sob anti-TNF (11), uma meta-análise que comparou o uso de biológicos com o placebo não encontrou diferenças estatisticamente significativas, ao contrário do que ocorreu com outros medicamentos biológicos (22). No entanto, o risco de HZ pareceu ser superior na fase inicial da terapêutica com anti-TNF (18,25,26).

De entre os fármacos pertencentes à classe dos anti-TNF, o infliximab parece apresentar o maior risco (16,25,27,28), independentemente da doença subjacente (17). Num estudo em que se acompanharam 3661 doentes tratados com anti-TNF- $\alpha$ , 96 desenvolveram HZ, sendo que 59 destes estavam sob tratamento com etanercept, 33 com infliximab e apenas quatro com adalimumab (16). Por outro lado, um estudo prospetivo que recorreu a dados do registo biológico alemão relatou um risco significativamente aumentado em doentes que receberam infliximab e adalimumab em comparação com etanercept, mesmo após o ajuste das variáveis (conforme idade, gravidade da AR e uso concomitante de corticoides) (27). Estes achados foram ainda reforçados noutra estudo, que encontrou uma associação estatisticamente significativa com o uso do infliximab mas não do etanercept (29). Em contrapartida, outra análise envolvendo doentes com AR sob terapêutica biológica revelou que o risco de admissão por infeção foi maior com o uso de etanercept, infliximab e rituximab do que com abatacept (30).

### **3. Mecanismos de ação e particularidades de cada fármaco**

Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas direcionadas a um alvo específico, de tal forma que a sua administração tem a capacidade de inibir um determinado processo patogénico, estimular uma ação particular ou alterar um mecanismo celular. A sua produção é feita através de linfócitos B imortais que por sua vez produzem imunoglobulinas específicas (31).

Dependendo do nível de pureza, as imunoglobulinas podem ser do tipo murino (terminando em “ o ”, como é o caso do muromonab); quimérico, em que toda a imunoglobulina é humana, exceto na região variável que é murina (terminando em “ xi ”, por exemplo, rituximab); humanizado, em que toda a imunoglobulina é humana, exceto na região do complemento variável que permanece murina (terminando em “ zu ”, por exemplo, natalizumab); e humano (terminando em “ u ”, por exemplo, adalimumab). Isto significa que haverá principalmente dois tipos de efeitos secundários decorrentes do uso de anticorpos monoclonais: aqueles que estão diretamente relacionados com a ação do anticorpo, como as infeções oportunistas secundárias ao quadro de imunossupressão subsequente, e aqueles que advêm da administração de uma proteína, como as reações anafiláticas (31).

Os fármacos biológicos, DMARDnb e corticoides interferem na imunidade das células B e T através de diferentes mecanismos. Desta forma, são expectáveis diferentes efeitos e graus de imunossupressão, dependendo se o agente patogénico é bacteriano, fúngico ou vírico. Além disso, cada fármaco tem um mecanismo de ação próprio. Por exemplo, a classe dos anticorpos monoclonais, como o infliximab, golimumab, adalimumab e certolizumab, liga-se tanto aos recetores livres do TNF- $\alpha$  como aos recetores de membrana. O etanercept também inibe o TNF- $\alpha$ , apesar de não ser um anticorpo monoclonal, e liga-se apenas aos receptores livres do TNF- $\alpha$ . Além disso, os anticorpos monoclonais podem causar lise de outras células envolvidas no processo inflamatório, enquanto a proteína de fusão do receptor, etanercept, carece dessa capacidade (22).

Por outro lado, outros fármacos biológicos têm alvos diferentes, tais como as células apresentadoras de antígeno (abatacept), e as citocinas pró-inflamatórias e as proteínas de superfície CD20 (*cluster of Differentiation*) dos linfócitos B (rituximab). Os diferentes mecanismos de ação podem contribuir para riscos diferentes de infeção. No entanto, são necessários mais estudos para especificar o risco infeccioso associado a agentes concretos (22).

Muitos estudos demonstraram um risco aumentado de infecções oportunistas em doentes tratados com anti-TNF, como é o caso da tuberculose ou das infecções fúngicas. O mecanismo subjacente a este facto reside no papel primário do TNF tanto na defesa do hospedeiro como na resposta imunitária. Apesar do conhecimento sobre o papel fulcral do TNF no controlo da infeção vírica através da ativação de macrófagos, células *Natural Killer* (NK), células T e células apresentadoras de antigénio (APC), mais estudos são necessários para um conhecimento mais aprofundado sobre esse impacto (32,33).

Sendo o TNF uma citocina pró-inflamatória com múltiplas funções na estimulação e regulação do sistema imunológico, este tem capacidade de interferir no curso de distúrbios inflamatórios crónicos imunomediados. Deste modo, os anti-TNF que incluem o adalimumab, infliximab, golimumab e certolizumab pegol (fragmento de ligação ao antigénio-Fab) além do etanercept, provaram ser altamente eficazes na indução e manutenção da remissão de várias doenças inflamatórias crónicas (7).

As indicações para o uso dos anti-TNF estão relacionadas com a presença de níveis elevados de TNF tanto a nível sistémico como a nível local. Por outro lado, está bem documentado que o TNF é um importante mediador da defesa e homeostase do hospedeiro e foi demonstrado ser capaz de aumentar a resistência a agentes infecciosos e ao crescimento tumoral através da sua capacidade de induzir a apoptose celular. Portanto, níveis anormalmente baixos de TNF aumentam o risco de infecções oportunistas. Para avaliar o efeito da potencial superexposição a anti-TNF, o indicador primário a analisar deve ser a incidência de eventos de infeção. No entanto, o aumento da suscetibilidade a infeções será expresso também através de um início precoce das mesmas (especialmente num esquema de dose de manutenção, como com o uso de infliximab), e no aumento da frequência de episódios de infeção ao longo do tempo do tratamento (34).

O TNF- $\alpha$  é um fator envolvido na regulação da replicação e disseminação do herpesvírus, tendo sido demonstrado que a sua reativação é relativamente frequente, resultando em eventos adversos graves (35). Grandes estudos observacionais encontraram um risco aumentado de HZ em doentes sob terapêutica com anti-TNF na AR (32). Foi demonstrado que os níveis sanguíneos do TNF- $\alpha$  aumentam em doentes com infeção aguda por varicela (4) e que o TNF- $\alpha$  inibe a replicação do VVZ bem como a expressão do seu antigénio, tendo sido evidenciado que o bloqueio do TNF- $\alpha$  por anticorpos monoclonais inibe completamente esta atividade antivírica (36). Consequentemente, este bloqueio pode ter um impacto grave na defesa do hospedeiro, o que significa que não se pode descartar a possibilidade de os fármacos biológicos terem um papel chave no desenvolvimento das infeções por VVZ (36).

Estima-se que a incidência de HZ em doentes sob terapêutica anti-TNF- $\alpha$  ronde os 10,6 por 1000 doentes/ano (16). No contexto de infecção, na maioria dos doentes o fármaco biológico pode ser reiniciado com segurança após um período de interrupção temporário, durante o qual é feita terapêutica antivírica convencional (aciclovir ou valaciclovir) que leva à remissão da doença (37).

Um estudo realizado *in vitro* em fibroblastos embrionários de pulmão humano demonstrou que a ativação do TNF- $\alpha$  bloqueou completamente a replicação e a expressão do antígeno do VVZ. Consequentemente, os doentes sob terapêutica anti-TNF podem sofrer de infecção primária por VVZ ou reativação do vírus (7). Dados do registo biológico alemão demonstraram um risco aumentado de HZ em doentes tratados com certos anti-TNF, tal como o infliximab e adalimumab, mas não etanercept (proteína de fusão do receptor do TNF recombinante-ETNa) (27). Esta diferença pode ser explicada tendo em conta a diferença entre os seus mecanismos de ação (28).

Há relatos de casos de infecção por VVZ graves, em doentes sob terapêutica biológica anti-TNF, nos EUA, Europa e Coreia. A maioria dos casos ocorreu com infliximab, seguido de etanercept e adalimumab (32).

Um estudo realizado em Israel concluiu que os biológicos anti-TNF estão associados a um maior risco de HZ (Razão de risco (RR) = 2,73) e de ocorrência de casos de NPH (RR = 2,95) (18). A gravidade e a duração da doença também foram superiores em doentes sob este tipo de terapêutica, necessitando frequentemente de antivíricos intravenosos e hospitalização (27). Estes achados foram corroborados com um estudo em que foram comuns casos de HZ bidermátomo (45%) e multidermátomo (32%) (7,25,31,38). Também foram relatados casos de apresentação atípica da doença e condições clínicas como encefalites e vasculites, em doentes sob tratamento com anti-TNF (39,40).

### 3.1 Antagonistas TNF- $\alpha$

Os anti-TNF- $\alpha$  (infiximab, adalimumab, etanercept, certolizumab e golimumab) constituem a classe de fármacos imunomoduladores mais estudada até ao momento (11). A reativação do VVZ está bem documentada em doentes sob terapêutica anti-TNF e esta parece estar particularmente associada ao infiximab e adalimumab (35). No entanto, é difícil estimar adequadamente o risco de infeção por VVZ atribuível diretamente aos agentes anti-TNF dado que muitas vezes são usados em conjunto com corticoides (41), que contribuem por si só para o aumento desse risco (25).

O infiximab é um anticorpo monoclonal do tipo imunoglobulina G1k (IgG1k) quimérico composto por regiões humanas (constantes) e variáveis (murinas). Está aprovado para uso em adultos com AR e doença de Crohn (DC) (doenças ativas, moderadas a graves), quando ocorre resposta inadequada ao tratamento convencional (4,34). Este fármaco está associado à reativação de certas infeções, nomeadamente hepatite B e tuberculose (42), além de HZ (7). Esse risco existe mesmo em doentes em que à partida seria menos provável ocorrer como é o caso das populações mais jovens (7).

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano, do tipo IgG1 recombinante. Está aprovado para uso em adultos com AR ativa moderada a grave, além de estar a ser investigado como potencial tratamento da psoríase e artrite psoriática (34). Uma revisão de seis ensaios clínicos com o adalimumab (CHARM, CARE, CLASSIC, GAIN, CHOICE, M04-729), envolvendo 3160 doentes com DC, registou 46 casos de HZ, seis dos quais com maior gravidade, necessitando de hospitalização (43). Num estudo sobre o uso de adalimumab na psoríase, identificou-se uma taxa de incidência combinada de HZ de 2,6 por 1000 doentes/ano. Quando avaliada a utilização deste e outros fármacos em monoterapia não se encontrou um risco de HZ relevante nesta patologia (44). Embora o envolvimento do SNC seja raro durante a reativação, foi relatado um caso de meningite por VVZ num doente com DC medicado com adalimumab, o que destaca o risco de infeção atípica e de maior gravidade (41).

O Etanercept é uma proteína de fusão dimérica que consiste na porção extracelular de ligação ao receptor TNF, ligado à porção do fragmento cristalino (Fc) da IgG1 humana, sendo o anti-TNF cujas propriedades farmacocinéticas estão melhor caracterizadas. Está aprovado para uso em adultos com AR ativa moderada a grave, AR juvenil, artrite psoriática e espondilite anquilosante (EA) (34).

Existem várias propriedades dos anti-TNF que podem explicar as diferenças no risco de infecção (20,29).

Enquanto os anticorpos monoclonais anti-TNF têm capacidade de se unir ao TNF transmembranar e induzir a apoptose das células T, o receptor solúvel do TNF não o faz. O etanercept carece de um domínio específico que permite o acoplamento de um dos componentes do complemento, de modo que a interação ocorre de forma diferente (45).

Algumas características do adalimumab tais como alta avidéz de ligação ao TNF, dissociação lenta e semi-vida sérica longa (34) podem explicar o maior risco de HZ em doentes com AR medicados com este fármaco, em comparação com aqueles medicados com etanercept (18).

O infliximab induz citotoxicidade em células que expressam TNF, como monócitos e células T (20), enquanto o etanercept pode adicionalmente ligar-se a linfotoxinas (46). Além disso, devido às suas propriedades farmacocinéticas, o infliximab pode estar associado a um maior risco de HZ relativamente ao adalimumab, tendo em conta que é capaz de atingir concentrações superiores em microambientes teciduais (47). Alguns estudos demonstraram que ele pode atingir concentrações máximas até 40 vezes superiores às do etanercept e 13 vezes superiores às do adalimumab. Esta exposição ao infliximab pode levar à ligação de todo ou da maior parte do TNF do organismo, aumentando a suscetibilidade do indivíduo às infecções. O risco de infecção parece ser maior com o infliximab, seguido do adalimumab e por último o etanercept (34).

Um estudo que envolveu 22330 doentes com psoríase sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ , mostrou que a instituição de terapêutica com infliximab potencia o risco de HZ. No entanto, não foi possível obter significância estatística com o adalimumab (36). Por outro lado, numa série de doentes com AR, tratados com anti-TNF- $\alpha$ , a incidência de HZ era de cerca de 11/1000 doentes/ano com adalimumab e infliximab, 8,9/1000 doentes/ano com etanercept e 5,6/1000 doentes/ano com DMARD convencional (27).

Apesar do uso do etanercept parecer apontar para um risco menor de infecção face aos restantes (27), estudos de maiores dimensões têm vindo a comprovar o seu papel também no aumento do risco da infecção (25).

O certolizumab é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal TNF- $\alpha$  humanizado, que se liga ao TNF- $\alpha$  inibindo-o. A peguilação prolonga a semi-vida do anticorpo e a ausência do fragmento Fc reduz o risco de citotoxicidade. Além dos efeitos adversos já reconhecidos para o tratamento com anti-TNF, observou-se uma maior

incidência de infecções graves, sendo mais notório com doses baixas do fármaco (200 mg) (48).

Em ensaios clínicos realizados com este fármaco vs placebo na AR, detetaram-se mais infecções graves nos doentes sob certolizumab face ao comparador (0,07 por doente-ano; todas as doses vs 0,02 por doente-ano). As infecções graves mais frequentes incluíram pneumonia e infecções por tuberculose. Também ocorreram infecções invasivas oportunistas como a pneumocistose, esofagite fúngica e HZ disseminado. Não existe evidência de aumento do risco de infecções com exposição continuada ao longo do tempo (49).

O golimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, que atua no TNF- $\alpha$  solúvel bem como naquele que se liga à membrana. Os principais efeitos secundários associados ao seu uso são infecções (48), sendo a nasofaringite a mais relatada (0,8%), seguida de infecções do trato respiratório superior (0,6%) e HZ (0,5%) (50). Foi também associado a reativação de tuberculose e hepatite B (42).

## **3.2 Outros anticorpos monoclonais**

### **3.2.1 Baricitinib**

O Baricitinib é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2, possuindo um bom perfil de eficácia e segurança. Apesar disso, foram relatados alguns efeitos adversos a considerar.

Os casos de infecção grave mais observados foram episódios de pneumonia (por *Pneumocystis jirovecii*), infecções VVZ, infecções do trato urinário e celulite. Também se verificou uma maior incidência de infecções por tuberculose, maioritariamente em áreas endêmicas. Ao longo do tempo de exposição a este fármaco a incidência de infecções permaneceu estável (51).

### **3.2.2 Ixekizumab**

O Ixekizumab, um dos três inibidores de interleucina 17 (IL-17) atualmente disponíveis, é indicado no tratamento de psoríase em placas, moderada a grave, e na artrite psoriática (52). É um anticorpo monoclonal do tipo IgG que se liga especificamente à IL-17A, o membro biologicamente mais ativo da família IL-17 (53).

Este fármaco tem sido associado a infecções oportunistas como a tuberculose, infecções fúngicas nomeadamente por *Candida* e bacterianas por *Staphylococcus aureus* (42,52,53).

A ocorrência de infecções víricas com inibidores da IL-17 é descrita apenas raramente (52).

### **3.2.3 Natalizumab**

O Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a subunidade alfa quatro das integrinas, expressas em células T ativadas e outros leucócitos (54). O bloqueio da interação entre as células T e a molécula um de adesão das células vasculares endoteliais (VCAM-1) inibe a migração das células T através da barreira hematoencefálica (55).

Este fármaco está aprovado para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) (56,57). No entanto, dado o risco de ocorrência de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), o seu uso é limitado a situações de elevada atividade da doença ou ausência de resposta aos tratamentos convencionais (58).

O mecanismo exato pelo qual o natalizumab reativa o VVZ não está claramente definido, mas provavelmente está relacionado com o seu efeito imunossupressor, através do comprometimento da migração das células T para o SNC. A deteção do VVZ na saliva cerca de uma semana após infusão do fármaco parece corroborar essa hipótese (59).

### **3.2.4 Nivolumab**

O nivolumab é um anticorpo monoclonal inibidor do *checkpoint* imunológico (ICI) que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1), bloqueando a sua interação com os ligandos dos recetores de morte celular programada (PD-L1 e PD-L2). Estes são expressos pelas células APC e células tumorais, e a sua interação com o PD-1 conduz à inibição da proliferação de células T e secreção de citocinas. Deste modo, o nivolumab fortalece as respostas das células T, incluindo as respostas antitumorais sendo utilizado no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células avançado, em doentes que não responderam à primeira linha de quimioterapia (60,61).

O uso de ICI potencia o aparecimento de infeções como o HZ ou as do SNC (como as meningites) (62,63).

Este fármaco parece estar associado a fenómenos de dermatite granulomatosa associada ao VVZ, dado que promove reações de hipersensibilidade tardia às glicoproteínas do invólucro vírico, levando à formação de granulomas e desencadeando assim este quadro nosológico (61).

O nivolumab pode também causar ataxia sensitiva, que pode ser potenciada pela reativação do VVZ (64).

### **3.2.5 Rituximab**

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o marcador de superfície CD20, induzindo uma depleção transitória das células B.

O tratamento com este fármaco requer monitorização dos vários efeitos adversos possíveis, incluindo infeções como a tuberculose e a reativação da hepatite B.

Dependendo da dose cumulativa, o rituximab provoca diminuição nas concentrações de gamaglobulinas. No entanto, isso não parece levar a um risco superior de infeção grave (48).

Num dos estudos realizados para averiguar a segurança a longo prazo do rituximab, envolvendo 3194 pessoas, foram relatados alguns casos de HZ. No grupo de doentes que tinham sido expostos a pelo menos uma infusão deste fármaco, foram reportados 108 eventos adversos associados a HZ, em 100 doentes, incluindo dois casos

de HZ oftálmico e cinco infecções graves. Entre os doentes com HZ, 73% dos mesmos estavam concomitantemente sob corticoterapia (65).

### **3.2.6 Sifalimumab**

O Sifalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1  $\kappa$  totalmente humano, que se liga à maioria do IFN- $\alpha$ , neutralizando-o. A modulação dessa via pode interromper os mecanismos de defesa e, portanto, aumentar a suscetibilidade a infecções víricas.

Nos estudos iniciais de segurança, em doentes com LES, identificou-se um maior número de casos no grupo do sifalimumab, principalmente quando se usavam doses mais elevadas do fármaco. Assim, estes dados parecem apontar para uma associação deste com o risco de HZ (66).

### **3.2.7 Tocilizumab**

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado cujo alvo é o receptor da IL-6. Está aprovado para o uso na AR (67).

Os estudos de segurança e eficácia realizados têm apontado um aumento de risco de HZ, bem como de outras infecções como a tuberculose, infecções fúngicas e a reativação da hepatite B (42). A taxa de incidência de HZ parecem ser muito semelhantes às dos anti-TNF (27). Contudo, a literatura tem apontado para um provável aumento das infecções graves, comparativamente a outros fármacos como o metotrexato ou os DMARD (67). Mais estudos são necessários para clarificar adequadamente esse risco.

### **3.2.8 Tofacitinib**

O tofacitinib é um inibidor da JAK desenvolvido para o tratamento de uma série de doenças inflamatórias, incluindo a psoríase (68). Este composto tem como alvo preferencial a JAK1 e JAK3, modulando a resposta imune através da inibição de várias citocinas essenciais no desenvolvimento e função linfocitárias (20,69). A inibição da IL-12, INF- $\gamma$  e outras citocinas relevantes, pode estar associada a reativação de infecções víricas latentes (23).

O mecanismo pelo qual o tofacitinib aumenta o risco de HZ não está claro. Duas vias são sugeridas. A primeira associa a perda da imunidade inata dependente da inibição do recetor JAK1 com um maior risco (68). Por outro lado a inibição do IFN- $\gamma$  está diretamente associada à reativação da infecção (70–72).

### **3.2.9 Upadacitinib**

O upadacitinib é um inibidor da JAK, com maior seletividade para a JAK 1.

Foram reportadas infecções e reativação das pré-existentes, incluindo HZ, em doentes sob inibidores da JAK, como é o caso do tofacitinib. Contudo, não há ainda muita informação em relação ao upadacitinib, pelo que é necessária a realização de estudos adicionais para clarificar esse risco.

Segundo um estudo realizado numa população de doentes com DC, um dos doentes desenvolveu HZ ligeiro durante o período de indução com upadacitinib, e dois deles apresentaram HZ durante a fase de manutenção. Ambos os casos resolveram com tratamento antivírico adequado (73).

### **3.2.10 Vedolizumab**

O Vedolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado com um mecanismo de ação seletivo intestinal. Pode estar associado a um menor risco de infeção por HZ comparativamente aos imunossupressores.

Um estudo retrospectivo que comparou o risco de HZ em doentes com colite ulcerosa, sob vedolizumab ou tofacitinib, revelou que existe um menor risco associado ao primeiro fármaco. Possivelmente, esse facto deve-se à ausência de uma imunossupressão sistémica conferida pelo seu mecanismo de seletividade. No entanto, tratou-se de um estudo com algumas limitações, nomeadamente a amostra reduzida e impossibilidade de avaliar adequadamente os efeitos da imunossupressão associados à idade e a outras patologias de base (74).

### **3.3 O caso particular dos corticoides**

Os corticoides afetam quase todas as células do sistema imunitário através da regulação da transcrição de certos genes e da inibição de respostas de proliferação celular. Isso afeta a função fagocitária e suprime a imunidade celular, aumentando assim o risco infeccioso (22).

A corticoterapia aumenta o risco de HZ 1,5 a 2,5 vezes (11), e apesar deste ser proporcional à dose, mesmo doses baixas acarretam um risco acrescido (11,18). Em doses superiores a dez miligramas de prednisolona, a RR é de 3,57, comparativamente ao uso de uma dose entre cinco e dez miligramas, em que a RR é de 1,42 (20). Além disso, quanto maior for a duração do tratamento, maior é o risco de infecção grave (22).

A heterogeneidade de estudos, a diferença na inclusão de doentes, gravidade de patologias de base e a definição dos grupos de controlo pode influenciar a avaliação do risco associado a estes fármacos. Isso tem levado a que seja difícil efetuar a comparação entre estudos e não seja possível identificar associações com o HZ (22).

#### **4. Resumo sumário dos riscos**

Em resumo, existe um risco significativamente aumentado de HZ em doentes medicados com anticorpos monoclonais anti-TNF (como o adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab), fármacos cujo alvo são as células B (rituximab) e inibidores da JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) comparativamente com os DMARD sintéticos convencionais (Metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina ou leflunomida). O tratamento com a proteína de fusão do receptor do TNF recombinante (etanercept), modulador de coestimulação de células T (abatacept) e inibidores da IL-6 (tocilizumab, sarilumab) não apresentaram risco significativamente superior em comparação com os DMARD sintéticos convencionais. Além disso, a idade avançada, sexo feminino e o uso de corticoides foram associados a um risco aumentado de HZ (20).

## 5. Tratamento

Os objetivos primários no tratamento do HZ incluem a melhoria da qualidade de vida dos doentes afetados e a diminuição da extensão, duração e intensidade dos sintomas cutâneos, incluindo a dor aguda. Visto que a NPH é a complicação mais frequente do HZ, reduzir a sua incidência é o principal objetivo secundário do tratamento (75).

Tal como noutras infeções por herpesvírus, a terapêutica antivírica não elimina o VVZ do hospedeiro, de modo que podem ocorrer mais episódios de reativação após término do tratamento (3).

O HZ é geralmente uma doença autolimitada (75). Em indivíduos saudáveis e mais jovens a doença apresenta-se geralmente de forma leve, pelo que pode ser tratada sintomaticamente. No entanto, o início precoce do antivírico pode ter benefícios clínicos nas primeiras 48 horas após início de sintomas ou enquanto houver vesículas novas no dermatomo (3).

A terapêutica antivírica é recomendada em idades superiores a 50 anos, se dor moderada a intensa, erupção cutânea intensa, comprometimento facial ou ocular ou outras complicações sistémicas e em doentes imunodeprimidos (75–77).

Em Portugal, o aciclovir e valaciclovir são os fármacos mais utilizados no tratamento da infeção por VVZ (3). O aciclovir e o valaciclovir estão indicados na dose de 800 mg cinco vezes ao dia e de um grama três vezes ao dia, respetivamente, durante sete dias (3,7).

A replicação do VVZ também é inibida pela brivudina, sendo esta aprovada para tratamento do HZ na dose de 125 mg, uma vez ao dia, durante sete dias (77).

Foi comprovado que o aciclovir, a brivudina e o valaciclovir administrados por via oral encurtam o tempo de disseminação vírica e a formação de novas lesões, além de acelerarem a cicatrização das mesmas. No geral, estes agentes diminuem a gravidade e a duração da dor aguda, atenuando o seu impacto na qualidade de vida do indivíduo (77).

A terapêutica antivírica, ao inibir a replicação do vírus, pode ter um papel fundamental na redução dos danos neuronais. Acredita-se que estes contribuam de forma proeminente para o desenvolvimento da NPH. Por esse motivo, o atraso na instituição da terapêutica antivírica deve ser minimizado, a fim de limitar danos adicionais aos que podem ter ocorrido previamente à erupção (77), estando o tratamento precoce (intervalo de 3 dias desde o início) associado a resultados mais satisfatórios (5,78). No entanto, há poucas evidências de que o tratamento precoce com antivíricos previna de forma definitiva a NPH, dada a dificuldade para se chegar a um diagnóstico em tempo útil (5).

A toma de valaciclovir oral durante sete dias ou da brivudina é preferível ao aciclovir oral, devido à biodisponibilidade superior e simplificação da posologia (7,77). Em casos mais complicados, como HZ disseminado e oftálmico, pode ser administrado aciclovir intravenoso (10 mg / kg) a cada oito horas durante sete a 14 dias (ajustado à função renal) (79). O HZ oftálmico deve ser tratado o mais precocemente possível devido ao risco de uveíte aguda e queratite crónica. O tratamento do HZ que envolva outros nervos cranianos também é indicado devido à frequência e gravidade das complicações (3).

A resistência do VVZ ao aciclovir e análogos é incomum, apesar de ocorrer esporadicamente (5). Em alternativa, estes casos podem ser tratados com foscarnet, sendo este o fármaco recomendado em segunda linha, devido à maior toxicidade associada (1,5).

As publicações relativas ao tratamento e prevenção do HZ em casos específicos de imunossupressão são escassas, havendo algumas orientações específicas mas que diferem pouco das recomendações da população geral (7).

A abordagem de doentes tratados com anti-TNF não difere em relação à que ocorre em doentes imunocompetentes, mesmo em casos graves (80). O prognóstico geralmente é favorável (37). Em geral, o uso de anti-TNF deve ser interrompido quando surge o HZ e pode ser reiniciado com segurança assim que as vesículas cicatrizarem e a terapêutica antivírica for concluída (35,36). No entanto, essa decisão deve ser ponderada caso a caso (79).

No caso do tofacitinib, alguns especialistas recomendam a manutenção do fármaco até resolução da infeção, desde que esta se apresente de forma ligeira. No caso de infeções disseminadas devem procurar-se alternativas terapêuticas (42).

## 6. Vacinação

A vacinação de doentes imunodeprimidos é crucial para diminuir a morbimortalidade associada à reativação do VVZ (32). Para além da vacinação foram também propostas estratégias de quimiprofilaxia antivírica de modo a evitar essa reativação. Esta está indicada em doentes sob cladribina e quando a contagem de linfócitos é inferior a 200  $\mu\text{L}$ . Se a contagem de linfócitos for inferior a 500  $\mu\text{L}$ , recomenda-se monitorização de sinais e sintomas sugestivos de infeção. Doentes sob alemtuzumab devem realizar profilaxia antivírica com aciclovir (200 - 400 mg duas vezes por dia) desde o primeiro dia de cada ciclo de tratamento até perfazer dois meses ou até que as contagens de CD4 recuperem até  $> 200 \mu\text{L}$  (81).

A avaliação do status serológico para o VVZ previamente ao início de terapêuticas imunossupressoras é essencial (35,81). Se a IgG VVZ for negativa e o doente ainda não estiver sob terapêutica imunossupressora, está recomendada a vacinação. Num doente imunodeprimido com exposição ao vírus (doentes com varicela ou HZ), e se IgG VVZ negativa, recomenda-se também a administração de imunoglobulina para VVZ o mais precocemente possível após o contacto (81).

Atualmente estão disponíveis várias vacinas para a varicela (*Varilrix*® ou *Varivax*®) e HZ (*Zostavax*® ou *Shingrix*®). Estas vacinas mostraram eficácia na redução da incidência das infeções pelo VVZ (41,81). A escolha de uma em detrimento das outras depende de vários fatores, nomeadamente a idade e o estado imunitário. Assim sendo, as vacinas da varicela (vacinas vivas atenuadas) estão recomendadas em indivíduos imunocompetentes e em doentes com défices ligeiros de imunidade (défice primário de complemento ou doença granulomatosa crónica), que vão iniciar imunossupressão e não têm contacto prévio com VVZ. Adicionalmente, também é recomendada em conviventes dos indivíduos imunodeprimidos que não sejam imunes. Salienta-se que no caso de o convivente apresentar infeção ativa após vacinação, está recomendado evicção de contacto com o doente imunodeprimido até resolução das lesões. A imunização completa assenta em duas doses, com um intervalo de pelo menos quatro semanas entre as inoculações (81). Esta vacina demonstrou ser extremamente segura (5). A maioria das pessoas não apresenta sintomas específicos após a vacinação. Cerca de cinco por cento dos doentes podem apresentar uma erupção cutânea leve e transitória, por vezes generalizada, no local da injeção, cerca de um mês após inoculação (82–85). A introdução da vacinação de forma mais generalizada nos EUA mostrou uma redução acentuada da taxa de hospitalizações e mortes por varicela, mesmo naqueles com esquema incompleto (86).

Por outro lado, as vacinas contra reativação do VVZ têm indicações mais específicas, devendo ser realizadas quatro semanas antes do início da imunossupressão. A *Zostavax*® (vacina viva atenuada) deve ser administrada a indivíduos com mais de 60 anos e contacto prévio com VVZ, que irão iniciar imunossupressão, bem como em indivíduos entre os 50 e 59 anos com risco elevado de reativação do VVZ após o início de imunossupressão. A *Shingrix*® (vacina inativada recombinante) está indicada em indivíduos com mais de 50 anos e contacto prévio com VVZ, em imunodeprimidos ou indivíduos que irão iniciar imunossupressão (81). A *Advisory Committee on Immunization Practices* não faz nenhuma recomendação sobre a administração da vacina recombinante (*Shingrix*®) em doentes imunodeprimidos, devido à falta de dados sobre eficácia e segurança nessa população. No entanto, esta vacina demonstrou uma eficácia superior à *Zostavax*®, diminuindo o risco de HZ em indivíduos com mais de 70 anos, além de poder ser uma alternativa interessante à vacina viva atenuada (42).

A incidência de HZ após a vacinação, tanto em indivíduos imunodeprimidos como saudáveis, tem sido consistentemente menor do que na população geral (87–89). O estudo *Shingles Prevention Study Group* comprovou esse facto evidenciando uma redução da incidência em doentes vacinados (5,4/1000 pessoas/ano em vacinados vs 11,1/1000 pessoas/ano no grupo placebo) (90). No geral, as vacinas são seguras e bem toleradas (41).

Um estudo demonstrou uma redução de 66% do risco de NPH em doentes vacinados com a *Zostavax*® (90).

Numa população envelhecida como a portuguesa, é esperado que o impacto do HZ e da NPH aumentem. No entanto, não existe no país nenhum sistema específico de monitorização da doença e não foram encontrados dados epidemiológicos portugueses nas últimas décadas. Assim sendo, é fundamental conhecer o impacto do HZ de modo a elaborar medidas de saúde pública relacionadas com a vacinação (91).

Torna-se essencial planear o início de fármacos imunomoduladores de modo a permitir a instituição de medidas preventivas. O início destes fármacos antes de uma avaliação prévia pode impedir o processo vacinal, visto que nem sempre será possível a suspensão do fármaco (41). Apesar de em algumas patologias ser defendida a interrupção temporária da imunossupressão entre duas a quatro semanas de modo a permitir a vacinação segura, esta geralmente não é viável, como por exemplo na DC, onde podem ocorrer surtos da doença. Nessas situações pode não haver uma estratégia ideal para a prevenção do VVZ (90).

Os potenciais benefícios da vacinação devem ser ponderados em relação aos possíveis riscos associados à administração de uma vacina viva atenuada em doentes com alto risco de infeção (11). Assim sendo, estas vacinas devem ser evitadas em doentes

sob terapêutica biológica ou imunossupressora (35,92,93). Em certos casos, o início do tratamento pode ser protelado até pelo menos duas semanas após administração da vacina (11,92). Em doentes sob terapêutica biológica a inoculação da vacina deve ser adiada um mês após a sua descontinuação (11).

Em doentes com doença reumatológica sob corticoterapia sistêmica em altas doses, instituída há pelo menos duas semanas, a vacina viva deve ser evitada. Esta pode ser administrada se houver interrupção da terapêutica durante pelo menos um a três meses (11,32).

Outras contraindicações mais específicas da vacinação, comuns a ambas as vacinas, encontram-se descritas na tabela seguinte.

*Tabela 1- Contraindicações da Vacinação*

Contraindicações da Vacinação
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reação alérgica a componente da vacina</li><li>• Infecção por VIH sintomática ou com contagem de linfócitos T CD4 &lt; 200/<math>\mu</math>L</li><li>• Neoplasias hematológicas ativas sob quimioterapia</li><li>• Neoplasias de órgão sólido sob quimioterapia</li><li>• Neoplasias de órgão sólido após radioterapia</li><li>• Neoplasias metastizadas</li><li>• Tratamento com agentes imunomoduladores:<ul style="list-style-type: none"><li>- Terapêutica biológica</li><li>- Corticoterapia em alta dose (equivalente a <math>\geq</math> 20 mg de prednisolona/dia)</li><li>- Alquilantes (ciclofosfamida)</li><li>- Antimetabolitos nas seguintes doses: Azatioprina &gt; 3 mg/kg/dia; 6-mercaptopurina &gt; 1,5 mg/kg/dia; Metotrexato &gt; 0,4 mg/kg/semana</li></ul></li><li>• Transplantados de órgãos sólidos</li><li>• Transplantados de células hematopoiéticas nos primeiros dois anos sob imunossupressor</li><li>• Imunodeficiências primárias</li><li>• Anemia aplásica</li></ul>

Embora existam estudos com resultados encorajadores quanto à administração da vacina em certos doentes imunodeprimidos, nos quais não ocorreram efeitos adversos graves, estes são insuficientes para concluir que a vacina é completamente segura.

Tendo em conta a necessidade de desenvolver alternativas às vacinas vivas atenuadas, têm sido investigadas outras opções (11). Novas vacinas estão em estudo,

nomeadamente uma vacina inativada (11) que parece mostrar segurança, eficácia na redução da morbidade associada à doença e manutenção de respostas imunitárias humorais e celulares adequadas após vacinação (94,95).

Outra abordagem em estudo consiste na utilização de vacinas de subunidades, compostas por uma ou mais proteínas virais. A glicoproteína E (gE) do VVZ é um alvo chave da resposta imune celular contra o vírus (11). A vacina de subunidade pode ser considerada em doentes soropositivos para VVZ com mais de 50 anos. Por enquanto a administração da vacina não está recomendada se infeção ativa ou se doente estiver a cumprir pulsos de corticoides. Neste último caso a vacinação deve ser adiada pelo menos um mês após a última dose (42). O perfil de segurança foi satisfatório em idosos saudáveis e a resposta imunitária foi forte e sustentada (96,97). Existem estudos em curso especificamente em imunodeprimidos com achados promissores, que corroboram esse facto (98,99). No entanto, é necessário que estes dados sejam confirmados em estudos maiores, incluindo doentes com várias causas de imunossupressão (11).

## 7. Conclusão

Doentes sob terapêutica imunomoduladora são cada vez mais frequentes, tendo em conta a incidência e prevalência de doenças, como é o caso das doenças reumatológicas. No entanto, com o seu uso, aumenta também a probabilidade de reativação de infeções como a causada pelo VVZ. Assim sendo, é importante que este fenómeno não seja desvalorizado e que sejam tomadas medidas preventivas antes de iniciar estes fármacos. Deve dar-se especial atenção às populações mais velhas, dado que os riscos são comprovadamente superiores.

É de extrema importância informar os doentes sob terapêuticas imunomoduladoras para o risco de infeções, bem como sobre os sintomas e sinais a identificar. Isto é de especial importância dado o benefício da introdução célere e precoce da terapêutica.

Os fármacos imunomoduladores, pelos seus diferentes mecanismos de ação, conferem défices imunitários diferenciados, obrigando a uma avaliação caso a caso para identificar os doentes em risco de infeções específicas.

O papel essencial do TNF na imunidade do hospedeiro aponta para a importância de vigiar especialmente aqueles doentes sob terapêuticas que limitem a sua função. Os anti-TNF- $\alpha$  são apontados durante todo o trabalho como grandes responsáveis pela reativação do VVZ. Desta classe, o fármaco de maior risco parece ser o infliximab, independentemente da doença em que é utilizado.

A corticoterapia está diretamente associada a um aumento de risco de reativação do VVZ quer de modo isolado, quer em associação com outros imunomoduladores. Nem sempre é possível quantificar adequadamente esse risco dado o uso associado de outros fármacos.

Torna-se relevante manter a investigação científica nesta área, quer em relação à doença em si, quer em relação aos efeitos dos fármacos imunomoduladores, no sentido de se desenvolverem estratégias adequadas para a evitar.

A aposta na vacinação é essencial para reduzir o risco desta infeção e prevenir as complicações associadas.

A busca por novos fármacos, mais eficazes na resposta à doença e prevenção de complicações, é também uma estratégia a adotar no futuro.

A criação de consultas de risco para a imunomodulação a nível hospitalar, tem permitido criar estratégias multidisciplinares de prevenção do risco de múltiplas infeções, entre as quais, a infeção pelo VVZ. É necessário continuar a incentivar essas estratégias e avaliar adequadamente os doentes previamente à instituição de medicação imunomoduladora.

Considera-se também a importância da formação dos médicos das várias especialidades nesta área, no sentido de tomarem as decisões mais adequadas quando gerem estes doentes. Nesse contexto, a medicina geral e familiar pode ter também um papel importante na educação para a saúde e vigilância de infeções oportunistas.

A criação de normas de orientação clínica com algoritmos de avaliação de risco e árvores de decisão terapêutica podem ser de extrema importância para o acompanhamento destes doentes, tendo em conta a amplitude de fármacos e efeitos sobre os doentes. Por outro lado a presença de alertas nos sistemas de registo clínico, pode ajudar à identificação precoce de infeções a considerar e vigiar.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Freer, Pistello GM. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiologica*. 2018;41(2):95-105.
2. Lenac Roviš T, Bailer S, Pothineni V, Ouwendijk W, Šimić H, Babić M et al. Comprehensive Analysis of Varicella-Zoster Virus Proteins Using a New Monoclonal Antibody Collection. *Journal of Virology*. 2013;87(12):6943-6954.
3. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. Jul 1996;9(3):361-81.
4. Baumgart D. Shingles following infliximab infusion. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(7):661-661.
5. Gershon A, Gershon M. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(4):728-743.
6. Quinlivan M, Ayres K, Kelly P, Parker S, Scott F, Johnson R et al. Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *Journal of Clinical Virology*. 2011;50(2):130-135.
7. Kim B, Maverakis E, Alexanian C, Wang J, Raychaudhuri S. Incidence, Clinical Features, Management, and Prevention of Herpes Zoster in Patients Receiving Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Clinical Review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2020;24(3):278-284.
8. Bricout H, Haugh M, Olatunde O, Gil Prieto R. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
9. Nagel M, Traktinskiy I, Stenmark K, Frid M, Choe A, Gilden D. Varicella-zoster virus vasculopathy: Immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology*. 2012;80(1):62-68.
10. Esposito E, Impellizzeri D, Mazzon E, Fakhfour G, Rahimian R, Travelli C et al. The NAMPT inhibitor FK866 reverts the damage in spinal cord injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9(1).
11. Tran C, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):21-27.
12. Schmader K, Gnann, Jr. J, Watson C. The Epidemiological, Clinical, and Pathological Rationale for the Herpes Zoster Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(s2):S207-S215.

13. Sampathkumar P, Drage L, Martin D. Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(3):274-280.
14. Greenberg J, Reed G, Kremer J, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;69(2):380-386.
15. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley J et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(9):2328-2337.
16. McDonald J, Zeringue A, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs T et al. Herpes Zoster Risk Factors in a National Cohort of Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(10):1364-1371.
17. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty E. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology*. 2006;45(11):1370-1375.
18. Liao T, Chen Y, Liu H, Chen D. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014032.
19. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan E, Lewis J et al. Risks of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis According to Biologic Disease-Modifying Therapy. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(5):731-736.
20. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester G, Braun J, Schäfer M et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;81(1):41-47.
21. Simic Pasalic K, Zivanovic Radnic T, Sefik Bukilica M, Andjelkovic A, Damjanov N, Vojinovic J. SAT0228 High Doses of Alfacalcidol or Prednisone Combined with Basic Therapy – are There Some More Advantages for Patients with Active Rheumatoid Arthritis?. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(Suppl 2):741.1-741.
22. 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 Infectious Diseases*. 2016;3(4).
23. Winthrop K, Park S, Gul A, Cardiel M, Gomez-Reino J, Tanaka Y et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;75(6):1133-1138.

24. Winthrop K, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S et al. Herpes Zoster and Tofacitinib Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(10):2675-2684.
25. Galloway J, Mercer L, Moseley A, Dixon W, Ustianowski A, Helbert M et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;72(2):229-234.
26. Joesoef R, Harpaz R, Leung J, Bialek S. Chronic Medical Conditions as Risk Factors for Herpes Zoster. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(10):961-967.
27. Strangfeld A. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF- $\alpha$  Agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-744.
28. Serac G, Tubach F, Mariette X, Salmon-Céron D, Ravaud P, Lioté F et al. Risk of Herpes Zoster in Patients Receiving Anti-TNF- $\alpha$  in the Prospective French RATIO Registry. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(3):726-729.
29. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):215-221.
30. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan E, Chen L, Lewis J et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;68(1):56-66.
31. Casanova Estruch B. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurología (English Edition)*. 2013;28(3):169-178.
32. Kim S, Solomon D. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(3):165-174.
33. Lane M, McDonald J, Zeringue A, Caplan L, Curtis J, Ranganathan P et al. TNF- $\alpha$  Antagonist Use and Risk of Hospitalization for Infection in a National Cohort of Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Medicine*. 2011;90(2):139-145.
34. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: How do they differ?. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005;34(5):12-18.
35. Gentile G, Foà R. Viral infections associated with the clinical use of monoclonal antibodies. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(12):1769-1775.
36. Di Costanzo L, Ayala F, Megna M, Gaudiello F, Patrì A, Balato N. The risk of herpes zoster in the anti-TNF- $\alpha$  era: a case report and review of the literature. *Journal of Dermatological Case Reports*. 2013;7(1).
37. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNF $\alpha$  antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):540-543.

38. Garcia-Doval I, Perez-Zafrilla B, Descalzo M, Rosello R, Hernandez M, Gomez-Reino J et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(10):1751-1755.
39. Tresch S, Trüeb R, Kamarachev J, French L, Hofbauer G. Disseminated Herpes Zoster Mimicking Rheumatoid Vasculitis in a Rheumatoid Arthritis Patient on Etanercept. *Dermatology*. 2009;219(4):347-349.
40. Baek W, Lee S, Kim Y, Kim J, Jun J, Kim H. Fatal Varicella-Zoster Virus Vasculopathy Associated With Adalimumab Therapy. *Archives of Neurology*. 2012;69(9):1193-1196.
41. Ma C. Varicella zoster meningitis complicating combined anti-tumor necrosis factor and corticosteroid therapy in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(21):3347-3351.
42. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I, Salehi M. Prevention strategies to minimize the infection risk associated with biologic and targeted immunomodulators. *Infect Drug Resist*. 2020;13:513–32.
43. Colombel J, Sandborn W, Panaccione R, Robinson A, Lau W, Li J et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(9):1308-1319.
44. Tang Z, Shen M, Chen X. Risk of Herpes Zoster Among Psoriasis Patients Taking Biologics: A Network Meta-Analysis of Cohort Studies. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
45. Souto A, Maneiro J, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino J. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2014;53(10):1872-1885.
46. Haider A, Cardinale I, Whynot J, Krueger J. Effects of Etanercept Are Distinct from Infliximab in Modulating Proinflammatory Genes in Activated Human Leukocytes. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2007;12(1):9-15.
47. Tracey D, Klareskog L, Sasso E, Salfeld J, Tak P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008;117(2):244-279.
48. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine*. 2013;11(1).

49. Europa.eu. [citado 6 de Maio de 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pt.pdf)
50. Kim H, Kim Y, Lee Y. Real-World Safety and Effectiveness of Golimumab in Rheumatic Diseases: Post-Marketing Surveillance in Korea. *Rheumatology and Therapy*. 2021;8(3):1393-1404.
51. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(12):1648-1649.
52. Dubois M, Morel G, Tone A, Gaboriau L, Gautier S, Lazrek M et al. Meningoradiculitis due to varicella zoster virus reactivation in a patient treated with ixekizumab. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2020;147(10):667-671.
53. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;55(3):379-390.
54. Kobeleva X, Wegner F, Brunotte I, Dadak M, Dengler R, Stangel M. Varicella zoster-associated retinal and central nervous system vasculitis in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Journal of Neuroinflammation*. 2014;11(1).
55. Chan P, Aruffo A. VLA-4 integrin mediates lymphocyte migration on the inducible endothelial cell ligand VCAM-1 and the extracellular matrix ligand fibronectin. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(33):24655-24664.
56. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899-910.
57. Rudick R, Stuart W, Calabresi P, Confavreux C, Galetta S, Radue E et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):911-923.
58. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1870-1880.
59. Yamout B, Abou Zeid N, Taha A, Zeineddine M, Khoury S. Three cases of herpes zoster radiculitis in MS patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;9:122-124.
60. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel D, Steins M, Ready N et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-1639.

61. Gozzi E, Rossi L, Angelini F, Leoni V, Trenta P, Cimino G et al. Herpes zoster granulomatous dermatitis in metastatic lung cancer treated with nivolumab: A case report. *Thoracic Cancer*. 2020;11(5):1330-1333.
62. Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):377-385.
63. Del Castillo M, Romero F, Argüello E, Kyi C, Postow M, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(11):1490-1493.
64. Sakoh T, Kanzaki M, Miyamoto A, Mochizuki S, Kakumoto T, Sato K et al. Ramsay-Hunt syndrome and subsequent sensory neuropathy as potential immune-related adverse events of nivolumab: a case report. *BMC Cancer*. 2019;19(1).
65. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham C, Keystone E, Fleischmann R, Furst D et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;72(9):1496-1502.
66. Khamashta M, Merrill J, Werth V, Furie R, Kalunian K, Illei G et al. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(11):1909-1916.
67. Kubandova Z, Mathieu S, Pourtier C, Soubrier M. Serious herpes zoster in rheumatoid arthritis under anti-interleukin-6 receptor antibody. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):623-624.
68. Winthrop K, Lebwohl M, Cohen A, Weinberg J, Tyring S, Rottinghaus S et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(2):302-309.
69. Meyer D, Jesson M, Li X, Elrick M, Funckes-Shippy C, Warner J et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *Journal of Inflammation*. 2010;7(1):41.
70. Levin M, Smith J, Kaufhold R, Barber D, Hayward A, Chan C et al. Decline in Varicella-Zoster Virus (VZV)-Specific Cell-Mediated Immunity with Increasing Age and Boosting with a High-Dose VZV Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(9):1336-1344.
71. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infection and Immunity*. 1981;32(1):24-27.

72. Sadaoka K, Okamoto S, Gomi Y, Tanimoto T, Ishikawa T, Yoshikawa T et al. Measurement of Varicella-Zoster Virus (VZV)–Specific Cell-Mediated Immunity: Comparison between VZV Skin Test and Interferon- $\gamma$  Enzyme-Linked Immunospot Assay. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(9):1327-1333.
73. Sandborn W, Feagan B, Loftus E, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D’Haens G et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123-2138.e8.
74. Caldera F, Lasch K, Cao C, Bhaya F. Lower Incidence of Herpes Zoster in Vedolizumab-Treated vs Tofacitinib-Treated Patients with Ulcerative Colitis.
75. Werner R, Nikkels A, Marinović B, Schäfer M, Czarnecka-Operacz M, Agius A et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;31(1):20-29.
76. Cohen J. Herpes Zoster. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):255-263.
77. Dworkin R, Johnson R, Breuer J, Gnann J, Levin M, Backonja M et al. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(Supplement\_1):S1-S26.
78. Pham T, Bachelez H, Berthelot J, Blacher J, Bouhnik Y, Claudepierre P et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine*. 2011;78:15-185.
79. Côté-Daigneault J, Peerani F, MacMahon E, Delaporte E, Rahier J, Colombel J. Management and Prevention of Herpes Zoster in the Immunocompromised Inflammatory Bowel Disease Patient. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;22(10):2538-2547.
80. el Hayderi L, Colson F, Dezfoulian B, Nikkels A. Herpes zoster in psoriasis patients undergoing treatment with biological agents: prevalence, impact, and management challenges. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016;Volume 6:145-151.
81. Valdoleiros S, Furtado I, Silva C, Correia Gonçalves I, Santos Silva A, Vasconcelos O et al. Protocolo de Prevenção e Tratamento de Infecções Associadas à Terapêutica Imunossupressora de Doenças Autoimunes. *Acta Médica Portuguesa*. 2021;34(6):469.
82. Galea S, Sweet A, Beninger P, Steinberg S, LaRussa P, Gershon A et al. The Safety Profile of Varicella Vaccine: A 10-Year Review. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(s2):S165-S169.
83. Sharrar R, LaRussa P, Galea S, Steinberg S, Sweet A, Keatley R et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine*. 2000;19(7-8):916-923.

84. Gershon A, Gershon M. Perspectives on Vaccines Against Varicella-Zoster Virus Infections. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2010;;359-372.
85. Chaves S, Haber P, Walton K, Wise R, Izurieta H, Schmid D et al. Safety of Varicella Vaccine after Licensure in the United States: Experience from Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1995–2005. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(s2):S170-S177.
86. Gershon A. Varicella zoster vaccines and their implications for development of HSV vaccines. *Virology*. 2013;435(1):29-36.
87. Hardy I, Gershon A, Steinberg S, LaRussa P. The Incidence of Zoster after Immunization with Live Attenuated Varicella Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(22):1545-1550.
88. Tseng H, Smith N, Marcy S, Sy L, Jacobsen S. Incidence of Herpes Zoster Among Children Vaccinated With Varicella Vaccine in a Prepaid Health Care Plan in the United States, 2002–2008. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(12):1069-1072.
89. Son M, Shapiro E, LaRussa P, Neu N, Michalik D, Meglin M et al. Effectiveness of Varicella Vaccine in Children Infected with HIV. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(12):1806-1810.
90. Oxman M, Levin M, Johnson G, Schmader K, Straus S, Gelb L, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(3):635.
91. Mesquita M, Froes F. Hospital Admissions for Herpes Zoster in Portugal between 2000 and 2010. *Acta Médica Portuguesa*. 2013;26(5):531.
92. Saag K, Teng G, Patkar N, Anuntiyo J, Finney C, Curtis J et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(6):762-784.
93. Rahier J, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;3(2):47-91.
94. 3. Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong R, Blume K et al. Use of an Inactivated Varicella Vaccine in Recipients of Hematopoietic-Cell Transplants. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(1):26-34.
95. Eberhardson M, Hall S, Papp K, Sterling T, Stek J, Pang L et al. Safety and Immunogenicity of Inactivated Varicella-Zoster Virus Vaccine in Adults With

- Autoimmune Disease: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(7):1174-1182.
96. Chlibek R, Bayas J, Collins H, de la Pinta M, Ledent E, Mols J et al. Safety and Immunogenicity of an AS01-adjuvanted Varicella-zoster Virus Subunit Candidate Vaccine Against Herpes Zoster in Adults  $\geq$ 50 Years of Age. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(12):1953-1961.
97. Lal H, Zahaf T, Heineman T. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su). 2013.
98. Stadtmauer E, Sullivan K, Marty F, Dadwal S, Papanicolaou G, Shea T et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014;124(19):2921-2929.
99. Berkowitz E, Moyle G, Stellbrink H, 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;211(8):1279-1287.

