



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Dermatologia

Infeção pelo vírus HHV-3 num hospital terciário: um estudo retrospectivo

Bianca Cristina Saldanha Pereira Santiago Marques

Orientado por:

Professor João Borges Costa

Maio' 2024

Resumo

Introdução e objetivos: O herpes zóster é uma síndrome viral causada pela reativação do vírus *varicella-zoster*. O principal fator de risco é a idade avançada, sendo que os doentes imunocomprometidos apresentam também maior suscetibilidade a formas mais graves da doença. Frequentemente, a apresentação clínica é suficiente para estabelecer o diagnóstico, quer da varicela, quer do herpes zóster. A confirmação laboratorial por técnicas de biologia molecular, no entanto, é útil em infecções recorrentes ou apresentações atípicas, sobretudo em imunocomprometidos. Este estudo tem por objetivo caracterizar os doentes com infecção pelo HHV-3, com confirmação laboratorial, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte, entre 2017 e 2023.

Material e métodos: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo que analisou todos os doentes com diagnóstico de infecção pelo HHV-3 confirmada laboratorialmente, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte, no período compreendido entre 2017 e 2023.

Resultados: No CHULN, entre 2017 e 2023, foram confirmados laboratorialmente sessenta e nove casos de infecção pelo HHV-3. A maioria dos doentes tinha idades entre os 50 e os 79 anos. Cerca de 16% dos doentes foram considerados imunocomprometidos. 14% dos doentes sofreram complicações, a maioria com necessidade de internamento. Cerca de 74% dos doentes foram observados pela primeira vez no serviço de urgência e destes, 59% foram referenciados a consultas de dermatologia, infeciologia ou pediatria. Apenas dois doentes apresentaram sequelas, nomeadamente, nevralgia pós-herpética.

Conclusão: Os resultados obtidos são concordantes com a literatura científica, demonstrando a associação entre a idade e o risco de complicações do HZ, bem como a morbidade relacionada com a nevralgia pós-herpética. Seria relevante estabelecer a incidência efetiva do herpes zóster em Portugal e realizar estudos de custo-eficácia para averiguar a eventual necessidade de recomendar a vacinação de indivíduos de risco.

Palavras-chave: Herpes zóster; Complicações; Referenciação; Nevralgia pós-herpética; Vacinação.

Abstract

Introduction and objectives: Herpes zoster is a viral syndrome caused by the reactivation of the *varicella-zoster virus*. The virus remains dormant on the dorsal root ganglia or the roots of cranial nerves after a previous infection known as varicella or chickenpox. Advancing age is the main risk factor for HZ and immunocompromised patients are the most susceptible to severe forms of the disease. Clinical presentation is often enough to diagnose varicella and HZ. However, molecular biology tests based on PCR are useful for recurrent infections or atypical presentations in immunocompromised patients. This study aimed to characterize patients diagnosed with HHV-3 infection confirmed by PCR testing at Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte, between 2017 and 2023.

Material and methods: A retrospective observational study was conducted to characterize all the patients diagnosed with HHV-3 infection confirmed by PCR testing at Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte between 2017 and 2023.

Results: Sixty-nine cases of HHV-3 infection confirmed by PCR testing were reported in CHULN between 2017 and 2023. Most patients fell within the age bracket of 50-79 years old. 16% of patients were considered immunocompromised. 14% of patients suffered complications, with the majority requiring hospitalization. Urgent care was the first point of contact with healthcare services in 74% of cases, with 59% of patients being referred to other specialties, namely dermatology, infectious disease, and pediatrics. Only two patients suffered sequelae, particularly post-herpetic neuralgia.

Conclusions: The results obtained are in agreement with current evidence, demonstrating an association between advancing age and the risk of complications and morbidity of HZ, namely related to post-herpetic neuralgia. Knowledge of the effective incidence of HZ would be relevant, as would a cost-benefit analysis to establish the necessity to recommend vaccination in at-risk populations.

Key-words: Herpes zoster; Complications; Patient referral; Post-herpetic neuralgia; Vaccination.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Lista de abreviaturas.....	5
Introdução.....	6
Métodos e materiais.....	12
Resultados.....	13
Discussão.....	16
Conclusão.....	21
Referências.....	22

Lista de abreviaturas

CE – consulta externa

CHLN – Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte

CMV – citomegalovírus

EBV – vírus do Epstein-Barr

HHV-3 – *human herpesvirus 3*

HZ – herpes zóster

HZO – herpes zóster oftálmico

NPH – nevralgia pós-herpética

PNV – Plano Nacional de Vacinação

RZV – vacina recombinante

SNC – sistema nervoso central

SU – serviço de urgência

SRH – síndrome de Ramsay-Hunt

VIH – vírus da imunodeficiência humana

VVA – vacina viva atenuada

VVZ – vírus *varicella zoster*

Introdução

O herpes zóster (HZ) é uma doença causada pela reativação do vírus *varicella zoster* (VVZ; HHV-3). (Nair & Patel, 2023)

O HHV-3 pertence à família *Herpesviridae*, caracterizada pela sua estrutura única em quatro camadas (do centro para a superfície): um núcleo formado por uma molécula de DNA de dupla fita, uma cápside icosaédrica, um tegumento proteico e uma bicamada fosfolipídica envolvente designada por invólucro. (Whitley, 1996) Englobados nesta família existem oito herpesvírus que infetam humanos, agrupados em três subfamílias: herpesvírus α , β e γ . (Whitley, 1996) A subfamília α inclui os vírus *Herpes simplex tipos 1 e 2* (HHV-1 e HHV-2) e HHV-3, sendo caracterizados por apresentarem um curto período de replicação, de horas, numa extensa variedade de células do hospedeiro. (Whitley, 1996) Os herpesvírus β , nomeadamente o citomegalovírus (CMV), o HHV-6 e o HHV-7, apresentam um ciclo de replicação longo, de dias, e infetam um espectro menor de células do hospedeiro. (Whitley, 1996) O vírus de *Epstein-Barr* (EBV) e HHV-8 formam a subfamília dos herpesvírus γ e apresentam uma capacidade mais restrita de infeção das células do hospedeiro. (Whitley, 1996)

Os herpesvírus humanos partilham ainda a capacidade de estabelecer infeções latentes em determinados tecidos, dependendo do seu tropismo, podendo reiniciar a sua replicação a qualquer momento. (Whitley, 1996) Exemplificando, os vírus HSV-1, HSV-2 e HHV-3 permanecem latentes nos gânglios da raiz dorsal, enquanto o EBV apresenta tropismo para os linfócitos B e glândulas salivares. (Whitley, 1996) Desconhece-se o local de latência dos restantes herpesvírus humanos. (Whitley, 1996) Embora seja um fenómeno biológico reconhecido, os mecanismos concretos subjacentes à reativação viral após um período de latência permanecem por esclarecer. (Whitley, 1996)

A primoinfeção pelo HHV-3 ocorre geralmente durante a infância e associa-se a uma erupção cutânea, designada por varicela, e febre. (Lo Presti et al., 2019; Nair & Patel, 2023) A sua transmissão ocorre através de gotículas respiratórias ou por contacto direto com o líquido vesicular. (Ayoade & Kumar, 2023; Nair & Patel, 2023)

Nas crianças, a primeira manifestação da infeção é o aparecimento de uma erupção cutânea com lesões em diferentes estadios, nomeadamente, máculas,

pápulas, vesículas muito pruriginosas, pústulas e crostas. (Ayoade & Kumar, 2023) O exantema surge inicialmente na face, tórax e dorso, disseminando-se posteriormente para o couro cabeludo, membros, palmas das mãos, plantas dos pés e genitais. (Ayoade & Kumar, 2023) Pode ocorrer envolvimento da mucosa oral sob a forma de pequenas úlceras dolorosas. (Ayoade & Kumar, 2023) Nos adolescentes e adultos, a varicela é precedida por um período prodrômico caracterizado por mialgias, náuseas, diminuição do apetite e cefaleias. (Ayoade & Kumar, 2023) O exantema surge frequentemente acompanhado de febre baixa e mal-estar, e as lesões orais podem preceder as manifestações cutâneas. (Ayoade & Kumar, 2023) Frequentemente, a varicela é uma doença benigna e autolimitada, sobretudo em crianças saudáveis, tendo resolução espontânea em duas a quatro semanas. (Ayoade & Kumar, 2023; Lo Presti et al., 2019) A principal complicação neste grupo é a sobreinfecção bacteriana. (Ayoade & Kumar, 2023)

Contudo, a infecção por HHV-3 nos adultos tende a ser mais severa e as complicações associadas são mais frequentes, sobretudo em populações de risco como os doentes imunocomprometidos e as grávidas. (Ayoade & Kumar, 2023; Lo Presti et al., 2019) A principal causa de mortalidade nos adultos é a pneumonia a *varicella zoster* (10-30%). (Ayoade & Kumar, 2023)

Também podem surgir complicações associadas a sobreinfecção bacteriana, nomeadamente celulites e abscessos. (Ayoade & Kumar, 2023) Nos doentes imunocomprometidos, a disseminação da infecção ao sistema nervoso central (SNC) pode levar a complicações neurológicas, nomeadamente, ataxia cerebelosa aguda ou encefalite. (Ayoade & Kumar, 2023)

Nas grávidas, a infecção pelo HHV-3 no período entre as oito semanas e as vinte semanas de gestação pode levar à síndrome da varicela congénita, caracterizada por malformações fetais e baixo peso ao nascimento. (Lo Presti et al., 2019)

Após a infecção inicial, o HHV-3 pode permanecer latente nos gânglios da raiz dorsal ou dos nervos cranianos. (Nair & Patel, 2023) O enfraquecimento do sistema imunitário do hospedeiro, sobretudo ao nível da imunidade mediada por células T, possibilita a reativação viral e conseqüentemente as manifestações típicas do HZ. (Cohen, 2013; Nair & Patel, 2023) Assim, as principais populações de risco são os

idosos e doentes imunocomprometidos, nomeadamente transplantados, doentes sob terapêutica imunossupressora ou com patologia hematológica e doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). (Cohen, 2013)

A nível mundial, a incidência do HZ é maior nos idosos com idade superior a 65 anos, ocorrendo cerca de 3,9 a 11,8 casos por cada 1.000 pessoas-ano. (Nair & Patel, 2023) Em Portugal, o herpes zóster não é uma doença de notificação obrigatória, pelo que os dados nacionais relativos à sua incidência são limitados. (Conde et al., 2020) No entanto, estima-se que 10-30% da população possa vir a ser afetada pela reativação do HHV-3. (Conde et al., 2020)

O processo de reativação implica a replicação e migração do HHV-3 através dos nervos sensitivos periféricos até à pele, levando ao aparecimento de uma erupção cutânea maculopapular eritematosa com evolução rápida para lesões vesiculares agrupadas, tipicamente distribuídas unilateralmente, ao longo de um a três dermatómos contíguos. (Cohen, 2013; Nair & Patel, 2023) Os dermatómos mais frequentemente afetados, por ordem decrescente, são os torácicos, os cervicais e os trigeminiais. (Nair & Patel, 2023) A ruptura das vesículas ocorre em cerca de três a quatro dias, à qual se segue a formação de crostas em sete a dez dias, as quais cessam de ser contagiosas. (Cohen, 2013)

Como sintomas acompanhantes encontram-se descritos dor localizada do tipo ardor, parestesias ou prurido. (Nair & Patel, 2023) Pode ainda ocorrer um período prodrómico caracterizado por febre, cefaleia ou fadiga. (Nair & Patel, 2023)

Nos doentes imunocomprometidos podem ocorrer apresentações atípicas de HZ, nomeadamente ausência de erupção cutânea, herpes zóster recorrente ou disseminação das lesões (presença de mais de vinte lesões fora dos dermatómos, envolvimento de três ou mais dermatómos ou atingimento visceral), as quais poderão dificultar o diagnóstico. (Cohen, 2013)

Existem ainda outras variantes, nomeadamente o herpes zóster oftálmico (HZO) e o herpes zóster *oticus* ou síndrome de Ramsay-Hunt (SRH). (Nair & Patel, 2023) O HZO ocorre por reativação do VVZ no ramo oftálmico do nervo trigémeo e as suas manifestações cutâneas ocorrem na região frontal, pálpebra superior e órbita ocular. (Nair & Patel, 2023) Apresenta-se também com queratite, conjuntivite, uveíte e neurite

óptica. (Nair & Patel, 2023) As suas principais complicações são inflamação ocular crónica, a qual pode estar associada a dor debilitante, e evolução para cegueira. (Nair & Patel, 2023) No SRH, o envolvimento dos nervos facial e vestibulo-coclear leva a paralisia facial homolateral, vertigem e surdez neurosensorial, respetivamente. (Nair & Patel, 2023)

Uma das complicações mais frequentes do HZ é a nevralgia pós-herpética (NPH), a qual ocorre em 10-50% dos doentes, definida como dor que persiste pelo menos noventa dias após a resolução das lesões cutâneas. (Cohen, 2013) O risco de NPH aumenta com a idade, sobretudo nos doentes com mais de 50 anos, e apresenta um importante impacto na qualidade de vida dos doentes pela sua duração, que pode variar de meses a anos, elevada intensidade e interferência com as atividades de vida diária. (Cohen, 2013)

O envolvimento do SNC é outra complicação comum que pode incluir neuropatias dos nervos periféricos (ex.: nervo facial ou ramo oftálmico do nervo trigémeo), fraqueza muscular, síndrome de Guillian-Barré, mielite e encefalite. (Cohen, 2013) (Nair & Patel, 2023)

A afeção dos vasos também pode levar a acidente isquémico transitório ou acidente vascular cerebral. (Cohen, 2013)

Outras complicações menos graves associadas, mas ainda assim importantes de mencionar são a sobreinfecção bacteriana das lesões e a formação de cicatrizes. (Nair & Patel, 2023) Contrariamente à varicela, o HZ na grávida não está associado a infeção fetal. (Nair & Patel, 2023)

Frequentemente, a apresentação clínica é suficiente para estabelecer o diagnóstico, quer da varicela, quer do herpes zóster. (Cohen, 2013; Nair & Patel, 2023) A confirmação laboratorial por técnicas de biologia molecular, no entanto, é útil em infeções recorrentes ou apresentações atípicas, sobretudo em imunocomprometidos. (Cohen, 2013)

Existem já outros estudos que procuraram descrever as características epidemiológicas dos doentes diagnosticados com HZ, a maioria dos quais são europeus. Dos dados mais relevantes destaca-se o aumento da taxa de incidência do HZ e da NPH com a idade, (Alicino et al., 2017; Lukas et al., 2012) sobretudo em

doentes acima dos 50 anos de idade, assim como a taxa de internamento e duração do mesmo. (Irigoyen-Mansilla et al., 2023; Mesquita & Froes, 2013; Risco Risco et al., 2023)

As complicações mais frequentemente associadas ao HZ foram o HZO e a NPH (Alicino et al., 2017; Bollea-Garlatti et al., 2017; Mesquita & Froes, 2013; Risco Risco et al., 2023). A NPH é uma complicação com pico de incidência em indivíduos com idade superior a 80 anos e com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes (Alicino et al., 2017; Lukas et al., 2012). A análise das características dos doentes demonstrou que as comorbilidades mais frequentemente observadas foram a presença de tumores sólidos sob quimioterapia, doenças hemato-oncológicas, transplante de órgão sólido e infeção por HIV. (Antoniolli et al., 2019; Bollea-Garlatti et al., 2017; Irigoyen-Mansilla et al., 2023; Risco Risco et al., 2023)

Apesar da mortalidade associada ao HZ ser baixa, gera uma elevada sobrecarga dos recursos de saúde. (Irigoyen-Mansilla et al., 2023; Lukas et al., 2012) Contudo, é necessário salientar que existem poucos estudos que incluam apenas doentes com confirmação laboratorial da infeção pelo HHV-3, sobretudo a partir de lesões cutâneas, sendo mais frequente a quantificação de cópias do DNA viral a nível ocular ou no líquido cefalo-raquidiano.

As terapêuticas antivirais disponíveis atualmente aceleram a resolução da erupção cutânea e reduzem o aparecimento de novas lesões. (Cohen, 2013) Porém, não previnem a NPH. (Cohen, 2013)

Em Portugal, encontram-se atualmente aprovadas duas vacinas contra o herpes zóster: a vacina viva atenuada (VVA) e a vacina recombinante (RZV) (Duque et al., 2023).

A VVA, disponível em Portugal desde 2015 com o nome comercial Zostavax®, contém a estirpe OKA/Merck do HHV-3, encontra-se indicada para indivíduos com 50 ou mais anos de idade e a sua posologia é de dose única. (Duque et al., 2023) As suas principais contraindicações são hipersensibilidade às substâncias ativas, estados de imunodeficiência primária ou adquirida, terapêutica imunossupressora, tuberculose ativa não tratada e gravidez. (Duque et al., 2023)

A RZV, aprovada em Portugal a 1 de abril de 2022 com o nome comercial Shingrix®, que contém o antígeno da glicoproteína E do HHV-3, indicada para adultos com idade igual ou superior a 50 anos e igual ou superior a 18 anos se risco aumentado para desenvolver HZ. (Duque et al., 2023) A sua posologia consiste na administração de duas doses espaçadas entre si por um intervalo de tempo de dois a seis meses. (Duque et al., 2023) A sua contra-indicação é a hipersensibilidade às substâncias ativas. (Duque et al., 2023)

Embora de indicação semelhante, a generalidade dos estudos comparativos demonstra que a RZV apresenta uma eficácia superior na prevenção do HZ e da NPH. (Conde et al., 2020)

O objetivo deste estudo é caracterizar os doentes com infeção pelo HHV-3, com confirmação laboratorial por técnica de biologia molecular, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte, entre 2017 e 2023.

Métodos e materiais

Este Trabalho Final de Mestrado consiste num estudo observacional retrospectivo que analisou todos os doentes com diagnóstico de infeção pelo HHV-3, no Centro Hospitalar Universitário Lisboa-Norte, no período compreendido entre 2017 e 2023.

A amostra populacional incluiu apenas os doentes cuja infeção foi confirmada laboratorialmente. Os *kits* utilizados para a identificação do HHV-3 em amostras cutâneas foram o *HSV1/HSV2/VZ R GENE COMPLETE KIT ref 69-004B BIOMERIEUX®* (de 2017 até final de 2020) e o *MENINGITIS VIRAL/HERPES MGB Panel ELIRTSS07ING ELITECH® (rep Bioportugal)* (de 2020 até final de 2023).

Os dados colhidos foram obtidos através do registo do laboratório do CHULN e dos registos clínicos das consultas externas, serviço de urgência e internamentos.

Para a caracterização dos doentes consideraram-se as variáveis: sexo, idade, *status* imunológico, localização e distribuição das lesões, complicações associadas, *outcome final*, internamentos, mortalidade, primeira observação no serviço de urgência e referenciação do mesmo para consultas de dermatologia ou infeciologia.

Relativamente ao *status* imunológico considerou-se relevante a distinção entre doentes imunocompetentes e imunossuprimidos. Foram incluídos neste último grupo os doentes transplantados, sob terapêutica imunossupressora, com patologia hematológica e doentes infetados pelo VIH. A variável “*outcome* da infeção” foi subdividida em alta, da consulta externa ou do serviço de urgência, manutenção de seguimento em consulta de especialidade e perda de seguimento. Os doentes internados foram também caracterizados quanto à duração do internamento, idade e *status* imunológico.

A análise estatística descritiva dos dados foi realizada com recurso ao software Microsoft Excel 2021.

Resultados

Entre 2017 e 2023, foram confirmados por PCR, no CHULN, sessenta e nove casos de infecção por HHV-3.

A tabela 1 representa as características da população em estudo. Os doentes encontram-se distribuídos de forma quase equitativa relativamente ao sexo. A maioria dos doentes enquadra-se na faixa etária dos 50 aos 79 anos, sendo a idade média $52,6 \pm 23$ anos. Cerca de 16% dos doentes (onze) foram considerados imunocomprometidos. Para esta classificação consideraram-se todos os doentes transplantados, a realizar quimioterapia, com patologia hematológica e doentes seropositivos para o VIH. Destes, cinco encontravam-se a realizar quimioterapia e quatro apresentavam patologias hematológicas, nomeadamente, neoplasias. Existiu um doente transplantado renal, assim como um doente infetado pelo VIH.

A tabela 2 representa as características da doença manifestada pelos doentes. Relativamente às lesões cutâneas, cerca de 57% dos doentes apresentava um exantema com distribuição dermatomal, sendo os dermatómos mais afetados por ordem decrescente os torácicos, cervicais e trigeminais. Cerca de 26% dos doentes apresentavam lesões de distribuição não dermatomal. A maioria dos doentes não apresentou complicações associadas à infecção pelo VVZ. Porém, quando presentes, as complicações mais frequentes foram o envolvimento do SNC, nomeadamente HZ oftálmico e encefalite, HZ disseminado, sobreinfecção bacteriana e nevralgia pós-herpética. Relativamente ao *outcome* da infecção, 75% dos doentes terá tido alta do serviço de urgência ou da consulta externa. Apenas dois doentes continuaram a ser seguidos em consulta de neurologia e infeciologia por NPH. 14% dos doentes foram internados, tendo a duração média do internamento sido de 14,7 dias. Não foram reportadas quaisquer mortes diretamente relacionadas com a infecção pelo HHV-3.

Relativamente à abordagem dos doentes, a maioria (74%) foi observada pela primeira vez no serviço de urgência, sendo que destes, 59% foram referenciados a consultas de dermatologia, infeciologia ou pediatria. A maioria dos doentes (83%) foi referenciada a consulta de dermatologia.

Tabela 1 – Características da população em estudo			
Variável	Frequência/média	Percentagem (%)	Desvio padrão
Sexo			
F	35	51%	
M	34	49%	
Idade (anos)			
0-18	4	6%	
19-49	22	32%	
50-79	36	52%	
≥ 80	7	10%	
Idade média	52,6		23
Doentes imunocomprometidos			
Total	11	16%	
Transplantados	1	9%	
Sob quimioterapia	5	45%	
Doenças hemato-oncológicas	4	36%	
VIH/SIDA	1	9%	

Tabela 2 – Características da doença manifestada			
Variável	Frequência/média	Percentagem (%)	Desvio padrão
Localizações mais frequentes das lesões			
Distribuição dermatomal	39	57%	
Trigeminal	8	21%	
Cervical	10	26%	
Torácica	15	38%	
Lombar	3	8%	
Sagrada	3	8%	
Distribuição não dermatomal	18	26%	
Não referenciado	12	17%	
Complicações			
Total	11	16%	
NPH	2	18%	
Envolvimento do SNC	5	45%	
HZ oftálmico	3	60%	
HZ oticus	1	20%	

	Encefalite	2	40%
HZ disseminado		4	36%
Pneumonia		1	9%
Sobreinfecção bacteriana		3	27%
Outras		3	27%
Outcome da infeção			
Altas			
	Total	52	75%
	SU	19	28%
	Consulta externa	33	48%
Manutenção de seguimento em consulta		2	3%
Perda de seguimento		3	4%
Internamentos			
	Total	13	19%
Relacionados com infeção por HHV-3		10	14%
Doentes <50 anos		2	20%
Doentes ≥50 anos		8	80%
Imunocompetentes		7	70%
Imunocomprometidos		3	30%
Duração média (dias)			
	Total	14,7	13,3
	Imunocompetentes	16,3	15,6
	Imunocomprometidos	11	6,1
Mortalidade			
	Total (ambas não diretamente relacionadas com infeção por HHV-3)	2	

Tabela 3 – Abordagem dos doentes

Variável	Frequência	Percentagem (%)
Doentes observados pela 1ª vez no SU		
Total	51	74%
Referenciação para CE	30	59%
CE dermatologia	25	83%
CE de infeciologia	4	13%
CE de pediatria	1	3%

Discussão

No CHULN, entre 2017 e 2023, foram confirmados laboratorialmente sessenta e nove casos de infecção pelo HHV-3. O ano com o maior número de doentes infetados pelo HHV-3 foi 2019 (trinta e seis). Entre 2020 e 2022, o contexto pandémico e as medidas de confinamento instituídas geraram receio e hesitação da população no recurso aos cuidados de saúde hospitalares (Kinaan et al., 2023), o que pode explicar o menor número de casos reportados.

Relativamente à amostra populacional em estudo, verificou-se que existia uma prevalência de idosos imunocompetentes, a maioria na faixa etária dos 50-79 anos de idade, sendo a média de idades de 52,6 anos. Estes dados encontram-se de acordo com outros estudos realizados (Brănișteanu et al. 2014; Kawai et al., 2014; Mesquita & Froes, 2013; Risco Risco et al., 2023) evidenciando o aumento da incidência do HZ em indivíduos com idade superior a 50 anos.

Aproximadamente 16% dos doentes foram considerados imunocomprometidos por apresentarem doenças hemato-oncológicas, neoplasias sob quimioterapia, infecção pelo VIH ou órgão transplantado. As comorbilidades mais frequentemente observadas em doentes com HZ foram tumores sólidos sob quimioterapia e neoplasias hemato-oncológicas, observação concordante com estudos anteriores. (Irigoyen-Mansilla et al., 2023; Risco Risco et al., 2023). Apesar de uma percentagem semelhante de doentes imunocomprometidos em comparação com Mesquita & Froes, 2013, verificaram-se menos doentes transplantados e infetados pelo HIV.

Dada a amostra em estudo, a distribuição dermatomal típica presente na maioria dos doentes constitui um resultado esperado e uniforme na maioria dos estudos, uma vez que as apresentações atípicas ou generalizadas de HZ são mais frequentes em doentes imunocomprometidos. (Antoniolli et al., 2019; Johnson et al., 2015)

A frequência da localização das lesões cutâneas verificadas nos doentes em estudo encontra-se igualmente de acordo com a literatura científica. Os dermatómos mais afetados, por ordem decrescente de prevalência, foram os torácicos, os cervicais e os trigeminais. (Nair & Patel, 2023) Por outro lado, em cerca de 26% dos doentes estas manifestações cutâneas não tiveram apresentações típicas, ou seja, apresentavam uma

distribuição não dermatomal. A discrepância verificada entre a percentagem de doentes imunossuprimidos e a percentagem de doentes com apresentação atípica pode ser sugestiva de dois cenários: alguns doentes com apresentações atípicas poderão representar quadros de varicela no adulto ou herpes zóster disseminado em doentes idosos, por exemplo.

Segundo dados do 2º inquérito Serológico Nacional, cerca de 92% dos portugueses possuem anticorpos contra o VVZ. (*Avaliação Do Programa Nacional de Vacinação: 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002, 2004*) Assim, o facto de se tratar de uma população jovem, imunocompetente, associado a uma alta taxa de infeção durante a infância, pode igualmente explicar que a maioria dos doentes (75%) tenha tido alta do serviço de urgência ou da consulta externa de especialidade. Ou seja, a apresentação mais frequente da doença terá sido HZ não complicado, semelhante a Mesquita & Froes, 2013. Contrariamente, aproximadamente 16% dos doentes apresentaram complicações decorrentes da infeção pelo HHV-3 com necessidade de internamento (à exceção de um doente).

As complicações mais frequentemente observadas foram envolvimento do sistema nervoso central (45%), nomeadamente HZ oftálmico e encefalite, HZ disseminado (36%), sobreinfeção bacteriana (27%) e nevralgia pós-herpética (18%). Todos os doentes que apresentaram infeção bacteriana secundária das lesões herpéticas cutâneas realizaram antibioterapia endovenosa em internamento, dois dos quais durante sete dias e um por catorze dias. Não foi possível particularizar o tipo de sobreinfeção, uma vez que esta informação não constava nos registos clínicos consultados.

Aproximadamente metade dos doentes apresentavam pelo menos duas complicações. Tal como em estudos semelhantes, a afeção do sistema nervoso central demonstrou ser uma complicação frequente, sobretudo HZO cuja frequência estimada encontra-se dentro dos valores esperados de 5-20%. (Alicino et al., 2017; Molero García et al., 2023) Porém, verificou-se uma percentagem significativamente menor de doentes com NPH (3%) comparativamente a estudos prévios, nomeadamente Irigoyen-Mansilla et al., 2023 com 18% e Kawai et al., 2014 com 5-10%. A menor frequência de NPH nos doentes estudados pode ser explicada pelas características

epidemiológicas da população. Efetivamente, apenas 10% dos doentes incluídos na amostra apresentam idades superiores a 80 anos, enquanto os restantes encontram-se integrados nas faixas etárias dos 19-49 anos e dos 50-79 anos. Tendo em conta que o risco de desenvolver NPH aumenta com a idade, sobretudo, acima dos 80 anos (Alicino et al., 2017), numa população mais jovem a frequência desta sequela pode não ser tão significativa.

A maioria dos doentes internados apresentavam idade igual ou superior a 50 anos (80%), o que reforça o papel da idade enquanto fator de risco não só para as complicações do HZ, como também para a necessidade de internamento. Resultados semelhantes foram obtidos por Irigoyen-Mansilla et al., 2023, com 92,35% dos doentes hospitalizados a apresentarem idade igual ou superior a 50 anos e 45,8% acima dos 80 anos. Apesar da idade mais avançada, a maioria dos doentes internados era imunocompetente.

A duração média do internamento foi de cerca de 14,7 dias, tendo sido superior para os doentes imunocompetentes (dezasseis dias) comparativamente aos imunocomprometidos (onze dias). Esta diferença pode ser explicada pela pequena dimensão da amostra, bem como pela discrepância entre o número de doentes imunocompetentes e imunocomprometidos (sete para três, respetivamente). Comparativamente a outros estudos, os doentes da amostra apresentaram, em média, internamentos mais prolongados. Por exemplo, Antonioli et al., 2019 e Irigoyen-Mansilla et al., 2023 reportaram uma duração média de internamento de sete dias, aproximadamente metade daquela observada neste trabalho. Uma análise mais detalhada dos doentes internados no CHULN demonstra que 60% destes apresentava idades superiores a 65 anos e 40% idades superiores a 70 anos, o que poderá representar um maior risco de complicações e maior incidência de outras comorbilidades, os quais podem influenciar concomitantemente a duração do internamento.

Não foram reportadas mortes relacionadas com infeção pelo HHV-3, o que não constitui um dado inesperado uma vez que o HZ apresenta uma baixa taxa de mortalidade, a qual já foi verificada em outros estudos. (Antonioli et al., 2019; Johnson et al., 2015; Mesquita & Froes, 2013)

Após alta do internamento apenas dois doentes mantiveram seguimento em consulta externa de infeciologia e neurologia por queixas de NPH, ambos com idade superior a 70 anos, dado congruente com as observações de estudos prévios nos quais a maioria dos doentes que desenvolveram NPH apresentavam idade superior a 50 anos. (Kawai et al., 2014; Lukas et al., 2012; Risco Risco et al., 2023) Acrescenta-se ainda um dado relevante que é a referenciação da totalidade dos doentes diagnosticados com NPH a consultas de especialidade, comparativamente aos 74% de Johnson et al., 2015.

Uma característica do presente estudo que completa Mesquita & Froes, 2013, também referente à realidade portuguesa, é a análise do primeiro contacto do doente com os cuidados de saúde, assim como a abordagem subsequente. Verificou-se que a primeira observação dos doentes em estudo ocorreu maioritariamente no serviço de urgência (74%). Outro aspecto importante a salientar é o facto de os doentes que se dirigiram à urgência hospitalar terem sido referenciados, na sua maioria (59%), para consultas de dermatologia e de infeciologia, garantindo o acompanhamento adequado dos mesmos. A percentagem de referenciação foi bastante superior àquela observada por Johnson et al., 2015, no qual apenas 18% dos doentes observados por médicos de família eram referenciados a consultas de dermatologia ou oftalmologia.

Não obstante, ao longo da realização do estudo foram verificadas algumas limitações a destacar. A seleção de doentes com infeção confirmada laboratorialmente limitou bastante a amostra populacional, dado que frequentemente o diagnóstico perante apresentações típicas de varicela nas crianças e herpes zóster nos adultos é clínico. (Cohen, 2013; Nair & Patel, 2023) Além disso, acrescenta-se o facto de que a maioria dos estudos europeus utilizados para comparação de resultados não foram construídos com base na confirmação laboratorial da infeção por HHV-3.

O espaço temporal definido coincidiu com o período de pandemia de COVID-19 e de confinamento, no qual o clima de insegurança levou a que a população portuguesa evitasse dirigir-se aos hospitais, o que pode ter influenciado o número de casos reportados. (Kinaan et al., 2023) Durante a pandemia existiu ainda uma aposta significativa na testagem de casos suspeitos de infeção pelo SARS-CoV-2, inclusive a nível hospitalar, tendo os equipamentos de PCR sido preferencialmente alocados para

o seu diagnóstico. Este contexto poderá ter sido responsável pelo número reduzido de casos de infeção por HHV-3 confirmada laboratorialmente reportados entre 2020 e 2022. Por outro lado, a percentagem de doentes imunocomprometidos da amostra poderá ser menor do que na população em geral, pois foram apenas considerados doentes transplantados, com patologias hematológicas, doentes oncológicos sob quimioterapia e infetados pelo VIH. Assim, os resultados obtidos serão difíceis de generalizar à população portuguesa.

Conclusão

O estudo realizado permitiu caracterizar os doentes com infeção pelo HHV-3 confirmada laboratorialmente, no CHULN, entre 2017 e 2023. Os resultados obtidos são concordantes com a literatura científica, visto que a maioria dos doentes mais jovens com a infeção apresentou uma evolução benigna, sem complicações ou sequelas. A maioria dos doentes que necessitou de internamento por complicações associadas à infeção, apresentava idade superior a 50 anos, tendo dois destes mantido sequelas, nomeadamente nevralgia pós-herpética. Esta observação corrobora a associação entre a idade avançada e o risco de complicações associadas ao herpes zóster, o risco e duração do internamento, bem como a morbilidade relacionada com a nevralgia pós-herpética.

Atualmente, existem duas vacinas aprovadas pelo INFARMED para a prevenção da reativação do HHV-3.

Globalmente, com o envelhecimento da população é esperado um aumento da incidência do herpes zóster assim como das suas complicações e morbilidade, contribuindo significativamente para a sobrecarga dos sistemas de saúde. Neste contexto, seria fundamental que existissem investigações futuras no sentido de estabelecer a incidência efetiva do herpes zóster em Portugal e realizar estudos de custo-eficácia para averiguar a eventual necessidade de recomendar a vacinação dos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos.

Concluindo, o herpes zóster é uma patologia que pela sua incidência crescente e morbilidade associadas ao envelhecimento da população portuguesa poderá apresentar uma elevada carga de doença, pelo que seria vantajoso equacionar a inclusão das respetivas vacinas no plano nacional de vacinação, garantindo a sua comparticipação para as populações de risco e assegurando o acesso igualitário à vacinação, o que, pelos custos associados à mesma, não se verifica na atualidade.

Referências

Alicino, C., Trucchi, C., Paganino, C., Barberis, I., Boccalini, S., Martinelli, D., Pellizzari, B., Bechini, A., Orsi, A., Bonanni, P., Prato, R., Iannazzo, S., & Icardi, G. (2017). Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *13*(2), 399–404. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264834>

Antoniolli, L., Rodrigues, C., Borges, R., & Goldani, L. Z. (2019). Epidemiology and clinical characteristics of herpes zoster in a tertiary care hospital in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, *23*(2), 143–145. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.03.001>

Ayoade, F., & Kumar, S. (2023). Varicella-Zoster Virus (Chickenpox). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448191/>

Bollea-Garlatti, M. L., Bollea-Garlatti, L. A., Vacas, A. S., Torre, A. C., Kowalczyk, A. M., Galimberti, R. L., & Ferreyro, B. L. (2017). Características clínicas y evolutivas de una población con herpes zoster diseminado: Un estudio de cohorte retrospectiva. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, *108*(2), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.10.009>

Brănișteanu, D. E., Stoleriu, G., Oanță, A., Dorobăț, C. M., Petrariu, F. D., Anchidin, D. M., Ciubotaru, F. M. F., & Brănișteanu, D. C. (2014). Clinical-epidemiological trends of herpes zoster: A 5-year study. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*, *118*(3), 817–822.

Bricout, H., Haugh, M., Olatunde, O., & Gil Prieto, R. (2015). Herpes zoster-associated mortality in Europe: A systematic review. *BMC Public Health*, *15*(1), 466. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1753-y>

Cohen, J. I. (2013). Herpes Zoster. *New England Journal of Medicine*, *369*(3), 255–263. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1302674>

Conde, M. G., Médico de Família, Ramos, R. C., & Médico de Família. (2020). Vacina contra o herpes zoster em Portugal. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 36(6), 520–523. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v36i6.12608>

Duque, S., Marinho, A., Almeida, P., & Marques Pereira, R. (2023). 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. *Medicina Interna*, Ahead of Print. <https://doi.org/10.24950/RSPMI.1886>

Freitas, M. G., & Paixão, M. T. (Eds.). (2004). *Avaliação do Programa Nacional de Vacinação: 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002*. Direção Geral de Saúde. <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/5654>

Irigoyen-Mansilla, V.-M., Gil-Prieto, R., Gea-Izquierdo, E., Barrio-Fernández, J. L., Hernández-Barrera, V., & Gil-de-Miguel, A. (2023). Hospitalization burden related to herpes zoster infection during the COVID-19 pandemic in Spain (2020-2021). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(2), 2256047. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2256047>

Johnson, R. W., Alvarez-Pasquin, M.-J., Bijl, M., Franco, E., Gaillat, J., Clara, J. G., Labetoulle, M., Michel, J.-P., Naldi, L., Sanmarti, L. S., & Weinke, T. (2015). Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multidisciplinary perspective. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(4), 109–120. <https://doi.org/10.1177/2051013615599151>

Kawai, K., Gebremeskel, B. G., & Acosta, C. J. (2014). Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective. *BMJ Open*, 4(6), e004833–e004833. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004833>

Kinaan, W., Soares, P., Rocha, J. V., Boto, P., Santana, R., & Lopes, S. (2023). The Pandemic-Related Factors Associated with Emergency Department Visits in Portugal

throughout Two Years of the Pandemic: A Retrospective Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1207. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021207>

Lo Presti, C., Curti, C., Montana, M., Bornet, C., & Vanelle, P. (2019). Chickenpox: An update. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.395>

Lukas, K., Edte, A., & Bertrand, I. (2012). The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: Patient-reported outcomes in six European countries. *Journal of Public Health*, 20(4), 441–451. <https://doi.org/10.1007/s10389-011-0481-8>

Mesquita, M., & Froes, F. (2013). Hospital Admissions for Herpes Zoster in Portugal Between 2000 and 2010. *Acta Médica Portuguesa*, 26(5), 531–536. <https://doi.org/10.20344/amp.312>

Molero García, J. M., Moreno Guillén, S., Rodríguez-Artalejo, F., Ruiz-Galiana, J., Cantón, R., De Lucas Ramos, P., García-Botella, A., García-Lledó, A., Hernández-Sampelayo, T., Gómez-Pavón, J., González Del Castillo, J., Martín-Delgado, M. C., Martín-Sánchez, F. J., Martínez-Sellés, M., & Bouza, E. (2023). Status of Herpes Zoster and Herpes Zoster Vaccines in 2023: A position paper. *Revista Española de Quimioterapia*, 36(3), 223–235. <https://doi.org/10.37201/req/004.2023>

Nair, P. A., & Patel, B. C. (2023). Herpes Zoster. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>

Risco Risco, C., Herrador, Z., Lopez-Perea, N., Martínez-Urbistondo, D., Del Villar Carrero, R. S., & Masa-Calles, J. (2023). Epidemiology of Herpes Zoster in the pre-vaccination era: Establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain. *Eurosurveillance*, 28(8). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2200390>

Whitley, R. J. (1996). Herpesviruses. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology* (4th ed.).
University of Texas Medical Branch at Galveston.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8157/>