



Relação entre a covid-19 e o aumento da incidência de herpes zoster: uma revisão sistemática

Relationship between covid-19 and the increased of herpes zoster: a systematic review

Relación entre la COVID-19 y el aumento de la incidencia del herpes zóster: una revisión sistemática

Caio Vinícius Cavalcante Batista¹, Emily Laianny Quirino de Lima², Gabriel Carlos Carvalho Pinheiro³, Gabriel de Araújo Lima⁴, Isadora Ferraz de Queiroga Freire⁵, Maria Eduarda Silva de Sousa⁶, Milena Nunes Alves de Sousa⁷, Luana Idalino da Silva⁸, Elzenir Pereira de Oliveira Almeida⁹ & Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira¹⁰

1- Estudante do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: caio52243@gmail.com ORCID: 000-0001-7900-0668

2- Estudante do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: emillylaiannyqb@gmail.com ORCID: 0009-0000-5294-0879

3- Estudante do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: gc.pinheiro90@gmail.com ORCID: 0009-0000-7202-6742

4- Estudante do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: gabriellima@med.fiponline.edu.br ORCID: 0009-0003-3101-2901

5- Estudante do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: isadoraFerraz18@gmail.com ORCID: 0009-0005-8296-4341

6- Estudante do curso de medicina no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: eduardasousa2220@gmail.com ORCID: 0009-0001-9164-2492

7- Mestra em Ciências da Saúde. Docente no Centro Universitário de Patos (UNIFIP). Email: milenanunes@fiponline.edu.br ORCID: 0000-0001-8327-9147

9 - Doutora em Ciências da Saúde. Docente na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: elzenir.pereira@professor.ufcg.edu.br. ORCID: 0000-0003-2453-4691

10 - Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Docente no Centro Universitário de Patos, Patos-PB, Brasil. E-mail: tiagobezerra@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0002-5717-340X

Resumo

Introdução: A pandemia de COVID-19 provocou disfunções imunológicas que podem favorecer a reativação do vírus varicela-zoster, culminando no aumento de casos de herpes zoster (HZ). Este estudo objetiva analisar, por meio de revisão sistemática, a associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a incidência de HZ. **Métodos:** Esta revisão sistemática foi conduzida conforme as diretrizes PRISMA e teve seu protocolo registrado na plataforma Open Science Framework (OSF). Foram incluídos estudos observacionais primários, com adultos, publicados entre 2020 e 2025. A qualidade metodológica foi avaliada pela escala Newcastle-Ottawa (NOS). **Resultados:** Foram incluídos seis estudos, dos quais cinco apresentaram delineamento de coorte retrospectiva. Os achados revelaram aumento significativo no risco de HZ após a infecção por COVID-19 (aHR variando de 1,11 a 1,55), e, em menor grau, após a vacinação. A associação foi mais pronunciada em indivíduos com doenças inflamatórias, idosos e imunossuprimidos. **Conclusão:** Os dados apontam uma correlação robusta entre infecção por SARS-CoV-2 e reativação do VVZ. Estudos futuros devem explorar os mecanismos imunológicos subjacentes e avaliar estratégias preventivas como a vacinação contra HZ em populações de risco.

Palavras-chave: Herpes Zoster, COVID-19, Incidência.

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic has triggered immunological dysfunctions that may favor the reactivation of the varicella-zoster virus, resulting in an increased incidence of herpes zoster (HZ). This study aims to analyze, through a systematic review, the association between SARS-CoV-2 infection and the incidence of HZ. **Methods:** This systematic review was conducted according to PRISMA guidelines and had its protocol registered on the Open Science Framework (OSF) platform. Primary observational studies involving adults and published between 2020 and 2025 were included. Methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). **Results:** Six studies were included, five of which had a retrospective cohort design. The findings revealed a significant increase in the risk of HZ after COVID-



19 infection (adjusted hazard ratios ranging from 1.11 to 1.55), and to a lesser extent, following vaccination. The association was more pronounced in individuals with inflammatory diseases, the elderly, and immunosuppressed patients. Conclusion: The data indicate a strong correlation between SARS-CoV-2 infection and the reactivation of the varicella-zoster virus. Future studies should explore the underlying immunological mechanisms and assess preventive strategies such as HZ vaccination in at-risk populations.

Keywords: Herpes Zoster, COVID-19, Incidence.

Resumen

Introducción: La pandemia de COVID-19 ha provocado disfunciones inmunológicas que pueden favorecer la reactivación del virus varicela-zóster, lo que ha dado lugar a un aumento de los casos de herpes zóster (HZ). El objetivo de este estudio es analizar, mediante una revisión sistemática, la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia de HZ. Métodos: Esta revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con las directrices PRISMA y su protocolo se registró en la plataforma Open Science Framework (OSF). Se incluyeron estudios observacionales primarios, con adultos, publicados entre 2020 y 2025. La calidad metodológica se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS). Resultados: Se incluyeron seis estudios, cinco de los cuales presentaban un diseño de cohorte retrospectivo. Los resultados revelaron un aumento significativo del riesgo de HZ tras la infección por COVID-19 (aHR entre 1,11 y 1,55) y, en menor medida, tras la vacunación. La asociación fue más pronunciada en personas con enfermedades inflamatorias, ancianos e inmunodeprimidos. Conclusión: Los datos apuntan a una fuerte correlación entre la infección por SARS-CoV-2 y la reactivación del VVZ. Los estudios futuros deben explorar los mecanismos inmunológicos subyacentes y evaluar estrategias preventivas como la vacunación contra el HZ en poblaciones de riesgo.

Palabras clave: Herpes zóster, COVID-19, Incidencia.

Introdução

Desde o surgimento da pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, observou-se um impacto significativo não apenas na morbimortalidade direta associada à infecção, mas também no aumento de manifestações clínicas secundárias e complicações imunológicas. Entre essas, a reativação do vírus varicela-zoster (VVZ), que leva ao desenvolvimento do herpes zoster (HZ), tem sido amplamente relatada na literatura como uma possível consequência da disfunção imunológica desencadeada tanto pela infecção quanto pela vacinação contra o SARS-CoV-2 (Giannelos *et al.*, 2024; Steinmann *et al.*, 2024).

O herpes zoster, condição resultante da reativação do VVZ latente nos gânglios nervosos, está associado a fatores de risco como idade avançada, doenças autoimunes, imunossupressão, e mais recentemente, infecções virais intensas como a COVID-19. A fisiopatologia proposta envolve a depleção temporária de linfócitos T CD8⁺ e alterações na resposta imune inata e adaptativa, o que compromete a vigilância imunológica contra o VVZ (Steinmann *et al.*, 2024). Além disso, alguns autores sugerem que a hiperatividade imunológica inicial gerada pela infecção ou vacinação pode ser seguida por uma fase de imunossupressão relativa, favorecendo a reativação viral (Yoon *et al.*, 2023; Ulfa *et al.*, 2023).

Dados de estudos observacionais e coortes retrospectivas, como o de Elbaz *et al.* (2024) e o de Xu *et al.* (2023), revelaram um aumento significativo no risco de HZ em indivíduos infectados



com SARS-CoV-2, inclusive entre aqueles sem histórico prévio de imunossupressão. Adicionalmente, relatos apontam para a reativação do HZ em pacientes com doenças inflamatórias crônicas sob uso de imunomoduladores, como os inibidores de JAK, em que a infecção por COVID-19 atuaria como fator adicional de risco (Giannelos *et al.*, 2024; Kim *et al.*, 2024).

A vacinação contra a COVID-19, particularmente com vacinas de RNA mensageiro, também tem sido associada a casos de reativação do HZ, embora em proporção muito menor quando comparada aos benefícios da imunização. Relatos de caso e estudos baseados em registros nacionais apontam para uma incidência levemente aumentada de HZ nos primeiros dias após a vacinação, especialmente em indivíduos predispostos (Yoon *et al.*, 2023; Ulfa *et al.*, 2023).

Diante desse contexto, torna-se relevante realizar uma investigação sistematizada da literatura científica atual com o objetivo de identificar e analisar as evidências disponíveis acerca da relação entre a infecção por COVID-19 e o aumento da incidência de herpes zoster. Esta revisão sistemática visa esclarecer a magnitude dessa associação, caracterizar os grupos de risco mais vulneráveis e apoiar estratégias de prevenção e vigilância clínica mais eficazes.

Método

Esta revisão sistemática foi conduzida com base nas diretrizes metodológicas de Donato e Donato (2019), que orientam a execução de revisões sistemáticas em nove fases sequenciais: (1) formulação da questão de investigação; (2) elaboração e registro do protocolo; (3) definição dos critérios de elegibilidade; (4) desenvolvimento da estratégia de busca; (5) seleção dos estudos; (6) avaliação da qualidade metodológica; (7) extração dos dados; (8) síntese dos dados; e (9) disseminação dos resultados. Esse arcabouço metodológico visa assegurar a qualidade, reprodutibilidade e integridade do processo investigativo.

A pergunta de pesquisa foi elaborada com base no modelo PICO, frequentemente utilizado em estudos observacionais clínicos. Foram definidos como: População (P), indivíduos com histórico de infecção por COVID-19; Intervenção/Exposição (I), infecção por SARS-CoV-2; Comparação (C), indivíduos não infectados; e Desfecho (O), aumento na incidência de herpes zoster. A pergunta formulada foi: “Em indivíduos com histórico de infecção por COVID-19, a exposição ao SARS-CoV-2, em comparação com indivíduos não infectados, está associada a um aumento na incidência de herpes zoster?”

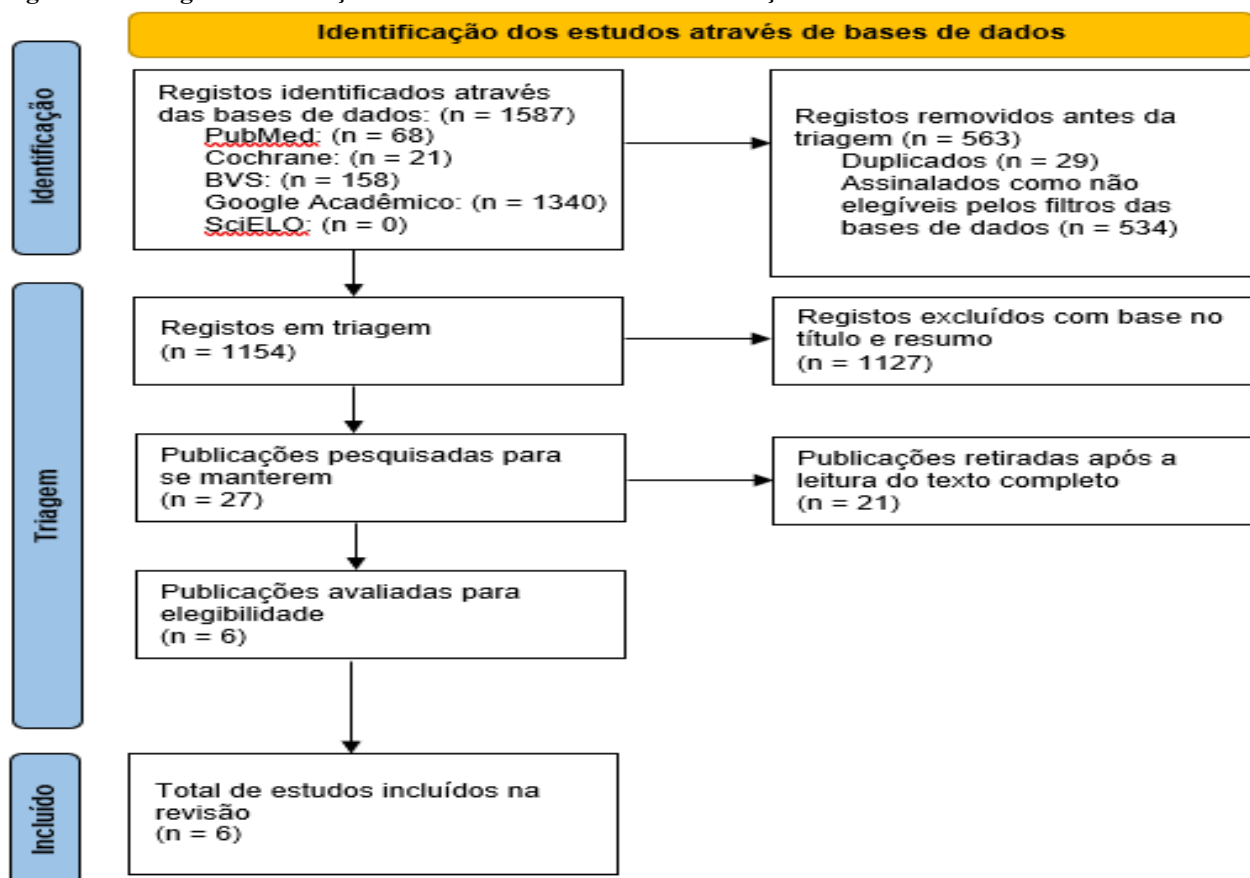


O protocolo da revisão foi elaborado conforme as diretrizes PRISMA e registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), sob o DOI: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/43BCR>, com o objetivo de garantir transparência metodológica e rastreabilidade das decisões adotadas. Os critérios de inclusão contemplaram estudos observacionais primários (coorte, caso-controle e transversais), com população humana adulta, publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível. Foram excluídos estudos com população exclusivamente pediátrica, estudos em animais, revisões sistemáticas ou integrativas, relatos de caso, cartas ao editor, opiniões e artigos que não abordassem explicitamente a associação entre COVID-19 e herpes zoster.

A busca foi realizada nas bases de dados *US National Library of Medicine (PubMed)*, *Cochrane Library*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, com a seguinte estratégia: “Herpes Zoster” AND (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) AND “Incidence”. A busca inicial recuperou 252 registros, sendo 68 na PubMed, 21 na Cochrane, 158 na BVS, 0 no SciELO e 1.340 no Google Acadêmico, com a seguinte estratégia: “Herpes Zoster” AND (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) AND “Incidence”. Aplicaram-se filtros nos últimos cinco anos e, quando possível, por tipo de estudo observacional. Na Cochrane Library e no Google Acadêmico, foi utilizado o descritor “Observational Study”, dada a ausência de filtro específico. O Google Acadêmico foi incluído com o intuito de ampliar o mapeamento da literatura disponível, especialmente no que tange à literatura cinzenta, compreendendo dissertações, relatórios técnicos e artigos não indexados em bases formais. Reconhecendo suas limitações quanto à curadoria e heterogeneidade dos resultados, seu uso foi criterioso, com análise rigorosa dos títulos e resumos identificados.

Após a busca inicial, 563 registros foram removidos antes da triagem: 29 por duplicidade e 534 por estarem assinalados como inelegíveis nos filtros das próprias bases. Restaram 1.154 artigos para triagem por título e resumo. Destes, 1.127 foram excluídos por não se relacionarem diretamente com a temática ou não apresentarem delineamento observacional relevante. Um total de 27 publicações foi selecionado para leitura na íntegra. Após essa etapa, 21 estudos foram excluídos: 10 por não apresentarem grupo controle, 6 por tratarem apenas de reações vacinais inespecíficas, 3 por se tratarem de relatos de caso e 2 por inadequações metodológicas. Seis estudos atenderam plenamente aos critérios metodológicos e temáticos estabelecidos e foram incluídos na amostra final. Um fluxograma foi gerado conforme a recomendação PRISMA para detalhar o percurso de seleção até a amostra final (Figura 1) (Page *et al.*, 2022).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma



Fonte: Autoria própria, 2025.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por meio da Escala Newcastle-Ottawa (NOS), instrumento amplamente utilizado para análise crítica de estudos observacionais em revisões sistemáticas. A escala foi desenvolvida por colaboradores da Universidade de Newcastle (Austrália) e da Universidade de Ottawa (Canadá) e é recomendada por diversas diretrizes internacionais para avaliar viés em estudos não randomizados (Wells *et al.*, 2009).

Conforme os autores, a NOS avalia três domínios principais: (1) Seleção dos participantes do estudo (máximo de 4 estrelas), (2) Comparabilidade dos grupos com base em variáveis de confusão (máximo de 2 estrelas), e (3) Avaliação do desfecho ou exposição conforme o tipo de delineamento (máximo de 3 estrelas). A pontuação máxima possível é de 9 estrelas. Estudos com 7 a 9 estrelas são considerados de alta qualidade metodológica, de 5 a 6 estrelas como qualidade moderada, e abaixo de 5 como baixa qualidade.

A extração dos dados foi realizada por meio de tabelas previamente estruturadas, contendo informações como autores, ano de publicação, país, tipo de delineamento, amostra, critérios diagnósticos para COVID-19 e herpes zoster, variáveis analisadas, e desfechos principais. As tabelas



foram organizadas de forma descritiva e padronizada, garantindo uniformidade na apresentação dos dados. A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa, considerando a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. As informações extraídas foram agrupadas e analisadas conforme os delineamentos e características dos estudos, permitindo uma visão integrada das evidências disponíveis. A avaliação da qualidade da evidência considerou aspectos metodológicos dos estudos e o nível de consistência entre os achados. Por fim, os resultados desta revisão sistemática serão apresentados em tabelas e discutidos à luz da literatura científica recente, com vistas à disseminação do conhecimento

Resultados

No Quadro 1, verifica-se que os seis estudos incluídos foram publicados entre os anos de 2022 e 2024, todos redigidos em inglês e veiculados em periódicos internacionais. Observa-se uma distribuição equilibrada dos estudos ao longo do tempo, cada ano (2022, 2023 e 2024), foi representado por 33,3% (n=2) dos estudos publicados. Quanto ao delineamento metodológico, 83,3% (n=5) adotaram o modelo de coorte retrospectiva e em relação ao idioma, 100% (n=6) estavam em inglês.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
Almutairi <i>et al.</i> (2022)	Herpes zoster in the era of COVID 19: A prospective observational study to probe the association of herpes zoster with COVID 19 infection and vaccination	Inglês	Dermatologic Therapy	Observacional prospectivo
Bhavsar <i>et al.</i> (2022)	Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States	Inglês	Open Forum Infectious Diseases	Coorte retrospectiva
Chen <i>et al.</i> (2023)	Long-term risk of herpes zoster following COVID-19: A retrospective cohort study	Inglês	Vaccine	Coorte retrospectiva
Correcher-Martínez <i>et al.</i> (2024)	Risk of herpes zoster in adults with SARS-CoV-2 infection in Spain: A population-based, retrospective cohort study	Inglês	Int. J. Infectious Diseases	Coorte retrospectiva
Desai <i>et al.</i> (2024)	Increased Risk of Herpes Zoster in Adult Patients with IBD After SARS-CoV2 Infection	Inglês	Inflammatory Bowel Diseases	Coorte retrospectiva
Florea <i>et al.</i> (2023)	Risk of herpes zoster following mRNA COVID-19 vaccine administration	Inglês	Open Forum Infectious Diseases	Coorte retrospectiva

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

No Quadro 2, observa-se que as amostras dos estudos variaram amplamente, desde 17 pacientes em um estudo clínico prospectivo até mais de quatro milhões em uma coorte populacional. Os estudos foram conduzidos em diferentes países: Espanha, Estados Unidos, Kuwait e China. As taxas e frequências relatadas indicaram associação ou aumento de incidência de herpes zoster em pacientes expostos à infecção por COVID-19 ou à vacinação. Os métodos avaliativos incluíram análise de grandes bases de dados administrativos, pareamento por escore de propensão e observação clínica direta. Os desfechos se referiram à ocorrência ou risco de herpes zoster após exposição à COVID-19, seja pela infecção direta ou pela resposta imunológica pós-vacinal.

Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores (Ano)	Amostra	País	Frequência/Taxa Encontrada	Método Avaliativo	Desfecho Avaliativo
Almutairi <i>et al.</i> (2022)	17 pacientes	Kuwait	5 casos de HZ (41,7%) após COVID/vacina	Observação direta e revisão de prontuários clínicos	Casos clínicos de HZ após exposição à COVID-19 ou à vacina
Bhavsar <i>et al.</i> (2022)	394.677 (COVID) / 1.577.346 (controle)	EUA	Razão de taxas aumentada após infecção por COVID-19	Cálculo de incidência a partir de dados administrativos (Medicare)	Ocorrência de HZ após COVID-19
Chen <i>et al.</i> (2023)	1.829.303 infectados / 613.383 controles	China	aHR 1.55 (95% CI 1.47–1.64) após infecção por SARS-CoV-2	Modelagem estatística de risco (Cox) com base em registros nacionais	Risco de HZ até 12 meses após COVID-19
Correcher-Martínez <i>et al.</i> (2024)	4.085.590 pacientes	Espanha	Aumento significativo da incidência de HZ	Análise de incidência com base em registros eletrônicos de saúde	Incidência de HZ após infecção por SARS-CoV-2
Desai <i>et al.</i> (2024)	7.912 (COVID) / 59.066 (controle)	EUA	aOR 3.49 (95% CI 1.92–6.36) para HZ em DII pós-COVID	Análise com escore de propensão (PSM) em base TriNetX	Risco de HZ em pacientes com DII após infecção por SARS-CoV-2
Florea <i>et al.</i> (2023)	1.027.592 vacinados / 1.027.592 controles	EUA	aHR 1.11 (95% CI 1.02–1.21) para ≥50 anos pós-vacinação	Análise de coorte pareada baseada em banco de dados Kaiser Permanente	Risco de HZ após vacinação com mRNA COVID-19

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

No Quadro 3, são sintetizados os principais resultados relatados pelos estudos. Todos apontaram uma elevação no risco ou na incidência de herpes zoster após a infecção por SARS-CoV-2 ou após a vacinação, com variações específicas conforme o perfil da população analisada. Três estudos destacaram a influência de fatores como idade, comorbidades e uso de imunomoduladores. Outros estudos descreveram associações diretas com base em grandes coortes. Um estudo clínico, embora com amostra reduzida, reforçou achados de reativação clínica de HZ após exposição viral.



Quadro 3: Principais Resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática

Autores (Ano)	Principais Resultados
Almutairi <i>et al.</i> (2022)	Casos clínicos indicam reativação de HZ após COVID-19 ou vacinação
Bhavsar <i>et al.</i> (2022)	COVID-19 associado a maior incidência de HZ em pacientes ≥ 50 anos
Chen <i>et al.</i> (2023)	Infecção por COVID-19 associada a risco 55% maior de HZ até 12 meses após diagnóstico
Correcher-Martínez <i>et al.</i> (2024)	Risco aumentado de HZ após COVID-19, especialmente em idosos e mulheres
Desai <i>et al.</i> (2024)	IBD associado a risco 3,5x maior de HZ após COVID; risco reduzido com vacinação
Florea <i>et al.</i> (2023)	Risco aumentado de HZ após vacinação em ≥ 50 anos; efeito não observado em < 50 anos

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

No quadro 4, referente à avaliação metodológica pela escala de Newcastle-Ottawa, nota-se que três estudos obtiveram pontuação máxima (9 pontos), demonstrando excelente qualidade metodológica. Um estudo apresentou pontuação moderada (6 pontos), em razão de menor controle de comparabilidade entre os grupos e avaliação de desfecho menos robusto.

Quadro 4: Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme escala de Newcastle-Ottawa

Autores (Ano)	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	EXPOSIÇÃO / RESULTADO			TOTAL (máx. 9)
	1	2	3	4		1	2	3	
Almutairi <i>et al.</i> (2022)	*	*	*	-	*	*	*	-	6
Bhavsar <i>et al.</i> (2022)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Chen <i>et al.</i> (2023)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Correcher-Martínez <i>et al.</i> (2024)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Desai <i>et al.</i> (2024)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Florea <i>et al.</i> (2023)	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

Nota: * significa um ponto.

Discussão

A análise dos seis estudos selecionados revelou uma tendência consistente de aumento na incidência de herpes zoster (HZ) em indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2. Em menor proporção, também se observou uma possível associação entre a resposta imunológica induzida pela vacinação contra a COVID-19 e a reativação do vírus varicela-zoster (VVZ). Esta



correlação se manifestou em diferentes perfis populacionais, como idosos, imunossuprimidos, pacientes com doenças inflamatórias crônicas e em indivíduos sem condições pré-existentes.

As evidências encontradas por Chen *et al.* (2023) demonstraram risco prolongado de HZ até um ano após a infecção por COVID-19, com hazard ratio ajustado (aHR) de 1,55 (IC 95%: 1,47–1,64), em uma coorte retrospectiva com 1.829.303 indivíduos infectados e 613.383 controles. Este dado destaca não apenas a relevância epidemiológica da relação, mas também sugere uma janela temporal prolongada de vulnerabilidade imunológica após a exposição viral. O estudo de Desai *et al.* (2024), por sua vez, amplia esse escopo ao focalizar um grupo específico de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), relatando um aumento três vezes maior no risco de HZ (aOR 3,49; IC 95%: 1,92–6,36) em comparação com indivíduos não infectados. Isso indica que o risco não se restringe a fatores relacionados à idade ou imunossupressão clássica, mas também se estende a perfis imunorregulatórios específicos.

Bhavsar *et al.* (2022), ao analisarem dados do programa Medicare com mais de 1,9 milhão de indivíduos, observaram incidência de HZ de 8,16 por 1.000 pessoas-ano em indivíduos com histórico de COVID-19, contra 6,81 por 1.000 pessoas-ano no grupo controle, correspondendo a um risco relativo (RR) de 1,20 (IC 95%: 1,17–1,23). Esta diferença, embora aparentemente modesta, adquire relevância estatística em larga escala e evidencia o potencial impacto de saúde pública da infecção sobre a reativação viral.

Correcher-Martínez *et al.* (2024), em uma coorte espanhola de 4.085.590 indivíduos, relataram um aumento de 19% no risco de HZ após infecção por SARS-CoV-2 (HR 1,19; IC 95%: 1,14–1,24). O tamanho amostral e o contexto populacional reforçam a validade externa desse achado, indicando que o fenômeno é reprodutível em diferentes regiões geográficas e sistemas de saúde.

Embora em menor escala, os estudos também identificaram relações entre vacinação contra COVID-19 e HZ. Florea *et al.* (2023), em uma análise com 1.027.592 indivíduos vacinados, identificaram um risco discretamente aumentado em indivíduos com 50 anos ou mais (aHR 1,11; IC 95%: 1,02–1,21). Apesar do baixo impacto clínico, esse dado contribui para o entendimento do espectro imunológico da vacinação, sobretudo em subgrupos vulneráveis. Já Almutairi *et al.* (2022) relataram uma taxa de 41,7% de reativação de HZ em uma série clínica com 17 pacientes hospitalizados após exposição à COVID-19 ou à vacina, reforçando a hipótese de um fenômeno imunomediado em indivíduos com predisposição.

A interpretação desses achados à luz da literatura externa fortalece a validade dos resultados. Saade *et al.* (2021) observaram reativações de herpesvírus em pacientes com COVID-19 grave,



sugerindo imunossupressão induzida como mecanismo-chave. Nunès, Wise-Draper e Lambert (2023) reforçaram tais achados ao relatarem risco ampliado de infecções virais oportunistas em pacientes oncológicos imunocomprometidos, um paralelismo pertinente à vulnerabilidade pós-COVID-19.

Chen *et al.* (2023), em um estudo de coorte retrospectiva com mais de 2 milhões de pacientes, identificaram um risco aumentado de herpes zoster até um ano após a infecção por COVID-19, sugerindo que a persistência viral pode desempenhar um papel na desregulação imunológica prolongada associada ao '*long COVID*'. Arbuckle *et al.* (2023) identificaram o papel da coativadora HCF-1 na reativação de herpesvírus latentes, reforçando a importância de alterações epigenéticas induzidas por infecções virais. Huang *et al.* (2022), em estudo multicêntrico, mostraram que a reativação viral em pacientes com pneumonia grave se associa a aumento de mortalidade, enfatizando a relevância clínica da vigilância para múltiplos vírus em cenários de imunossupressão.

A revisão de Patil *et al.* (2022) descreveu mecanismos imunopatológicos relevantes, como a depleção de linfócitos T CD8⁺ e o desequilíbrio entre citocinas inflamatórias, que podem ser compartilhados entre COVID-19 e reativação do VVZ. Xu *et al.* (2023) identificaram maior risco de HZ em pacientes sob uso de inibidores de JAK, evidência que dialoga com os achados de Desai *et al.* (2024) e apontaram para a sobreposição de fatores imunológicos de risco. Eyting *et al.* (2025), por sua vez, defenderam a vacinação contra HZ como intervenção protetiva de amplo espectro, com benefícios potenciais mesmo no pós-pandemia.

Ademais, o cruzamento entre as evidências encontradas nos estudos primários e nas revisões secundárias recentes permite avançar na compreensão da questão norteadora desta revisão: a exposição ao SARS-CoV-2 se configura como um fator relevante para a reativação do VVZ, especialmente em contextos de vulnerabilidade imunológica. Ao se considerar o caráter global da pandemia e os milhões de indivíduos expostos ao vírus e à vacinação em curto espaço de tempo, é possível compreender a importância de estudar essas interações virais e suas implicações para a saúde pública.

Apesar da consistência dos achados, algumas limitações metodológicas devem ser reconhecidas. A heterogeneidade entre os delineamentos, populações e critérios diagnósticos pode limitar a comparação direta entre os estudos. A avaliação pela escala Newcastle-Ottawa (NOS) identificou qualidade metodológica globalmente satisfatória, mas com limitações concentradas na comparabilidade dos grupos e na robustez da avaliação dos desfechos, o que pode ter impactado a precisão das estimativas. Essas fragilidades podem impactar a robustez das estimativas de risco apresentadas. Além disso, a maioria dos dados foi extraída de bases retrospectivas, sujeitas a viés de



seleção e informação. A inclusão de apenas estudos publicados com texto completo e em três idiomas pode ter restringido o escopo da revisão.

Sugerem-se estudos futuros com delineamentos prospectivos robustos e controle mais rigoroso de fatores de confusão, bem como investigações sobre os mecanismos imunológicos específicos relacionados à reativação do HZ em indivíduos com histórico de COVID-19. Além disso, seria relevante explorar o papel da vacinação contra HZ na prevenção dessas complicações, conforme apontado por Eyting *et al.* (2025), que sugerem um possível efeito protetor adicional contra doenças neurológicas, como a demência.

Assim, os achados aqui discutidos contribuem para o aprofundamento do conhecimento sobre as consequências imunológicas da pandemia e reforçam a importância de uma vigilância clínica ativa em populações de risco.

Conclusão

A presente revisão sistemática evidenciou uma associação significativa entre a infecção por SARS-CoV-2 e o aumento do risco de reativação do vírus varicela-zoster, com consequente elevação da incidência de herpes zoster (HZ). Os achados dos estudos incluídos demonstram que tanto a infecção quanto, em menor proporção, a resposta vacinal contra a COVID-19 pode representar fatores imunológicos desencadeantes da reativação viral, especialmente em indivíduos com comorbidades, idade avançada ou imunocomprometidos. A consistência dos resultados, reforçada por evidências da literatura científica atual, sugere um padrão patofisiológico plausível mediado por disfunções na imunidade celular.

Apesar das limitações metodológicas inerentes aos estudos observacionais analisados, os dados obtidos contribuem para uma melhor compreensão das manifestações imunológicas secundárias à pandemia. Ressalta-se a necessidade de investigações futuras que explorem com maior profundidade os mecanismos imunológicos envolvidos, bem como estudos prospectivos em diferentes contextos populacionais. Recomenda-se também a consideração da vacinação contra o herpes zoster como medida preventiva em grupos de risco, particularmente em idosos e pacientes com histórico recente de COVID-19. A identificação precoce e o monitoramento desses casos podem colaborar para minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.



Referências

- ALMUTAIRI, N. *et al.* Herpes zoster in the era of COVID-19: a prospective observational study to probe the association of herpes zoster with COVID-19 infection and vaccination. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 7, p. e15521, 2022. DOI: 10.1111/dth.15521.
- ARBUCKLE, J. H. *et al.* Deletion of the transcriptional coactivator HCF-1 in vivo impairs the removal of repressive heterochromatin from latent HSV genomes and suppresses the initiation of viral reactivation. **mBio**, v. 14, n. 1, p. e03542-22, 2023. DOI: 10.1128/mbio.03542-22.
- BHAVSAR, A. *et al.* Increased risk of herpes zoster in adults ≥ 50 years old diagnosed with COVID-19 in the United States. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. ofac118, 2022. DOI: 10.1093/ofid/ofac118.
- CHEN, Y.-C. *et al.* Long-term risk of herpes zoster following COVID-19: a retrospective cohort study of 2 442 686 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 4, p. e28745, 2023. DOI: 10.1002/jmv.28745.
- CORRECHER-MARTÍNEZ, E. *et al.* Risk of herpes zoster in adults with SARS-CoV-2 infection in Spain: a population-based, retrospective cohort study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 143, p. 107037, 2024. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107037.
- DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la Economía Latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448–18483, 2023. DOI: 10.55905/oelv21n10-212.
- DESAI, A. *et al.* Increased risk of herpes zoster in adult patients with inflammatory bowel disease after SARS-CoV-2 infection: a propensity-matched cohort study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 30, n. 7, p. 1094–1102, 2024. DOI: 10.1093/ibd/izad162.
- DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227–235, 2019. DOI: 10.20344/amp.11923.
- ELBAZ, M. *et al.* Varicella-Zoster Virus–Induced Neurologic Disease After COVID-19 Vaccination: A Multicenter Observational Cohort Study. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. ofae287, June 2024. DOI: 10.1093/ofid/ofae287.
- EYTING, M. *et al.* A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. **Nature**, v. 641, p. 438–446, 2025. DOI: 10.1038/s41586-025-08800-x.
- FLOREA, A. *et al.* Risk of herpes zoster following mRNA COVID-19 vaccine administration. **Expert Review of Vaccines**, v. 22, n. 1, p. 643–649, 2023. DOI: 10.1080/14760584.2023.2232451.
- GIANNELOS, N. *et al.* The incidence of herpes zoster complications: a systematic literature review. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 13, n. 7, p. 1461–1486, 2024. DOI: 10.1007/s40121-024-01002-4.



HUANG, L. Energy alterations of elderly patients that developed herpes zoster after receiving COVID-19 vaccine. **Global Journal of Aging & Geriatric Research**, v. 2, n. 2, p. 1–8, Apr. 2023. DOI: 10.33552/GJAGR.2023.02.000535.

KIM, S. *et al.* Autoimmune disorders reported following COVID-19 vaccination: a disproportionality analysis using the WHO database. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 3, p. 445–453, 2024.

NUNÈS, J. A.; WISE-DRAPER, T. M.; LAMBERT, C. The relationship between COVID-19 severity and cancer immunity and immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1184007, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1184007.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e112, 2022. DOI: 10.26633/RPSP.2022.112.

PATIL, S. A. *et al.* Apparent lack of association of COVID-19 vaccination with herpes zoster. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, v. 26, p. 101549, 2022. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101549.

SAADE, A. *et al.* Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect. **Infectious Diseases Now**, v. 51, n. 8, p. 676–679, 2021. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.07.005.

STEINMANN, M. *et al.* Risk factors for herpes zoster infections: a systematic review and meta-analysis unveiling common trends and heterogeneity patterns. **Infection**, v. 52, n. 3, p. 1009–1026, 2024. DOI: 10.1007/s15010-023-02156-y.

ULFA, N. N.; SAFARINA, D. D.; RIYANTO, P. Post COVID-19 immunization herpes zoster reactivation in Asia: a literature review. **Jurnal Kedokteran Diponegoro**, v. 12, n. 4, p. 173–179, 2023. DOI: 10.14710/dmj.v12i3.37292.

WELLS, G. A. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. **Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute**, 2009. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 30 abr. 2025.

XU, Q.; HE, L.; YIN, Y. Risk of herpes zoster associated with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and network meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1241954, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1241954.

YOON, J. G. *et al.* Herpes zoster reactivation after mRNA and adenovirus-vectored coronavirus disease 2019 vaccination: analysis of national health insurance database. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 228, n. 10, p. 1326–1335, 2023. DOI: 10.1093/infdis/jiad297.

YU, X.-W. *et al.* Bioinformatic analyses suggest augmented interleukin-17 signaling as the mechanism of COVID-19-associated herpes zoster. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 28, n. 46, p. 65769–65775, 2021. DOI: 10.1007/s11356-021-15567-x.