



FATORES DE RISCO PARA REATIVAÇÃO DO VÍRUS VARICELA-ZÓSTER E O MANEJO DA DOR NA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

RISK FACTORS FOR VARICELLA-ZOSTER VIRUS REACTIVATION AND PAIN MANAGEMENT IN POSTHERPETIC NEURALGIA

Ana Julia Purkot Til Dudar¹
Luciana Nowacki²

Resumo

O herpes-zóster, resultante da reativação do vírus varicela-zóster, é uma condição clínica que afeta principalmente indivíduos imunossuprimidos e idosos, representando importante problema de saúde pública devido às complicações associadas, como a neuralgia pós-herpética. Diante desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo analisar o papel das citocinas inflamatórias na reativação viral e na mediação da resposta imunológica, enfatizando sua influência na inflamação local e na percepção dolorosa. Para a condução da pesquisa, realizou-se levantamento bibliográfico entre março e novembro de 2025, em bases nacionais e internacionais, utilizando artigos publicados nos últimos dez anos em português e inglês, com descritores relacionados ao herpes-zóster, fatores de risco e resposta imune. Foram aplicados critérios de refinamento, incluindo recorte temporal, idioma e relevância para a temática. A discussão evidenciou que interleucinas como a IL-6, juntamente com TNF- α e interferons, desempenham papel fundamental na ativação e regulação do processo inflamatório, contribuindo tanto para a defesa antiviral quanto para a perpetuação da dor neuropática. Observou-se ainda que a idade avançada, o declínio da imunidade celular e condições como imunossupressão e comorbidades crônicas constituem os principais fatores de risco para a reativação do vírus. O manejo da neuralgia pós-herpética se mostrou desafiador, sendo necessária abordagem multidisciplinar que envolva tanto terapias antivirais quanto moduladores da resposta inflamatória e analgésicos específicos. Conclui-se que a compreensão detalhada da interação entre o VZV e o sistema imune, especialmente no que tange ao papel das citocinas pró-inflamatórias, é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, contribuindo para a prevenção e redução das complicações associadas ao herpes-zóster.

Palavras-chave: Herpes Zoster. Varicela-Zoster Vírus. Pós Herpética.

Abstract

Herpes zoster, resulting from the reactivation of the varicella-zoster virus, is a clinical condition that primarily affects immunocompromised and elderly individuals, representing a significant public health concern due to associated complications such as postherpetic neuralgia. In this context, the present study aimed to analyze the role of inflammatory cytokines in viral reactivation and immune response modulation, emphasizing their influence on local inflammation and pain perception. A literature review was conducted between March and November 2025 in national and international databases, selecting articles published in the last ten years in Portuguese and English, using descriptors related to herpes zoster, risk factors, and immune response. Refinement criteria included temporal range, language, and relevance to the topic. The discussion highlighted that interleukins such as IL-6, along with TNF- α and interferons, play a central role in the activation and regulation of the inflammatory process, contributing both to antiviral defense and the perpetuation of neuropathic

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: anajuliatil@icloud.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: luciana.nowacki@utp.br



pain. Advanced age, decline in cellular immunity, and conditions such as immunosuppression and chronic comorbidities were identified as major risk factors for viral reactivation. Management of postherpetic neuralgia proved challenging, requiring a multidisciplinary approach involving antiviral therapies, inflammatory response modulators, and specific analgesics. In conclusion, a detailed understanding of the interaction between VZV and the immune system, particularly regarding the role of pro-inflammatory cytokines, is essential for developing more effective therapeutic strategies, contributing to the prevention and reduction of complications associated with herpes zoster.

Keywords: Herpes Zoster. Varicella-Zoster Virus. Postherpetic Neuralgia.

1 Introdução

O herpes-zóster é uma complicação clínica relevante que decorre da reativação do vírus varicela-zóster (VZV), o qual permanece em latência nos gânglios sensoriais após a varicela. Em cenários de vulnerabilidade imunológica como imunossenescência e estados de imunossupressão o VZV pode reemergir, produzindo erupções cutâneas dolorosas e aumentando o risco de neuralgia pós-herpética, condição neuropática crônica que compromete a qualidade de vida. Esses elementos justificam a análise integrada de fatores imunológicos e ambientais envolvidos na reativação viral e na gênese das complicações (Meng et al., 2022; Fan et al., 2023).

Parte-se da hipótese de que a reativação do VZV está relacionada a uma resposta imunológica deficiente, sobretudo pela redução de células T, fundamentais no controle da latência viral. Além disso, variáveis ambientais como estresse, envelhecimento e comorbidades contribuem para o declínio da vigilância imunológica, favorecendo a perda da homeostase do sistema imune (Nascimento; Sousa; Morais, 2023).

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo geral analisar os fatores de risco imunológicos e ambientais associados à reativação do VZV, levando ao desenvolvimento do herpes-zóster e da dor relacionada à neuralgia pós-herpética.

2 Metodologia

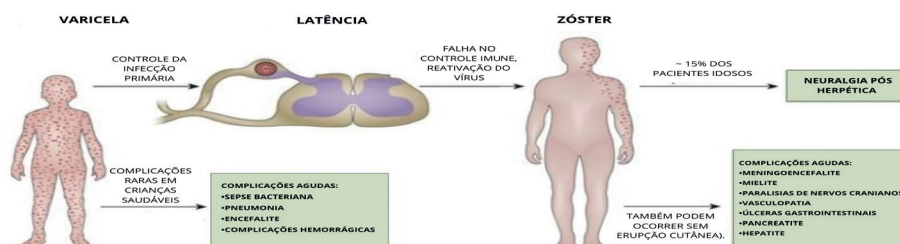
A revisão de literatura foi conduzida no período de março a novembro de 2025, nas bases de dados SciELO, PubMed, National Library of Medicine (NLM) e Google Acadêmico. Foram utilizados como critérios de refinamento: artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2015 a 2025), com acesso ao texto completo, em português e inglês, que abordem direta ou indiretamente a reativação do vírus varicela-zóster (VZV), sua fisiopatologia, fatores de risco, modulação imunológica e complicações neurológicas. A estratégia de busca foi baseada na combinação dos seguintes descritores e palavras-chave: herpes-zóster, varicela-zóster virus, pós herpética VZV, herpesvirus, risk factors, immunology.

3 Discussão

3.1 Etiologia

O vírus varicela-zóster (VZV) é um agente infeccioso do grupo dos herpes vírus, pertencente à subfamília Alphaherpesvirinae. Este agente é responsável pela infecção inicial que causa a varicela, e sua reativação pode levar ao desenvolvimento do herpes-zóster (HZ). O genoma do vírus varicela-zóster consiste em aproximadamente 125.000 pares de bases de DNA linear de dupla fita, com um nucleocapsídeo que é constituído por 162 capsômeros (Patil; Goldust; Wollina, 2022). O vírus que tem afinidade significativa por células humanas, infecta de forma predominante células epiteliais, linfócitos T e neurônios ganglionares. A infecção inicial pelo vírus varicela-zóster (VZV) leva ao desenvolvimento da varicela, popularmente conhecida como catapora. Nesse processo, o vírus se estabelece em estado latente nos neurônios ganglionares. Com o passar do anos, ou em indivíduos com imunidade comprometida, a defesa celular contra o VZV se torna menos eficaz, resultando na reativação do vírus e na manifestação do herpes-zóster, comumente chamado de cobreiro (Gershon et al., 2015). Acerca do que foi descrito anteriormente, pode-se analisar na figura 1, a seguir, as diferentes fases da infecção.

Figura 1 – fases da infecção

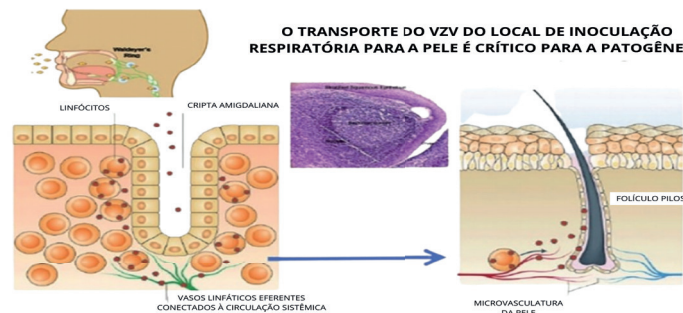


Fonte: Adaptada de: Gershon et al., 2015; Página 33

A varicela é transmitida por meio do contato com secreções respiratórias ou lesões vesiculares, sendo considerada uma das enfermidades mais contagiosas conhecidas. A replicação do vírus inicia-se no trato respiratório, seguida pela infiltração em linfonodos locais e, eventualmente, viremia, que resulta na formação de erupções cutâneas vesiculares (Patil; Goldust; Wollina, 2022). Em uma infecção primária o vírus vem a infectar células epiteliais da mucosa do trato respiratório superior, seguidamente infecta células dendríticas, que deslocam-se para as amígdalas e demais tecidos linfoides na região, onde realizam a transferência do vírus para os linfócitos T (Tommasi; Breuer, 2022), representado na figura 2 como segue.



Figura 2 - migração do vzv do epitélio respiratório para a pele por meio de linfócitos t infectados



Fonte: Adaptada de: Sen et al., 2020; Página 3

Após a reativação do VZV, o vírus percorre o nervo sensitivo correspondente, desencadeando lesão neuronal e alcança o dermatomo afetado, onde se manifesta o exantema vesicular típico do herpes-zóster. Clinicamente, o quadro se apresenta como uma erupção vesicular dolorosa, unilateral e restrita a um único dermatomo (Koshy et al., 2018). Como nota epidemiológica correlata, na infecção primária (varicela) o período de incubação é de 10 a 21 dias, e a transmissibilidade costuma iniciar 1–2 dias antes do exantema e persistir até a crostificação completa das lesões (Marin et al., 2021).

Embora o herpes-zóster seja mais frequentemente observado em adultos, a imunização contra a varicela pode reduzir o risco de HZ em até 64% em crianças, conforme evidenciado em estudos. Entretanto, a vacinação em jovens não parece diminuir o risco de herpes-zóster à medida que envelhecem. Após a infecção inicial, o vírus varicela-zóster torna-se latente nos neurônios. O vírus foi detectado em gânglios da raiz dorsal, gânglios dos nervos cranianos e em diversos gânglios autônomos do sistema nervoso entérico. A nectina-1, que é fortemente expressa em neurônios, parece ter um papel importante na entrada do vírus nas células neuronais. Neurônios infectados pelo vírus varicela-zóster frequentemente mostram uma superexpressão de proteínas que previnem a apoptose, como Bcl2 e Bcl-XL. A latência do vírus é amplamente regulada pela resposta imunológica do hospedeiro, e sua reativação é vista como um resultado da falha da vigilância imunológica. Após a reativação, o vírus se replica no interior dos corpos celulares dos neurônios, e partículas virais são liberadas pelos nervos até o dermatomo afetado, provocando inflamação e formação de vesículas. A dor associada ao herpes-zóster é consequência da inflamação dos nervos afetados pelo vírus (Patil; Goldust; Wollina, 2022).

3.2 Complicações

Segundo Kennedy (2023), além da clássica manifestação cutânea, o herpes-zóster pode desencadear uma série de complicações neurológicas, especialmente em indivíduos



imunossuprimidos ou idosos. A neuralgia pós-herpética (NPH) é uma das consequências mais comuns e debilitantes da reativação do vírus varicela-zóster, caracterizando-se por dor persistente por mais de três meses após o desaparecimento das lesões cutâneas. Fatores como intensidade da dor inicial, extensão da erupção cutânea, idade avançada e imunossupressão estão fortemente associados ao desenvolvimento dessa condição. A fisiopatologia da Neuralgia pós-herpética envolve possíveis alterações na excitabilidade neuronal e, em alguns casos, a persistência do vírus varicela-zóster nos gânglios sensoriais afetados. Cerca de 50% dos pacientes com herpes-zóster com mais de 60 anos desenvolveram NPH em alguma extensão.

Outra manifestação relevante é a vasculopatia pelo vírus varicela-zóster, que decorre de infecção direta das paredes arteriais cerebrais, podendo causar AVC isquêmico ou hemorrágico, aneurismas, dissecções e até trombozes venosas. Ela pode ocorrer mesmo sem a presença de lesões cutâneas. Para confirmação, recomendam-se exames do LCR, nos quais a síntese intratecal de IgG anti-VZV é, em geral, mais sensível que PCR para DNA do VZV (Kraemer et al., 2022; Philip et al., 2024).

O espectro de comprometimentos neurológicos ainda inclui encefalite, mielite, neuropatias cranianas e fraqueza motora segmentar. A síndrome de Ramsay-Hunt, por exemplo, envolve a reativação do vírus no gânglio geniculado do nervo facial, resultando em paralisia facial periférica associada à presença de vesículas no conduto auditivo que podem ser acompanhadas por defeitos na audição, bem como por sintomas vestibulares (Kennedy, 2023). Há também casos descritos de Zóster Sine Herpete, nos quais o paciente apresenta dor neuropática sem qualquer manifestação cutânea, o que dificulta o diagnóstico clínico (Zhou et al., 2020).

3.3 Imunossupressão

A reativação do vírus varicela-zóster está intimamente relacionada ao estado imunológico do hospedeiro. A integridade da resposta imune celular, especialmente das células T, é fundamental para a manutenção da latência viral. Indivíduos imunossuprimidos, seja por doenças primárias, como imunodeficiências congênitas, ou por causas secundárias, como infecção pelo HIV, câncer, uso de quimioterapia ou terapias imunomoduladoras, apresentam risco significativamente maior de reativação do VZV. Medicamentos amplamente utilizados, como metotrexato, corticoides, bloqueadores de TNF- α e inibidores da interleucina, também têm sido associados ao surgimento de herpes-zóster e suas complicações neurológicas (Kennedy; Mogensen., 2020). Além disso, estudos recentes identificaram que mutações em genes envolvidos na detecção de DNA viral, como a RNA polimerase III (POL III), podem predispor à vasculopatia induzida por VZV, sugerindo um componente genético na suscetibilidade à reativação e às manifestações neurológicas associadas (Carter-Timofte et al., 2018).

Essa vulnerabilidade imunológica também ajuda a explicar a maior incidência de herpes-zóster em faixas etárias mais avançadas, uma vez que o envelhecimento natural está



associado à imunossenescência, um declínio progressivo da função imunológica, especialmente das respostas mediadas por linfócitos T (Marra et al., 2020). Como consequência, há maior probabilidade de reativação viral e, conseqüentemente, maior risco de complicações como neuralgia pós-herpética, encefalite e até eventos cerebrovasculares relacionados à vasculopatia viral. Um aspecto essencial a ser considerado é a desregulação imunológica sistêmica, que pode ocorrer em condições diversas, incluindo doenças autoimunes, cânceres hematológicos, uso de imunossupressores e infecções virais crônicas. Esses estados promovem um enfraquecimento da imunidade celular, especialmente das células T, elemento fundamental na contenção da latência viral. Além da imunossupressão adquirida, comorbidades crônicas como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência renal também têm sido associadas a um risco elevado de reativação do VZV, ainda que o mecanismo envolvido seja multifatorial. A presença de inflamação crônica de baixo grau, comum nesses quadros, pode favorecer alterações na imunidade inata e adaptativa, criando um ambiente permissivo à replicação viral (Malavige et al., 2007; Kennedy, 2023).

O sexo feminino aparece como fator de risco para herpes-zóster, embora os mecanismos que expliquem essa diferença permaneçam incertos. Além disso, estudos mais recentes sugerem que estresse psicológico elevado pode aumentar o risco de HZ, ainda que a literatura apresente resultados heterogêneos quanto ao papel de depressão e ansiedade (Kawai; Yawn, 2017; Schmidt et al., 2021; Harpaz, 2015).

3.4 O papel das deficiências imunológicas e das citocinas na reativação do vírus varicela-zóster

Embora a maioria dos casos de varicela e herpes-zóster evoluam de forma autolimitada, pacientes com deficiências imunológicas, tanto primárias quanto adquiridas estão sob risco elevado de desenvolver manifestações graves ou recorrentes da infecção por VZV, conforme relatado por Ansari *et al.* (2021). Esse mesmo padrão de maior risco também foi observado por Bastard *et al.* (2020), que descreveram casos de varicela disseminada em crianças com imunodeficiências. Tais deficiências afetam principalmente as vias de sinalização do interferon, responsáveis pela resposta antiviral inata, especialmente nos estágios iniciais da infecção. Diversas imunodeficiências primárias, como a síndrome de hiper-IgE (ligada a mutações em STAT3) ou deficiências em genes como POLR3A, TLR3 e IFNGR1, comprometem a produção ou ação dos interferons tipo I (IFN- α e IFN- β) e tipo II (IFN- γ), essenciais para conter a replicação viral. Nessas condições, o vírus varicela-zóster pode escapar da resposta imune e se replicar de forma descontrolada, levando a quadros de varicela disseminada, vasculite do sistema nervoso central ou herpes-zóster recorrente desde a infância (Ansari et al., 2021).

Conforme Bayat *et al.* (2015), além das mutações genéticas, a presença de autoanticorpos neutralizantes contra citocinas, especialmente IFN- α , IFN- γ e IL-6, também foi identificada como um fator de risco emergente. Esses anticorpos bloqueiam a atividade



protetora das citocinas, prejudicando a ativação de células T e Natural killer (NK), facilitando a replicação viral. Em um estudo clínico, pacientes com herpes-zóster e neuralgia pós-herpética apresentaram níveis significativamente mais altos desses autoanticorpos quando comparados a controles saudáveis.

Em indivíduos imunocomprometidos por HIV, a probabilidade de reativação do vírus varicela-zóster é consideravelmente maior e pode se manifestar precocemente (Ku et al., 2021). Mesmo com os avanços da terapia antirretroviral, estudos demonstram que a incidência de herpes-zóster nessa população continua sendo cerca de duas a duas vezes e meia superior à observada na população em geral (Erdmann et al., 2018). Essa maior vulnerabilidade está relacionada a baixas contagens de linfócitos CD4, ao estado de imunodepressão residual e, em alguns casos, ao período inicial de reconstituição imune após início da terapia (Ku et al., 2021).

Além disso, sabe-se que certas imunodeficiências vão além de defeitos nas células T ou NK, envolvendo também falhas na detecção do DNA viral. Por exemplo, a RNA polimerase III atua como sensor essencial de DNA rico em AT (adenina e timina), típico do VZV. Mutações nas subunidades POLR3A e POLR3C prejudicam a indução de interferons tipo I, enfraquecendo a contenção viral (Ogunjimi et al., 2017). Casos em adultos com reativação grave do VZV identificaram alterações também em POLR3A e POLR3E, com impacto funcional similar (Carter-Timoftte et al., 2018). Estudos posteriores ampliaram essa compreensão, associando mutações em POLR3A, POLR3C, POLR3E e POLR3F a estados de vulnerabilidade ao VZV, como encefalite e pneumonite (Lata et al., 2021). A via de detecção da Pol III ativa os interferons tipo I via RIG-I como resposta inata central contra infecções virais (Carter-Timoftte et al., 2018).

Dessa forma, as citocinas, em especial os interferons, representam alvos críticos tanto para o controle fisiológico do VZV quanto para possíveis estratégias terapêuticas em pacientes com imunodeficiências. Estudos experimentais mostram que o IFN- α retarda o início da replicação do vírus, enquanto o IFN- γ possui efeito inibitório ainda mais potente. Tais evidências sustentam a investigação do uso terapêutico de interferons em pacientes com falhas na resposta antiviral tradicional (Ansari et al., 2021).

3.5 Complicações associadas à reativação do vírus varicela-zóster em pacientes oncológicos

Segundo Henze et al. (2022) Pacientes com neoplasias malignas, especialmente hematológicas, apresentam risco significativamente elevado de reativação do vírus varicela-zóster (VZV), particularmente durante o tratamento imunossupressor. A intensidade e a duração da imunossupressão, o uso de corticosteroides, e agentes antineoplásicos específicos, como inibidores de proteassoma e imunomoduladores, estão associados a taxas mais elevadas de herpes-zóster. Nestes pacientes, a reativação do VZV pode levar não apenas às lesões cutâneas características, mas também a formas disseminadas, envolvimento visceral (como hepatite e pneumonite) e complicações neurológicas, como encefalite e vasculopatia cerebral.



Segundo Yenikomshian *et al.* (2015), estudos demonstram que a incidência de herpes-zóster em pacientes submetidos à quimioterapia imunossupressora pode chegar a 12 casos por 1000 pessoas-ano, número que aumenta para até 31 casos por 1000 pessoas-ano em pacientes com neoplasias hematológicas. Em pacientes imunossuprimidos, essas manifestações podem ser atípicas ou graves, confundindo-se com outras condições clínicas e contribuindo para aumento da morbidade e da mortalidade associadas ao tratamento oncológico.

3.6 Estratégias de profilaxia farmacológica e vacinal em pacientes imunocomprometidos

Diante do risco elevado de reativação do vírus varicela-zóster (VZV) em indivíduos imunocomprometidos, torna-se evidente que medidas preventivas desempenham um papel central no cuidado clínico. Entre essas estratégias, destaca-se a profilaxia farmacológica com antivirais, como aciclovir e valaciclovir, que demonstraram eficácia consistente em diversos contextos oncológicos. O uso desses fármacos mostrou-se capaz de reduzir de maneira significativa tanto a incidência de herpes-zóster quanto a gravidade de suas complicações, trazendo benefícios clínicos importantes para pacientes em tratamento antineoplásico. Em geral, a dose utilizada de aciclovir varia conforme o objetivo da profilaxia, sendo comumente indicada a posologia de 400 mg por via oral em duas a três vezes ao dia, sempre ajustada de acordo com a função renal do paciente. Em situações nas quais a via oral não é viável, pode-se recorrer à administração intravenosa (Sandherr *et al.*, 2015).

Paralelamente ao uso de antivirais, os avanços em imunização específica contra o VZV trouxeram novas perspectivas. A vacina recombinante Shingrix, composta por glicoproteína E do vírus associada a um potente adjuvante, constitui uma alternativa segura e eficaz, sobretudo por não se tratar de vacina de vírus vivo atenuado, como ocorre com a Zostavax, que permanece contraindicada em pacientes imunocomprometidos. Ensaios clínicos e análises subsequentes demonstraram que o uso da Shingrix reduz de forma significativa a incidência de herpes-zóster, inclusive em pacientes com neoplasias hematológicas, ainda que a resposta imunológica observada nesse grupo seja, em alguns casos, menos robusta do que a verificada na população imunocompetente (ACIP/CDC, 2021; Marra *et al.*, 2024; Xia *et al.*, 2022).

Dessa forma, a decisão clínica sobre a adoção da vacinação, da profilaxia antiviral ou da combinação de ambas deve levar em conta múltiplos fatores, como o estado imunológico do paciente, o tipo de tratamento antineoplásico instituído, a presença de comorbidades e o histórico prévio de reativações. A literatura aponta que, em grupos de risco elevado, a utilização conjunta das duas estratégias pode representar um caminho promissor para potencializar a proteção (Marra *et al.*, 2024). Além disso, a educação do paciente e o acompanhamento clínico contínuo permanecem indispensáveis, garantindo adesão às medidas preventivas e maior segurança no manejo das possíveis complicações relacionadas ao VZV nesse contexto (Xia *et al.*, 2022).



3.7 Neuralgia pós-herpética trigeminal: manifestações clínicas e implicações funcionais

A neuralgia pós-herpética trigeminal (TG-PHN) é uma complicação crônica decorrente da reativação do vírus varicela-zóster (VZV) no gânglio trigeminal, caracterizada por dor persistente ou recorrente que pode estender-se por meses ou anos após o episódio agudo, com impacto expressivo na qualidade de vida. Em termos clínicos, a PHN é definida como dor que permanece por mais de 3 meses após o herpes-zóster, e representa uma das complicações mais frequentes da reativação do VZV (Gilden *et al.*, 2015).

Do ponto de vista clínico, a neuralgia pós-herpética manifesta um conjunto amplo de sensações dolorosas, incluindo queimação, dor aguda/lancinante e episódios paroxísticos, frequentemente acompanhados de alodinia (dor provocada por estímulos normalmente inócuos) e alterações sensoriais como parestesias e disestesias. A dor pode ser contínua ou intermitente e costuma manter padrão dermatomal após o surto de herpes-zóster (Gruver; Guthmiller, 2023; Doneddu *et al.*, 2023; Adriaansen *et al.*, 2025).

Segundo Niemeyer *et al.* (2024) além da dor, distúrbios sensoriais como prurido neuropático (coceira persistente) que é relatado em até 43% dos pacientes com TG-PHN, formigamento e perda de sensibilidade tátil são comuns. Em muitos pacientes, a perda sensorial é mais acentuada na face do que em neuralgias pós-herpéticas em regiões torácicas ou lombares, sugerindo uma degeneração nervosa mais severa em casos trigeminais. Complicações neurológicas tardias também são documentadas, como a síndrome trófica trigeminal, que se caracteriza por lesões auto induzidas na pele devido à perda de sensibilidade e coceira intensa, podendo evoluir para ulcerações ou infecções locais. Em casos raros, danos estruturais extensos foram registrados, como destruição de tecidos cutâneos profundos provocada por escoriações constantes na tentativa de aliviar o prurido.

A neuralgia pós-herpética (NPH) compromete de forma consistente a qualidade de vida, com limitações em atividades físicas e cotidianas, piora do sono e maior necessidade de cuidados. Estudos prospectivos e revisões mostram que o prejuízo é mais duradouro e intenso nos casos que evoluem para NPH (em comparação ao HZ sem NPH), com redução de desempenho nas tarefas diárias, maior utilização de serviços de saúde e impacto funcional persistente em adultos mais velhos. Esses achados foram observados em coortes europeias e asiáticas, reforçando que a dor crônica, a hiperalgesia e a alodinia se traduzem em perdas práticas no dia a dia, além de quedas em medidas padronizadas de qualidade de vida (Curran *et al.*, 2018; Mizukami *et al.*, 2017; Adriaansen *et al.*, 2024). No domínio psicossocial, a NPH associa-se com pior bem-estar emocional, incluindo sintomas de ansiedade e depressão, maior estresse percebido, distúrbios do sono e restrição de convívio social. Estudos com relatos de pacientes documentam isolamento social, redução de hobbies e dificuldades profissionais, além de piora de indicadores de saúde mental. Esses efeitos são particularmente marcantes quando a dor é intensa e de longa duração, sustentando a necessidade de manejo multidisciplinar que contemple analgesia, higiene do sono e suporte psicossocial (Matthews



et al., 2023; Sollie et al., 2022). Adicionalmente, estudos neuroimagiológicos evidenciam alterações estruturais e funcionais em regiões associadas à dor, como o córtex somatossensorial, tálamo, ínsula e córtex frontal, reforçando a complexidade multifatorial dessa condição (Yang et al., 2023). Outros levantamentos mencionam: “dor constante, lancinante, com alodinia e que frequentemente coexiste com insônia, ansiedade e depressão”, indicando que o impacto emocional persiste mesmo após o surto agudo (Zhang, 2025).

Os avanços na compreensão da fisiopatologia da TG-PHN revelam um complexo envolvimento de mecanismos moleculares que incluem inflamação persistente, sensibilização neuronal e disfunção nas vias de modulação da dor. Durante a reativação do VZV, ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-17, que atuam diretamente sobre os nociceptores, promovendo sua sensibilização e perpetuação da dor neuropática. IL-6, em especial, tem sido correlacionada com a gravidade da dor em pacientes com PHN, e níveis elevados dessa citocina foram propostos como possível marcador diagnóstico (Ding Lin et al., 2023; Niemeyer et al., 2024).

Além das citocinas, diversos canais iônicos e receptores estão implicados na transmissão da dor trigeminal pós-herpética. Entre os mais relevantes estão os canais de sódio voltagem-dependentes, receptores do tipo TRP (especialmente TRPV1 e TRPA1), o receptor purinérgico P2X7 e o receptor de substância P (NK-1R). Essas estruturas, ao serem ativadas pela inflamação local ou estímulos virais, contribuem para o aumento da excitabilidade neuronal e para a cronificação da dor. Com base nesse conhecimento, abordagens terapêuticas emergentes têm buscado bloquear esses alvos moleculares. Por exemplo, o uso de toxina botulínica tipo A, antagonistas do receptor CGRP, inibidores de canais de cálcio e substâncias que bloqueiam a ação de citocinas têm mostrado resultados promissores (Niemeyer et al., 2024).

3.8 Manejo da dor na neuralgia pós herpética

O controle da dor na neuralgia pós-herpética (NPH) exige abordagem multifatorial, já que a dor persistente pode durar meses ou anos após a resolução das lesões cutâneas. Uma das estratégias mais estudadas é o uso precoce de antivirais, como aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, administrados nas primeiras 72 horas após o aparecimento da erupção herpética. Esses fármacos têm como objetivo reduzir a replicação viral e, assim, minimizar os danos neuronais que desencadeiam a dor crônica. Contudo, revisões sistemáticas demonstram que, embora esses antivirais reduzam a duração da dor aguda, sua eficácia na prevenção da NPH permanece controversa, com evidências limitadas quanto à sua ação no alívio da dor neuropática tardia (Chen et al., 2014).

Além do uso antiviral, o tratamento farmacológico da NPH envolve agentes moduladores da dor neuropática. Medicamentos como gabapentina, pregabalina e antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, são amplamente utilizados. Esses fármacos atuam na modulação dos canais de cálcio e neurotransmissores excitatórios, diminuindo a hipersensibilidade dos neurônios lesados.



Ainda assim, uma parcela significativa dos pacientes relata alívio parcial ou nenhum efeito com essas terapias, o que reforça a complexidade do manejo da dor crônica associada ao herpes-zóster (Gerada et al., 2020).

A pesquisa sobre a dor associada ao VZV sugere que mecanismos imunológicos desempenham papel central na cronificação da dor. A modulação da resposta imune inata pelo vírus, com produção reduzida de interferons e manipulação das vias inflamatórias, contribui para a inflamação persistente e sensibilidade aumentada. A inibição da apoptose neuronal promovida por proteínas virais, como ORF63, parece favorecer a manutenção da latência e, conseqüentemente, a perpetuação da dor mesmo após o desaparecimento das lesões cutâneas. Esses mecanismos ressaltam a necessidade de desenvolver terapias que atuem não apenas na condução da dor, mas também nas vias imunológicas alteradas (Gerada et al., 2020).

Terapias tópicas e intervenções periféricas podem ser combinadas de forma racional no manejo da PHN/TG-PHN, especialmente quando há intolerância ou contraindicações a fármacos sistêmicos. O adesivo de lidocaína 5% atua sobre a área de alodinia superficial e apresenta boa eficácia e segurança para dor localizada, podendo ser usado isoladamente ou em associação a gabapentinoides e antidepressivos tricíclicos (Lin et al., 2019). Já o adesivo de capsaicina 8% promove dessensibilização de TRPV1 e demonstrou alívio clinicamente relevante mantido por semanas após uma aplicação de 60 minutos, embora a magnitude de resposta varie entre pacientes (Backonja et al., 2008; Irving et al., 2011). Em casos refratários, a toxina botulínica tipo A aplicada na área dolorosa reduziu de forma significativa a intensidade da dor em ensaio clínico controlado e em sínteses sistemáticas (Apalla et al., 2013; Li et al., 2020). Estratégias de neuromodulação como estimulação elétrica transcutânea, estimulação do gânglio da raiz dorsal ou estimulação medular podem ser consideradas como resgate em populações selecionadas, reconhecendo-se que a base de evidência ainda deriva majoritariamente de estudos pequenos e heterogêneos, com necessidade de ensaios maiores e seguimento prolongado (Lin et al., 2019). A decisão terapêutica deve ser individualizada, levando em conta extensão da alodinia, comorbidades, tolerabilidade e preferências do paciente (Lin et al., 2019).

O uso de bloqueadores de canais de sódio, como a oxcarbazepina e a carbamazepina, tem sido explorado como alternativa para o alívio da dor em casos de NPH, sobretudo em pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais. Esses fármacos agem estabilizando a membrana neuronal hiperexcitável, reduzindo os impulsos nervosos que provocam a dor. Embora mais comumente utilizados em neuralgias trigeminais, alguns estudos indicam benefício em subgrupos de pacientes com neuralgia pós-herpética, principalmente aqueles com dor paroxística. No entanto, o uso desses medicamentos requer cautela, especialmente em idosos, devido ao risco aumentado de efeitos adversos como sedação, tontura e distúrbios eletrolíticos (Chen et al., 2014).

Em paralelo ao tratamento farmacológico, intervenções psicossociais têm ganhado espaço no manejo complementar da NPH. Estratégias como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e técnicas de relaxamento têm demonstrado impacto positivo na percepção da dor crônica e na



redução da ansiedade e depressão associadas. A integração dessas abordagens ao tratamento clínico visa não apenas o alívio da dor física, mas também a promoção do bem-estar emocional e funcional dos pacientes. A literatura reforça que a NPH, por ser uma dor de natureza multifatorial, requer um plano terapêutico abrangente, individualizado e multidisciplinar para alcançar melhores resultados clínicos (Gerada et al., 2020).

Conclusão

A reativação do vírus varicela-zóster é um evento multifatorial, fortemente associado à queda da imunidade celular, à imunossenescência, ao uso de imunossuppressores, ao estresse crônico e a outras comorbidades. A compreensão do papel das citocinas inflamatórias, como IL-6, TNF- α e interferons, é essencial para o entendimento da fisiopatologia da infecção e suas complicações, especialmente no contexto da neuralgia pós-herpética, que representa uma das manifestações mais debilitantes do herpes-zóster. Este trabalho evidenciou que a falha na resposta imune inata e adaptativa favorece a reativação do VZV, e que a ativação exacerbada do sistema imune, por sua vez, pode intensificar a inflamação neural, resultando em dor neuropática persistente. A análise dos fatores de risco genéticos e adquiridos reforça a importância de estratégias preventivas, como a vacinação com a Shingrix® e o uso criterioso de terapias antivirais e imunomoduladoras em populações vulneráveis.

No que se refere ao manejo da NPH, observou-se que, embora existam opções farmacológicas estabelecidas, como gabapentinoides, antidepressivos tricíclicos e antivirais, muitos pacientes continuam apresentando dor crônica refratária. Isso evidencia a necessidade de pesquisas contínuas sobre terapias emergentes que atuem em alvos moleculares específicos, como canais iônicos e mediadores inflamatórios, além da valorização de abordagens multimodais que integrem aspectos imunológicos, neurológicos e psicossociais. Dessa forma, conclui-se que o aprofundamento na compreensão dos mecanismos imunopatológicos do VZV e suas complicações pode não apenas otimizar os protocolos de prevenção e tratamento, mas também promover melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa condição. O avanço no conhecimento científico sobre o tema é, portanto, fundamental para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas.

Referências

- ADRIAANSEN, E. J. M. *et al.* Herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Pain Practice*, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11683194/>
- ANSARI, R. *et al.* Imunodeficiências primárias e adquiridas associadas a infecções graves pelo vírus varicela-zóster. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 73, n. 9, p. e2705–e2712, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1274>
- APALLA, Z. *et al.* Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clinical Journal of Pain*, v. 29, n. 10, p. 857–864, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370074/>



BACKONJA, M. *et al.* A high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *The Lancet Neurology*, v. 7, n. 12, p. 1106–1112, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977178/>

BASTARD, P. *et al.* Different clinical presentations and outcomes of disseminated varicella in children with primary and acquired immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*, v. 11, art. 595478, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595478>

BAYAT. *et al.* Autoanticorpos anti-citocina na neuralgia pós-herpética. *Journal of Translational Medicine*, v. 13, p. 333, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0695-6>

BLUMENTAL; LEPAGE. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatrics Open*, v. 3, n. 1, p. e000433, 30 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000433>

CARTER-TIMOFTE. *et al.* Vasculite do SNC pelo vírus varicela-zoster e mutação do gene da RNA polimerase III em gêmeos idênticos. *Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation*, v. 5, p. e500, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000500>

Centers for disease control and prevention (cdc); advisory committee on immunization practices (acip). Clinical considerations for Shingrix use in immunocompromised adults aged ≥19 years. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/vaccine-considerations/immunocompromised-adults.html>.

CHEN, N. *et al.* Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, London, v. 2014, n. 2, Art. No.: CD006866, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006866.pub3>.

DING LIN. *et al.* Serum interleukin-6 levels are increased in post-herpetic neuralgia: a single-center retrospective study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo, v. 98, n. 2, p. 202–207, mar. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059622002811?via%3Dihub>

CURRAN, D. *et al.* Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of older adults in Germany. *BMC Geriatrics*, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6169019/>

DONEDDU, P. E. *et al.* Neuropathic pain in the emergency setting: diagnosis and management (seção PHN). *Journal of Clinical Medicine*, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/18/6028>

ERDMANN, N. *et al.* Herpes zoster among persons living with HIV-1 infection: incidence and risk factors in a US cohort. *Frontiers in Public Health*, v. 6, p. 70, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2018.00070/full>

FAN, H. R. *et al.* Early diagnosis of herpes zoster neuralgia: a narrative review. *Pain and Therapy*, New York, v. 12, p. 1381–1396, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40122-023-00510-4>

GILDEN, D. *et al.* Varicella Zoster Virus in the Nervous System. *F1000Research*, London, v. 4, art. 1356, 2015. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/4-1356?>

GERADA, C. *et al.* Manipulation of the innate immune response by varicella zoster virus. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 11, art. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00001>

GERSHON, A. A. *et al.* Varicella zoster virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, p. 15016, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188665/>

GRUVER, C.; GUTHMILLER, K. B. Postherpetic neuralgia. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; atualização de 17 abr. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493198/>

HARPAZ, R. Psychological stress as a trigger for herpes zoster: is there a link? *Clinical Infectious Diseases*, 2015;60(5):781–785. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/60/5/781/290708>

HENZE, L. *et al.* Gestão de reativações do herpesvírus em pacientes com tumores sólidos e malignidades hematológicas: atualização das diretrizes do Grupo de Doenças Infecciosas da Sociedade Alemã de



Hematologia e Oncologia Médica (DGHO). *Annals of Hematology*, Berlin, v. 101, p. 491–511, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04746-y>

IRVING, G. A *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Medicine*, v. 12, n. 1, p. 99–109, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087403/>

KAWAI, K.; YAWN, B. P. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, Rochester, v. 92, n. 12, p. 1806–1821, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202939/>

KENNEDY, P. G. E. O espectro de manifestações neurológicas da reativação do vírus varicela-zóster. *Viruses*, Basel, v. 15, n. 8, p. 1–13, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v15081663>

KENNEDY, P. G. E.; MOGENSEN, T. H. Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV). *Journal of NeuroVirology*, New York, v. 26, n. 4, p. 482–495, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00857-w>

KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K.; GILDEN, D. H. Varicella-Zoster Virus Infections of the Nervous System: Clinical and Pathologic Correlates. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Chicago, v. 125, n. 6, p. 770–780, jun. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371229/>

KOSHY, E. *et al.* Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: a comprehensive review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v. 84, n. 3, p. 251–262, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516900/>

KRAEMER, M. *et al.* Recovery of intracranial stenoses in varicella zoster virus vasculitis after long-term treatment with valacyclovir and prednisolone. *Neurological Research and Practice*, v. 4, art. 18, 2022. Disponível em: <https://neurolrespract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42466-022-00180-1>

KU, H. C.; YANG, S. P.; CHEN, H. H.; *et al.* Incidence of herpes zoster in patients with HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, v. 83, n. 2, p. 123–132, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070645/>

LI, X.-L. *et al.* Botulinum toxin A treatment for post-herpetic neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 19, n. 2, p. 1058–1064, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010269/>

LIN, C.-S. *et al.* Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review. *Pain Physician*, v. 22, n. 3, p. 209–228, 2019. Disponível em: painphysicianjournal.com

MALAVIGE, G. N. *et al.* Cellular and cytokine responses to varicella-zoster virus in patients with lymphoproliferative disorders. *Journal of General Virology*, v. 88, n. 4, p. 1133–1139, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/6605542>.

MARIN, M. *et al.* Communicability of varicella before rash onset: a literature review. *Epidemiology and Infection*, v. 149, e131, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33958016/>

MARRA, F. *et al.* Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 7, n. 1, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/1/ofaa005/5698681>

MARRA, F. *et al.* Systematic review and meta-analysis of recombinant herpes zoster vaccine in immunocompromised populations. *Plos One*, v. 19, n. 4, e0313889, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39585863/>

MATTHEWS, S.; *et al.* An analysis of how herpes zoster pain affects social functioning and daily life. *Patient Related Outcome Measures*, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10353534/>

MENG, Q. *et al.* Various clinical manifestations caused by varicella-zoster virus reactivation. *Frontiers in Pediatrics*, Lausanne, v. 10, 876250, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/>



fped.2022.876250/full

MIGUEL, M. de; KRAYCHETE, D. C.; NASCIMENTO, R. J. M. O sistema imunológico na dor neuropática: uma revisão. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 11, n. 2, p. 228–233, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v11i2.6694>

MIZUKAMI, A.; *et al.* Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on the quality of life of Japanese adults aged 60 years or older. *Journal of Dermatology*, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5762777/>

NASCIMENTO; SOUSA; MORAIS. Atualização clínica na infecção pela varicela zoster. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, n. 3, p. e11758, 18 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e11758.2023>

NIEMEYER, C. S. *et al.* Trigeminal postherpetic neuralgia: from pathophysiology to treatment. *Current Pain and Headache Reports*, New York, v. 28, p. 295–306, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01209-z>

PATIL; GOLDUST; WOLLINA. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. *Viruses*, Basel, v. 14, n. 2, p. 1–12, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14020192>

PHILIP, A. M. *et al.* Varicella Zoster Virus Vasculopathy: An Under-Recognized Entity. *Cureus*, v. 16, n. 5, e61419, 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/253520-varicella-zoster-virus-vasculopathy-an-under-recognized-entity.pdf>

PORTENOY; DUMA; FOLEY. Acute herpetic and postherpetic neuralgia: Clinical review and current management. *Annals of Neurology*, v. 20, n. 6, p. 651–664, dez. 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3545049/>

RESTORE MEDICAL PARTNERS. Post Herpetic Neuralgia. Disponível em: <https://restoremedicalpartners.com/diagnosis/post-herpetic-neuralgia/>

SANDHERR, M. *et al.* Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, v. 94, n. 9, p. 1441-1450, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2447-3>

SCHMIDT, S. A. J. *et al.* Perceived psychological stress and risk of herpes zoster: a nationwide register-based cohort study. *Open Forum Infectious Diseases*, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8360205/>

SEN, et al., The Use of Single Cell Mass Cytometry to Define the Molecular Mechanisms of Varicella-Zoster Virus Lymphotropism. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 1224, 26 jun. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01224/full>.

SOLLIE, M.; *et al.* Patient-reported quality of life in acute herpes zoster: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9411760/>

TOMMASI, C.; BREUER, J. The biology of varicella-zoster virus replication in the skin. *Viruses*, Basel, v. 14, n. 5, p. 982, 6 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14050982>

WATSON, C. P. N. *et al.* Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*, v. 44, n. 2, p. 105-117, fev. 1991. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3479946/>

XIA, Y. *et al.* Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in immunocompromised adults: systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 978203, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.978203>

YENIKOMSHIAN, M. A.; *et al.* The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, p. 106, 27 fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0810-6>



ZAK-PRELICH, M.; *et al.* Respostas imunes locais e sistêmicas de citocinas no zoster: relação com o desenvolvimento de neuralgia pós-herpética. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 131, n. 2, p. 318–323, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12562395/>

ZHOU, J. *et al.* Zoster sine herpete: a review. *Infection & Chemotherapy*, v. 52, n. 2, p. 210–218, 2020. Disponível em: <https://www.epain.org/journal/view.html?number=3&spage=208&vmd=A&volume=33&>

ZHU, S. M *et al.* Influência das respostas imunes sistêmicas e de citocinas durante a fase aguda do zoster no desenvolvimento de neuralgia pós-herpética. *Journal of Zhejiang University Science B*, v. 10, p. 625–630, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722705/>