



**Instituto Nacional de Cardiologia**  
**Coordenação de Ensino e Pesquisa**  
**Programa de Pós-Graduação**  
**Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Eficácia e segurança da vacina Varicella  
Zoster virus Glyconprotein e Antigen na  
prevenção de Herpes Zoster em adultos com  
mais de 60 anos**

**Iane Coutinho**  
**11 /2019**

## Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	2
2. TECNOLOGIA/INTERVENÇÃO.....	6
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	11
4. RESULTADOS.....	14
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	16
6. DISCUSSÃO.....	16
7. RECOMENDAÇÃO.....	18
8. REFERÊNCIAS.....	19



## 1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

### 1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

No Brasil ocorreram 602.136 notificações de varicela entre 2012 e 2017, sendo a maior concentração na região sul com 199.057 casos. Nesse período, o pico de notificações ocorreu no ano de 2013 com 197.628, e no ano de 2017 observamos o menor número de casos (11.220). A faixa etária mais acometida pela Varicela é de 1 a 4 anos (227.660) e a faixa etária com menor número de casos foi a de indivíduos com mais de 50 anos (4.081).<sup>1</sup>

Quando analisamos as internações por varicela entre 2012 a 2017, observamos que o número de internações vem diminuindo progressivamente, tendo apresentado maior valor em 2013 (9.553). Contudo, quando analisamos esses dados por faixa etária, identificamos que a partir de 2014, os indivíduos com mais de 50 anos têm apresentado aumento no número de internações por varicela de 2014 a 2016.<sup>1</sup>

Quanto ao número de óbitos no Brasil no período de análise (2012 a 2017) percebemos uma tendência à redução do número de casos que passou de 176 (2012) para 76 (2017). A maior concentração de óbitos coincide com grupo que apresenta maior número de casos (217), crianças na faixa etária de 1 a 4 anos, em quase todo o período. O grupo que apresenta a segunda maior concentração de óbitos são os indivíduos com mais de 50 anos (119) de 2012 a 2017.<sup>1</sup>

O Vírus da Varicela zoster (VVZ) é exclusivamente humano, pertencente à família *Herpetoviridae* e é capaz de produzir duas doenças diferentes. A infecção primária é identificada como varicela (catapora) e apesar de ser contagiosa, é na maioria das vezes benigna e acomete geralmente crianças suscetíveis.<sup>2,3</sup> Posteriormente a fase de propagação sanguínea, onde atinge a pele, percorre os nervos periféricos alcançando os gânglios nervosos, podendo ali permanecer em latência por toda a vida.<sup>4</sup> Após essa primeira manifestação, pode ocorrer a reativação do vírus varicela zoster latente nos gânglios dorsais gerando uma erupção cutânea localizada (por meio dos nervos periféricos) denominada Herpes Zoster (HZ) na fase adulta da vida.<sup>2,4</sup> Qualquer pessoa pode desenvolver a doença, entretanto em adolescentes e adultos o prognóstico é mais preocupante. Normalmente ocorre em adultos e indivíduos com imunossupressão, como os portadores de doenças crônicas, oncológicas, AIDS e outras doenças. Quando ocorre

o contato com o vírus, a imunidade é permanente e um segundo episódio de catapora pode ocorrer, mas é raro.<sup>2,3,4,5</sup>

Os aspectos clínicos são, na maioria das vezes padronizados. Os pacientes geralmente comunicam a presença de lesões cutâneas, dores nevrálgicas, parestesias, ardor e prurido locais, acompanhados de febre, cefaleia e mal-estar. É caracterizada pelo aparecimento de exantemas (vermelhidão e coceira) de aspecto maculopapular, adquirindo aparência vesicular depois de algumas horas. A vesícula presente sobre a base eritematosa é a principal lesão. Manifestam-se de forma gradativa levando de 2 a 4 dias para se estabelecer. Caso não haja infecção secundária, ocorre formação de crostas, após as vesículas dissecarem, progredindo para a cura em 2 a 4 semanas. As lesões cutâneas podem apresentar diferentes formas na sua apresentação, sendo essa a característica mais significativa, acompanhadas de prurido. Em crianças se manifesta de forma benigna e autolimitada. Podemos identificar algumas regiões do corpo mais acometidas, como: torácica (53% dos casos), cervical (20%), trigêmeo (15%) e lombossacra (11%). Há exceção no caso de pacientes com imunossupressão, onde as lesões aparecem em lugares incomuns.<sup>4</sup>

A transmissibilidade pode ocorrer por contato direto ou através de secreções respiratórias, ou mesmo, de forma indireta por meio de objetos contaminados por secreções de vesículas e membranas mucosas de indivíduos infectados pelo VVZ, e raramente ocorre transmissão por meio de contato com lesões de pele.<sup>4,5,6</sup> O período de transmissão da doença ocorre de 1 a 2 dias antes da manifestação da erupção até o momento em que todas as lesões estejam em fase de crosta. O período de incubação pode ocorrer de 10 a 20 dias após o contato, contudo é mais comum que ocorra de 14 a 16 dias. Esse período pode ser menor em pacientes imunodeprimidos e maior depois da imunização passiva.<sup>4,6</sup>

O diagnóstico pode ser clínico, por meio das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, e laboratorial. Os exames laboratoriais não são utilizados para confirmação ou descarte da doença, contudo é realizado quando há necessidade de fazer diagnóstico diferencial. Podemos destacar os seguintes testes sorológicos: ensaio imunoenzimático (EIE), aglutinação pelo látex (AL) e imunofluorescência indireta (IFI), embora o padrão ouro para diagnóstico da infecção por VVZ seja a reação em cadeia da polimerase (PCR) principalmente nas manifestações mais graves.<sup>4</sup>

O diagnóstico é realizado através do isolamento das lesões vesiculares do 3º ao 4º dia de erupção ou através da localização de células gigantes multinucleadas (não específica para VVZ) presentes na raspagem de material da lesão em lâminas próprias através da inoculação de líquido vesicular em culturas de tecidos. O teste direto de anticorpo fluorescente e a cultura em tecido também podem ser utilizados para identificação de VVZ, contudo são métodos de alto custo e possuem limitada disponibilidade.<sup>4</sup>

## **1.2 - Tratamento recomendado**

Em indivíduos que não apresentam a forma grave da varicela deve ser realizado o tratamento dos sintomas por meio da administração de antitérmico, analgésico não salicilato e para reduzir o prurido é utilizado o anti-histamínico sistêmico. A higienização com água e sabão é imprescindível para minimizar a coceira. As unhas devem estar bem cortadas, as vesículas não devem ser coçadas e as crostas não devem ser retiradas. Na ocorrência de infecção secundária é indicado tratamento com antibiótico.<sup>4,6</sup>

Em indivíduos que possam apresentar agravamento da varicela, o tratamento recomendado consiste na administração de antiviral aciclovir. Sua administração por via endovenosa nas primeiras 24 horas em indivíduos que apresentam imunossupressão reduzem a morbimortalidade nesse grupo. A administração por via oral não é indicada para indivíduos que não apresentem risco de agravamento, com exceção dos que possuem: idade inferior a 12 anos, indivíduos que apresentam doença dermatológica crônica, portadores de pneumopatias crônicas ou aquelas que estejam em tratamento contínuo com ácido acetilsalicílico (AAS), e indivíduos que estão fazendo tratamento com corticoides por via nasal, oral e endovenosa.<sup>4</sup>

O antiviral (aciclovir) pode ser utilizado em crianças e adultos sem comprometimento imunológico, sendo a dosagem indicada em crianças de 20mg/kg/dose respeitando a dose máxima de 800mg/dia, 5 vezes ao dia por 5 dias e em adultos são receitadas altas doses (800mg/dia) por via oral, 5 vezes ao dia por 7 dias. Em crianças e adultos com comprometimento imunológico é recomendada a administração de aciclovir por via endovenosa. Em crianças a dose indicada é de 10mg/kg, a cada 8 horas, infundido no período de uma hora, de 7 a 14 dias. Em adultos

com comprometimento é recomendado 10 a 15mg/ kg de aciclovir endovenoso, 3 vezes ao dia por 7 dias .<sup>4</sup>

Não existem evidências de teratogenicidade, contudo a prescrição de aciclovir para gestantes não é indicada, exceto no caso de desenvolvimento de complicações a administração por via endovenosa deve ser considerada. O tratamento dos sintomas pode ser realizado no ambulatório, contudo as formas graves de varicela ou herpes-zoster disseminado devem ser tratados em ambiente hospitalar, necessitando de isolamento de contato e respiratório.<sup>4</sup>

### 1.3 - Prevenção

Para prevenção da Varicela temos a vacina tetra viral administrada em dose única aos 15 meses de idade, que corresponde a imunização contra Sarampo, caxumba, Rubéola e varicela. Sua administração deve ser realizada em crianças que foram imunizadas com a tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) dos 12 aos 14 meses de idade. Contudo, essa vacina não é disponibilizada para todos os indivíduos da população, apenas indicada para um público alvo.<sup>4,6</sup> Segundo o novo calendário de vacinação do ano de 2018, ocorreram mudanças na administração da vacina que continua sendo disponibilizada para crianças com 15 meses de idade e para as que não foram imunizadas a vacina está disponível para crianças com até 4 anos 11 meses e 29 dias.<sup>7</sup>

A vacina é indicada para:

- Povos indígenas, independentemente da idade;
- Em caso de surto hospitalar da doença;
- Profissionais de saúde, cuidadores e familiares expostos à doença;
- Pacientes com doenças renais;
- Crianças, adolescentes e adultos infectados por HIV;
- Doenças dermatológicas severas;
- Pessoas que fazem uso crônico de aspirina.

Com intuito de evitar a transmissão da varicela, é necessário evitar que pessoas contaminadas circulem por lugares públicos enquanto as lesões de pele não estejam cicatrizadas. Deve ser realizada higienização das mãos, vestimentas, roupas de cama e itens que possam estar também contaminados.<sup>6</sup>

Segundo o CDC, existem duas vacinas disponíveis para a prevenção de HZ em adultos: a vacina varicella zoster virus glyconprotein e antigen (VZV) e a vacina herpes zoster (atenuada) (VA), sendo que a *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) tem preferência pela VZV.<sup>8</sup> No Brasil, somente há registro válido para duas vacinas atenuadas para a prevenção de HZ em adultos com mais de 50 anos que são produzidas por empresas distintas, uma delas é a VA (ZOSTAVAX) registrada na ANVISA pelo número 100290174 desde 2008. Entretanto, segundo o calendário de vacinas para idosos de 2019/2020 não está disponível no Sistema Único de Saúde.<sup>9,10</sup> O esquema vacinal de ambas (VZV e VA) difere, pois VZV deve ser administrada em duas doses, enquanto VA necessita apenas de uma dose.<sup>11,12,13,14</sup> Ainda que a ANVISA tenha aprovado a utilização de VA para idosos com idade superior a 50 anos, o FDA aprovou a utilização para idosos com idade superior a 60 anos.<sup>14,15</sup> Devido a esse fato, o grupo a ser estudado abrangerá indivíduos com idade superior a 60 anos.

## 2. TECNOLOGIA

### 2.1 Vacina Varicella zoster virus Glyconprotein e Antigen (VZV)

O medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em Outubro de 2017 e é produzido pela *GlaxoSmithKline Biologicals* (GSK), com indicação para prevenção de Herpes Zoster e da nevralgia pós-herpética (NPH) na população adulta com idade igual ou superior a 50 anos. Está disponível em solução injetável comercializada em um frasco contendo dose única do componente antigênico de glicoproteína E (gE) do vírus varicela sob a forma de pó branco e estéril - zoster liofilizado para reconstituição e outro frasco que contém um componente de suspensão adjuvante AS01B. Após a reconstituição, caso não seja administrado imediatamente, deve ser conservado em ambiente refrigerado com temperatura entre 2° e 8° C, contudo deve ser utilizada em até 6 horas. O esquema vacinal se restringe a duas doses com 0,5 mL cada, a primeira deve ser administrada no mês 0 e a segunda deve ser administrada entre os meses 2 e 6 após a primeira dose, devendo ser administrada por via intramuscular preferencialmente no músculo deltoide do braço.<sup>11,12,13</sup>

Cada dose reconstituída contém 50 mcg do antígeno recombinante gE50 mcg de lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo (MPL) e 50 mcg de extrato da planta *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21). O componente antigênico de glicoproteína E (gE)



é composto por: sacarose (como estabilizador), polissorbato 80, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dipotássico; a suspensão adjuvante AS01B é composta por: dioleoil fosfatidilcolina, colesterol, cloreto de sódio, fosfato dissódico anidro, fosfato monopotássico e água para preparações injetáveis. Depois de reconstituído, apresenta-se como um líquido estéril, opalescente, incolor a marrom claro.<sup>12,13</sup>

A VZV é recomendada para indivíduos ainda que no passado: tenham desenvolvido HZ, tenham recebido a dose da vacina VA e não tenham certeza de história prévia de catapora. Quando existe história prévia de HZ, a vacinação contribui na prevenção de um novo episódio da doença, não existindo prazo para espera entre a manifestação da doença e a vacinação. Contudo, deve ser verificado se ainda existem manifestações clínicas da doença, que impossibilitem a vacinação. Caso o indivíduo tenha sido vacinado, deve-se aguardar pelo menos oito semanas antes de ser vacinado com VZV. A vacina pode ser encontrada em consultórios médicos e farmácias.<sup>8</sup>

A vacina não deve ser administrada caso: apresente alergia a qualquer componente da vacina ou tenha apresentado alergia após a imunização com VZV, apresente manifestação clínica de HZ, esteja gestante, lactantes, tenham sido medicadas com antiviral específico 24 horas antes da vacinação contra zoster. Em caso de doenças com menor complexidade, como por exemplo resfriado, a VZV pode ser administrada. Quanto as doenças agudas moderadas ou graves, deve-se aguardar o reestabelecimento da saúde.<sup>8</sup> Foram relatadas algumas reações adversas, sendo as mais comuns: dor no local da injeção (68,1%), mialgia (32,9%), fadiga (32,2%), cefaleia (26,3%). As reações adversas apresentaram curto período de tempo de duração, 1 ou 2 dias. O maior número de casos dessas manifestações foi na faixa etária de 50 a 69 anos se comparadas aqueles com idade superior a 70 anos. Outras manifestações apresentadas foram: calafrios, febre e sintomas gastrointestinais. O fabricante ressalta que podem ocorrer reações adversas não apresentadas em seu conteúdo.<sup>12,13</sup>

Em adultos na faixa dos 50 até 69 anos de idade que receberam as duas doses de VZV, a vacina apresenta 97% eficácia na prevenção de HZ, mas em indivíduos com idade superior a 70 anos, a eficácia reduz para 91%. Quanto a prevenção de NPH, a vacina apresentou eficácia de 91% na faixa dos 50 a 69 anos e 89% nos indivíduos com mais de 70 anos. A proteção 4 anos após a vacinação é alta (85%) em indivíduos com mais de 70 anos.<sup>8</sup>

Segundo o CDC, alguns estudos apontam que a vacina é segura e auxilia na indução de defesa corpórea contra NPH, mas existe a possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais temporários, podendo comprometer as atividades cotidianas por 2 a 3 dias, desaparecendo por conta própria. Os efeitos colaterais mais relatados foram: braço dolorido com dor leve e moderada, e em alguns casos com vermelhidão e inchaço, sendo mais relatados em indivíduos jovens. Alguns indivíduos relataram cansaço, dor muscular, dor de cabeça, tremores, febre, dor de estômago ou náusea. A vacina não possui em sua composição timerosal.<sup>8</sup>

Foram realizados estudos em animais, que não apontaram qualquer efeito proveniente da vacina no desenvolvimento embrionário e na fertilidade feminina e masculina, contudo como medida de proteção, é aconselhável que a vacina não seja administrada em mulheres gestantes. Não foram realizados estudos em lactentes, portanto, é desconhecida a presença da vacina varicella zoster virus glyconprotein no leite materno.<sup>13</sup> Foi realizada uma busca no site da ANVISA e a vacina Varicella zoster virus Glyconprotein e Antigen não apresenta registro até o momento da busca, que foi realizada em Outubro de 2019.<sup>16</sup>

## 2.2 Comparador - Vacina herpes zoster (atenuada)- VA

VA foi aprovada pelo FDA em Maio de 2006, mas somente foi licenciado pela ANVISA no Brasil no ano de 2008 com o registro 100290174 e validade de Abril/2023. É indicada na prevenção de HZ em indivíduos com mais de 50 anos (sem limitação superior de idade), mas não é recomendado o uso rotineiro de VA em indivíduos com idade entre 50 a 59 anos.<sup>9,17</sup> É comercializada pela Merck Sharp & Dohme Farmaceutica LTDA em um recipiente com 1 frasco-ampola contendo uma única dose com pó liófilo injetável e 1 frasco-ampola com diluente (água para injetáveis). O medicamento, após ser reconstituído, é administrado por via subcutânea (abaixo da pele) imediatamente após seu preparo com intuito de reduzir a perda de potência e é indicado para adultos com idade superior a 50 anos. Pode ser administrado no mesmo momento que a vacina influenza (inativada).<sup>9,14</sup>

Cada dose de 0,65 ml é composta por no mínimo 19.400 UFP (Unidades Formadoras de Placa) de VVZ de cepa Oka/Merck. A vacina possui em sua composição os seguintes excipientes: sacarose, gelatina (suína hidrolisada), ureia, cloreto de sódio, levoglutamato de sódio monoidratado, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio

monobásico, cloreto de potássio, componentes residuais de células (MRC-5) incluindo DNA e proteína, traços de neomicina e soro de bezerro; não apresentando conservantes em sua composição.<sup>14</sup>

Este medicamento é indicado para prevenção do HZ e poderá atuar na prevenção de nevralgia prolongada (dor relacionada aos nervos) decorrente do desenvolvimento HZ mesmo após vacinação. Pode ainda minimizar a intensidade e o tempo de permanência da dor gerada pelo HZ. A vacina atua ativando o sistema imunológico com objetivo de auxiliar na proteção do organismo contra o HZ, contudo a vacina pode ou não proteger todos os indivíduos que foram vacinados. Essa imunidade é considerada uma forma de proteção do organismo contra HZ e suas possíveis complicações.<sup>14</sup>

A vacina minimiza em 51% o risco de desenvolvimento da doença e em 67% o risco de PNH. É disponibilizada em dose única e pode ser administrado em consultório médico ou na farmácia. A dose deve ser administrada ainda que o indivíduo não se recorde de ter tido catapora. As pessoas que possuem história prévia de catapora podem receber a vacina como forma preventiva de futuras ocorrência da doença. Não há restrição de tempo de espera entre o episódio de HZ e a vacinação, desde que o indivíduo não apresente manifestações clínicas no momento da vacinação.<sup>15</sup>

VA possui proteção contra HZ por 5 anos, com isso indivíduos vacinados com menos de 60 anos podem não estar protegidos na faixa etária com maior risco de desenvolvimento da doença e suas complicações. A vacinação na faixa dos 50 a 59 anos dever ser discutida com o profissional médico para análise dos riscos e benefícios.<sup>15</sup>

A vacina é contraindicada em indivíduos: alérgicos a algum dos componentes (incluindo alergia à gelatina ou à neomicina), com sistema imunológico comprometido ou que estiverem fazendo uso de corticóide ou outro medicamento que minimize a capacidade de resposta do sistema imunológico, que apresentem tuberculose ativa não tratada e gestante.<sup>14</sup> Mulheres não podem engravidar no período de 4 semanas após a vacinação. Ainda que a vacina apresente eficácia em pessoas com idade entre 60 e 69 anos, apresenta também alguma proteção em indivíduos com idade superior a 70 anos. A vacina pode causar reações alérgicas graves, entretanto o risco de ocorrência de episódios graves é extremamente pequeno. Nenhum problema grave com a vacina contra HZ foi comunicado.<sup>15</sup>

A vacina, assim como qualquer outra, pode apresentar eventos adversos, sendo que os mais comuns ocorreram em 10% dos indivíduos que foram vacinados. Dentre

eles podemos listar: vermelhidão, dor, inchaço, coceira, calor e ferimento no local da injeção. Além desses, outros eventos adversos foram relatados como: reações alérgicas, podendo ser graves e podem incluir dificuldade para respirar ou engolir; febre; urticária no local da injeção; dor articular; dor muscular; erupção cutânea no local da injeção; gânglios inchados próximo ao local da injeção (o inchaço pode durar alguns dias a algumas semanas).<sup>14</sup>

Não há relato de contágio de uma pessoa de alguém que recebeu a vacina. Alguns indivíduos que recebem a vacina podem desenvolver erupção similar a catapora próxima ao local de vacinação e para precaução, a erupção deve ser protegida até o momento que desapareça. Os indícios de reação alérgica abrangem: urticária, inchaço da face e garganta, dificuldade em respirar, batimentos cardíacos acelerados, tonturas e fraqueza. Podem ser manifestar alguns minutos até algumas horas posteriormente a vacinação.<sup>20</sup>

## **2.2 - Custo Mensal do Tratamento**

A última atualização dos preços dos medicamentos realizada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2018) com validade até 30/06/2020, informa que cada dose da vacina Varicella zoster virus Glyconprotein e Antigen (VZV) custa para o CDC em torno de \$102,90 e para o setor privado no Brasil custa aproximadamente \$144,20. Convertendo esse valor para real com cotação do dólar a R\$3,93, cada dose em real custa R\$ 404,39 para o CDC e R\$ 566,70 para o setor privado.<sup>18</sup>

Conforme orientação da bula, o esquema vacinal indicado para essa vacina consiste em duas doses, sendo que a segunda dose deve ser administrada de 2 a 6 meses após a primeira dose.<sup>11,12,13</sup> Com isso, o custo do tratamento utilizando a VZV tem um custo de R\$ 808,78 para o CDC e de R\$1.133,40 para o setor privado no Brasil.

Segundo a última atualização da lista de preços de medicamentos da CMED feita pela agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA realizada em 01/07/2019, a vacina contra varicella (atenuada) com ICMS de 0% apresenta como preço máximo ao consumidor o valor de R\$ 468,09.<sup>19</sup> Como a dose indicada para o tratamento é única, o custo do tratamento é de R\$ 468,09. O custo do tratamento é apresentado no quadro 1.

### Quadro1. Custo de tratamento com a tecnologia X Comparador

VACINA	CMED ICMS 0%	Setor privado
VZV	-	R\$1.133,40
VA	R\$ 468,09	-

Fonte: elaborado pelo autor.

## 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

### 3.1 Pergunta estruturada

A Vacina Varicella zoster virus Glyconprotein e Antigen (VZV) é a intervenção mais segura e eficaz comparada a vacina herpes zoster atenuada (VA) para a prevenção de Herpes Zoster em adultos com mais de 60 anos?

**Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).**

<b>População</b>	Pacientes com mais de 60 anos
<b>Intervenção</b>	Vacina para Zoster (Varicella zoster virus Glyconprotein e Antigen (VZV))
<b>Comparação</b>	Vacina herpes zoster atenuada (VA) (pelo menos 19.400 UFP (Unidades Formadoras de Placa) de vírus da varicela-zóster da cepa Oka/Merck)
<b>Desfechos</b>	Prevenção de herpes zoster e neuralgia pós-herpética
<b>Tipo de estudo</b>	qualquer tipo de estudo para eficácia e segurança

### 3.2 – Busca por evidências

As informações relevantes para a realização do presente estudo foram coletadas na base de dados Medline. A estratégia de busca utilizada para a recuperação de informações foi construída da seguinte forma:

((Shingrix@[Title/Abstract]) OR (Shingrix[Title/Abstract]) OR (glycoprotein e[Title/Abstract]) AND (zostavax[Title/Abstract]) OR (zostavax@[Title/Abstract]) OR (vaccines, attenuated[Title/Abstract] ))

#### 3.2.1 - Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos que comparam a vacina Varicella Zoster virus Glyconprotein e Antigen e a vacina Herpes Zoster (atenuada) e que contemplem

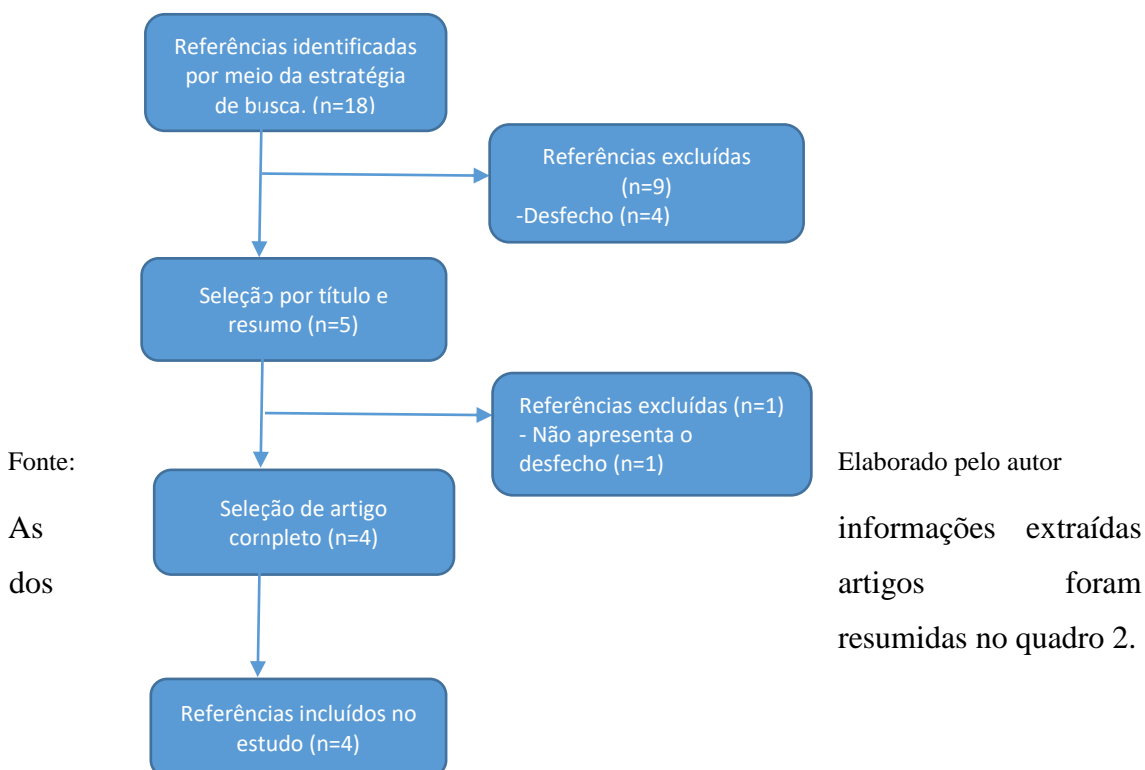
sujeitos com idade superior ou igual a 60 anos e que apresentem os desfechos selecionados para a análise do estudo.

### 3.2.2 – Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise artigos que não estejam disponíveis em inglês ou espanhol, artigos indisponíveis em sua versão completa e reports.

Na base de dados Medline, foram recuperados 18 títulos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 5 artigos, conforme pode ser observado na figura 1.

Figura 1- Fluxograma para a seleção dos artigos do estudo



Quadro 2: Resumo dos estudos selecionados

Referência do estudo	Desenho do estudo	VZV	VA	Conclusão
LECRENIER et al. <sup>20</sup>	Revisão de literatura	Eficácia global $\geq 91\%$	Eficácia global varia de 20 a 69,8% em todas as faixas etárias	VZV apresentou eficácia de até 97,2% na prevenção de HZ e na prevenção de PNH a eficácia apresentada foi de 88,8% a 91,2% com persistência elevada da proteção após 4 anos da imunização.
SLY, J. R.; HARRIS, A. L. <sup>21</sup>	Revisão de literatura	Eficácia global $\geq 90\%$	Eficácia global = 51%	A importância da imunização é conhecida, porém muitas mulheres não são imunizadas. Há necessidade de que enfermeiras e mulheres sejam orientadas quanto aos programas de vacinação, com intuito de minimizar a ocorrência de HZ.
WARRINGTON, R.; ISMAIL, S <sup>22</sup>	Revisão de literatura	Eficácia superior a VA	Eficácia inferior a VA	VZV e ZLV são imunogênicos e eficazes na redução da incidência de HZ e suas complicações. O VZV apresenta proteção prolongada em comparação com o ZLV, mas quando se trata de efeitos reatogênicos, o ZLV apresenta melhor resultado. Nos três primeiros anos após a vacinação, a eficácia de VZV parece ser o dobro do ZLV. VZV é mais custo-efetivo do que ZLV.

GOOD et. al. <sup>24</sup>	Custo-efetividade	Eficiência (70 anos ou mais) = 91%	Eficiência (70 anos ou mais) = 38%	As estimativas de custo-efetividade fornecidas pelos autores irão dar subsídios a decisões e para que fabricantes reduzam os preços dos medicamentos. Além disso, a estimativa por faixa etária orienta as faixas de idades mais beneficiadas com a imunização.
----------------------------	-------------------	------------------------------------	------------------------------------	---



## 4. RESULTADOS

### 4.1 - Resultados da análise das evidências

Ainda que Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados sejam preconizados para análise de eficácia, os artigos identificados por meio da busca se restringiram a 3 revisões de literatura e 1 estudo de custo-efetividade conforme apresentado no quadro 2. Como somente estes tipos de estudo foram recuperados, o presente estudo apresentará dados dessas revisões de literatura, que apresentam baixa qualidade metodológica.

O desenvolvimento do HZ ocorre devido a reativação da varicela zoster vírus e afeta uma em cada três pessoas. Essa reativação ocorre durante a vida e o risco aumenta com a idade, sendo comumente relatados episódios de NPH, que gera custo para o sistema de saúde perda da qualidade de vida. A NPH ocorre em 10-20% dos pacientes e em mais de 30% dos indivíduos com mais de 80 anos. Desde 2006, VA está disponível em algumas cidades com algumas restrições. Para prevenir o desenvolvimento de HZ e de suas complicações, a vacinação é aconselhada.<sup>20</sup>

VA foi a primeira vacina que apresentou resposta positiva com eficácia moderada na prevenção de HZ em adultos imunocomprometidos. Em adultos, de uma forma geral, a eficácia reduz com o aumento idade. Em indivíduos com imunossupressão, a vacinação com VA pode gerar infecção generalizada não apresentando bom desempenho na redução do risco de desenvolvimento de HZ. A imunização com VZV comparada com VA apresenta diferença expressiva com relação a eficácia. Enquanto a eficácia de VZV é acima de 97% na prevenção de HZ em indivíduos com mais de 60 anos, VA apresenta eficácia moderada de 51,3% nesse mesmo grupo. Quando a prevenção de NPH é analisada em indivíduos com idade superior a 60 anos, VZV apresenta melhor desempenho por apresentar eficácia de 89,4%, contra 66,5% em indivíduos vacinados com VA.<sup>20</sup>

Outro estudo compara a efetividade das vacinas (VZV e VA), apresentando melhores respostas do VZV com relação ao desempenho. A eficácia da VZV foi de 90%, ou seja, superior a eficácia apresentada pelo VA de 51%.<sup>21</sup> Em um estudo que revisou as evidências atuais das vacinas contra HZ, a segurança, imunidade e a eficácia da VZV e do VA foram comprovadas no que tange a redução de novos casos de HZ e a ocorrência de NPH.<sup>22</sup>

Em estudos que avaliaram a eficácia da VZV apresenta eficácia mais elevada com redução mais lenta, independentemente da idade nos 3 primeiros anos após a vacinação, quando comparada a VA. A vacina VA apresenta redução da eficácia de acordo com o tempo e a idade do indivíduo, pois indivíduos na faixa dos 50 a 59 anos apresentam maior eficácia se comparado aos indivíduos com mais de 70 anos, entretanto quando a VZV é analisada não apresenta diferença relevante entre as os grupos etários.<sup>21,22</sup> No estudo que avaliou o custo, não há diferenças significativa entre o custo total das duas doses de VZV e do VA pois custam respectivamente \$280,00 e \$213,00.<sup>21</sup> A VZV, composta por um antígeno gE de VZV e AS01B, apresentou eficácia satisfatória superior a 90% na prevenção de HZ. O melhor desempenho é atribuído ao componente AS01B que induz o aumento da resposta imunológica, compensando a redução natural da imunidade com o aumento da idade. Entretanto, apesar de apresentar melhores respostas, reações adversas foram comumente relatadas.<sup>21,22</sup>

Em uma revisão da literatura, com relação ao sistema de saúde, embora as duas vacinas sejam custo-efetivas em indivíduos com idade superior a 50 anos, a VZV é mais custo-efetiva do que o VA. Imunocomprometidos não apresentam contraindicação para vacinação por VZV. Um ponto relevante a ser considerados é a educação com intuito de estimular que o esquema vacinal seja aderido.<sup>22</sup>

As principais reações adversas comumente relatadas foram: reações locais, dor e mialgia, porem outras foram comunicadas também, como: dor de cabeça, tremores, queixas gastrointestinais, eritema ou inchaço no local da injeção, febre, tontura e artralgia.<sup>21</sup> Um estudo com 6.773 indivíduos, identificou que 85% dos sujeitos vacinados com VZV apresentaram reações no local da administração ou sistêmica, sendo que 17% apresentaram reação de grau 3. Quando comparados, o VZV e o placebo apresentaram taxas de efeitos adversos similares. Nos primeiros 8 meses de vacinação com VZV foram distribuídas 3,2 milhões de doses, sendo que o *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) recebeu 4.381 notificações de eventos adversos, sendo 3% referentes a eventos graves. Os principais eventos relatados foram: pirexia (febre) (1.034; 23,6%), dor no local da injeção (985; 22,5%) e eritema no local da injeção (880; 20,1%). As duas vacinas apresentaram reações no local da injeção. Os relatos mais comuns na administração de VA foram episódios de Herpes Zoster e erupção cutânea, contudo os indivíduos imunizados com VZV apresentaram relatos relacionados a pirexia e calafrios.<sup>23</sup>

A vacina VA possui em sua composição VZV atenuados que potencializam a imunidade, contudo apesar de reduzir carga viral da doença, sua eficácia tem sido considerada inferior a vacina não reativada. A vacina VZV induz resposta imunológica específica a VZV e ao apresentar adjuvante em sua composição, em tese, aumentam a imunogenicidade da vacina, ativando, prolongando e melhorando a resposta imunológica após a vacinação. A taxa do total notificações do VZV foi de 136 por 100.000 doses e de 106 por 100.000 para o VA.<sup>23</sup>

VZV apresenta melhor resposta em indivíduos imunossuprimidos, contudo seu preço é superior a VA, havendo necessidade de uma segunda dose de reforço. Em estudo de custo-efetividade que compara VZV com VA, VA apresentou uma eficácia de 51% na prevenção de HZ e 67% eficácia de NPH, apresentando eficácia menor em indivíduos com idade superior a 70 anos. Em comparação com VZV, em indivíduos com mais de 70 anos, VA apresentou 38% de eficácia contra 91% de VZV. VA apresenta mais notificações de eventos adversos graves do que o esperado.<sup>24</sup>

## 5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O CDC aponta que existem duas vacinas licenciadas e recomendadas para prevenção de HZ: VA e VZV, sendo a vacina VZV recomendada e de preferência da *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) nos EUA. Contudo, ainda que a VZV seja de a vacina de preferência, VA pode ser utilizada como por exemplo no caso dos indivíduos que apresentam reação alérgica a VZV.<sup>8</sup>

No Brasil, o Ministério da Saúde ressalta que umas das formas de prevenção e controle da disseminação do vírus da varicela Zoster é a vacinação que está licenciada em duas formas de apresentação: monovalente, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e a tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela).<sup>25</sup> No calendário vacinação do idoso, a imunização contra HZ é indicada em dose única.<sup>10</sup> A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnológica Avaliadas (CONITEC) não apresenta recomendações para vacinação contra Herpes Zoster em seu sítio.

## 6. DISCUSSÃO

Os estudos utilizados neste parecer são na maior parte revisões de literatura, cuja metodologia é de baixa qualidade. A ausência de Revisões Sistemáticas e Ensaio

Clínicos Randomizados que comparam VZV e VA pode ser explicada pela recente comercialização de VZV. Entretanto, os artigos apresentam dados de comparação indireta de: Ensaio Clínico Randomizado, dados apresentados pelo CDC e pelo NICE, fornecendo evidências de alta qualidade. Dois artigos apresentaram conflito de interesse.

Os dados apresentados pela literatura selecionada convergem com as recomendações internacionais da ACIP. É importante entender que a escolha de uma vacina engloba outros fatores que influenciam a tomada de decisão. O tratamento da vacina VZV consiste em duas doses, enquanto a vacina VA consiste em uma única dose.<sup>12,14</sup> Essa questão também é discutida na literatura que sugere que esse seja um fator que pode dificultar a adesão ao tratamento. A decisão por não tomar a segunda dose pode ser agravada pelo fato da vacina apresentar mais efeitos colaterais, que pode desencorajar a continuação do tratamento.<sup>22</sup>

VA foi a primeira vacina a apresentar eficiência na prevenção de HZ, contudo a literatura converge no que tange a sua eficiência comparada a VZV. VA apresenta eficiência inferior em todos os estudos analisados.<sup>20,21,22,24</sup> Além de apresentar menor eficiência, VA apresenta eficiência decrescente de acordo com o tempo e a idade enquanto VZV apresenta eficiência prolongada.<sup>21,22</sup> O melhor efeito fornecido pela vacina VZV é atribuído ao seu adjuvante, que embora promova melhores resultados, provoca efeitos reatogênicos, gerando maior número de notificações do que VA.<sup>20,21,22,24</sup>

Os eventos adversos identificados nos estudos analisados (febre, dor e reações no local da injeção, mialgia, fadiga e calafrios) foram eventos previstos em bula em indivíduos imunizados com VZV.<sup>12,13,23</sup> Reações no local da injeção também são previstas em imunizados com VA, outro evento adverso identificado e previsto é a erupção cutânea.<sup>14,25</sup>

A VA é recomendada em caso de alergia à algum componente da VZV.<sup>20,21</sup> Os dados coletados convergem com o CDC por apresentarem eficácia semelhante da VZV, sendo superior a eficácia de VA tanto na prevenção de HZ quanto na prevenção de NPH. Outra questão a ser considerada é o custo do tratamento. Apesar da literatura apresentar uma pequena diferença do custo do VZV (\$280,00) e VA (\$213,00).<sup>24</sup> O

preço identificado no presente estudo foi de R\$ 1.133,40 no setor privado brasileiro, para o RVZ e R\$ 468,00 para o VA.<sup>18,19</sup>

Em todos os artigos analisados VZV apresentou melhores resultados quanto a eficácia, apesar de ser mais reatogênico e mais oneroso, entretanto apresenta melhor custo-benefício.<sup>20,21,22,23,24</sup>

## 7. RECOMENDAÇÃO

Com base nas evidências apresentadas neste documento, é recomendada a imunização com VZV para prevenção de herpes zoster e neuralgia pós-herpética em indivíduos com idade superior ou 60 anos.

## 8. REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação Epidemiológica – Dados. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/o-ministro/967-saude-de-a-a-z/varicela-herpes-zoster/11497-situacao-epidemiologica-dados>. Acessado em: 24/06/2018.

2. GNANN, J. W. Jr.; WHITLEY, R. J. Clinical practice. Herpes Zoster. The New England Journal of Medicine. Agosto, 2002.
3. LIMAYE, A. P.; PERGAM, S. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. American Journal of transplantation. Dezembro, 2009.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de vigilância em saúde. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acessado em: 04/11/2018.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Descrição da Doença. Disponível em: <http://saude.gov.br/o-ministro/967-saude-de-a-a-z/varicela-herpes-zoster/11493-descricao-da-doenca>. Acessado em: 24/06/2018.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Varicela/Herpes Zoster. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/herpes-zoster>. Acessado em: 08/04/2018.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Calendário Nacional de Vacinação 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/jpg/2018/janeiro/30/calendario-vacinal-2018.jpg>. Acessado em: 24/06/2018.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Shingles Vaccination. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/shingrix/index.html>. Acessado em: 14/04/2019.
9. ANVISA. Consulta a Produtos Regularizados. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=21437>. Acessado em: 21/10/2019.
10. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO. Calendário de vacinação sbim idoso. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>. Acessado em: 21/10/2019.
11. Food & Drugs Administration. SHINGRIX. Disponível em: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm581491.htm>. Acessado em: 03/02/2018.
12. GlaxoSmithKline. SHINGRIX. Disponível em: <https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing-Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF>. Acessado em: 02/02/2019.
13. EMA. Shingrix. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/shingrix-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pt.pdf). Acessado em: 17/02/2019.
14. ANVISA. Vacina herpes zoster (atenuada). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=9012322013&pidanexo=1839785](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizarbula.asp?pnutransacao=9012322013&pidanexo=1839785). Acessado em: 25/11/2018.

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Shingles Vaccination. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/zostavax/index.html>. Acessado em: 14/04/2019.
16. ANVISA. Lista a de medicamentos de referência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4412457/Lista+A+25+09+2019.pdf/f9849df3-d882-4814-bd61-231f17a0957a>. Acessado em: 07/10/2019.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Zostavax. Disponível em: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723093336/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm132873.htm>. Acessado em: 21/10/2019.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Vaccine Price List. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html#adult>. Acessado em: 31/03/2019.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2019-06-06.pdf/54213680-aae4-48f7-a307-86e02fef8bc9](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-06-06.pdf/54213680-aae4-48f7-a307-86e02fef8bc9). Acessado em: 02/07/2019.
20. LECRENIER, N.; BEUKELAERS, P.; COLINDRES, R.; CURRAN, D.; KESEL, C.; SAEGHE, J.; DIDIERLAURENT, A. M.; LEDENT, E. Y.; MOLS, J. F.; MRKVAN, T.; NORMAND-BAYLE, M.; OOSTVOGELS L.; SILVA, F. T.; VASSILEV, V.; VINALS, C.; BRECX, A. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2018.1495565>. Acessado em: 06/07/2019.
21. SLY, J. R.; HARRIS, A. L. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) to Prevent Herpes Zoster. Nursing for Women's Health. 23 August 2018. Disponível em: [https://nwhjournal.org/article/S1751-4851\(18\)30169-7/fulltext](https://nwhjournal.org/article/S1751-4851(18)30169-7/fulltext). Acessado em: 06/07/2019.
22. WARRINGTON, R.; ISMAIL, S. Summary of the NACI Update on Herpes Zoster Vaccines. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449089/pdf/CCDR-44-220.pdf>. Acessado em: 04/07/2019.
23. HESSE E M.; SHIMABUKURO T.T. ; SU J. R.; HIBBS B. F.; DOOLING, K. L. ; GOUD, R.; LEWIS, P.; NG C. S.; CANO, M. V. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) — United States, October 2017–June 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400583/pdf/mm6804a4.pdf>. Acessado em: 04/07/2019.
24. GOOD, C. B.; PAREKH, N.; HERNAND I. Avoiding rash decisions about zoster vaccination: insights from cost-effectiveness evidence. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1231-3>. Acessado em: 16/07/2019.
25. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/es-es/deciso-es-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#V>. Acessado em: 14/04/2019.