

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

JOSÉ SARAIVA DA SILVA JÚNIOR

**Herpes Zoster: Revisão dos novos achados sobre a reativação e latência do
Vírus Varicela Zoster**



Herpes Zoster: Revisão dos novos achados sobre a reativação e latência do Vírus Varicela Zoster © 2024 por JOSE SARAIVA DA SILVA JUNIOR está licenciada sob Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. Para visualizar uma cópia desta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Natal - RN

07/2024

JOSÉ SARAIVA DA SILVA JÚNIOR

**Herpes Zoster: Revisão dos novos achados sobre a reativação e latência do
Vírus Varicela Zoster**

Monografia apresentada à
Coordenação do Curso de Biomedicina
da Universidade Federal do Rio Grande
do Norte-UFRN, como Requisito
Parcial à Obtenção do Título de
Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Prof. Dr. Josélio Maria
Galvão de Araújo.

Natal – RN
07/2024

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Central Zila Mamede

Silva Junior, José Saraiva da.

Herpes Zoster: Revisão dos novos achados sobre a reativação e latência do Vírus Varicela Zoster / José Saraiva da Silva Junior. - 2024.

27 f.: il.

Monografia (graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Curso de Biomedicina, Natal, RN, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Joselio Maria Galvão Araújo.

1. Vírus Varicela Zoster - Monografia. 2. Latência - Monografia. 3. Reativação - Monografia. I. Araújo, Joselio Maria Galvão. II. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 616.523

Folha de Aprovação

Nome: José Saraiva da Silva Júnior

Título: Herpes Zoster: Revisão dos novos achados sobre a reativação e latência do Vírus *Varicela Zoster*

Monografia aprovada por todos os membros da Banca examinadora, composta pelo Dr José Veríssimo Fernandes, do departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFRN, e pela Dr Andréia Ferreira Nery, do departamento de Infectologia da UFRN, foi aceita pelo Curso de Biomedicina e homologada pelos membros da banca, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: ____/____/____

Natal, Rio Grande do Norte.

BANCA EXAMINADORA

(Orientador)

(Banca Examinadora)

(Banca Examinadora)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Maria Luzileide Marques Saraiva, por acreditar no desejo dessa graduação e apoiar veementemente minha jornada na busca do título de bacharel em biomedicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Agradeço ao professor Doutor Josélio Maria Galvão de Araújo pela orientação e cuidado durante a escrita deste estudo e agora monografia sobre o vírus Varicela Zoster, em seu laboratório de pesquisa LADIC.

Agradeço a todos os integrantes do Laboratório de Doenças Infecciosas e Câncer, LADIC, pela colaboração com esta monografia.

Agradeço a todos os amigos que obtive no decorrer desta jornada de graduação e se fizeram companheiros nesse processo.

Por fim, agradeço a todo o corpo docente da Universidade Federal do Rio Grande do Norte pelas contribuições para a minha formação acadêmica.

Herpes Zoster: Revisão dos novos achados sobre a reativação e latência do Vírus Varicela Zoster

Resumo

A Herpes Zoster, é uma doença que acomete indivíduos imunossuprimidos, causada pela reativação do vírus *Varicela zoster* que, na infecção primária, causa a varicela que ocorre em indivíduos jovens que não foram vacinados. Nos indivíduos que adquirem infecção primária, o vírus permanece, na forma latente nos neurônios dos gânglios da raiz dorsais dos nervos e podem ser reativados até muitos anos depois. Assim, a Herpes Zoster acomete principalmente indivíduos com idade superior a 50 anos e imunossuprimidos, apresentando-se como uma lesão localizada caracterizada por exantema vesicular doloroso tipicamente desenvolvido na região torácica ou na face. Este estudo revisou os principais achados de pesquisas publicadas no banco de dados internacionais Pubmed entre os anos de 2018 à 2023, levantando informações relevantes sobre a reativação e latência do VZV. Achados como a expressão de transcritos de fusão VLT-ORF63, suas respectivas proteínas de fusão e o perfil de expressão gênica viral durante estudos em populações neuronais in vitro caracterizaram melhor os mecanismos virais de reativação e as possíveis funções do transcrito de latência VLT e da ORF63 descritos durante a latência em gânglios neuronais do Trígêmeo e da Raiz dorsal.

Palavras-chave: Vírus Varicela Zoster; Latência; Reativação.

Herpes Zoster: Review of new findings on the reactivation and latency of the Varicella Zoster Virus

Abstract

A Herpes Zoster, caused by the reactivation of the *Varicella zoster* virus, which initially causes chickenpox as a primary infection, is a disease that affects individuals over 50 years of age and immunocompromised individuals, presenting as a painful vesicular rash typically developing on the chest or face. This study reviewed the main findings from research published in the international database PubMed between 2018 and 2023, gathering relevant information on VZV reactivation and latency. Findings such as the expression of VLT-ORF63 fusion transcripts, their respective fusion proteins, and the viral gene expression profile during studies in neuronal populations in vitro have better characterized the viral reactivation mechanisms and the potential functions of the latency transcript VLT and ORF63 described during latency in trigeminal and dorsal root ganglia neurons.

Keywords: Varicella zoster virus; Latency; Reactivation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	9
3. RESULTADO E DISCUSSÃO	10
3.1 ESTRUTURA VIRAL	10
3.2 INFECÇÃO E BIOSÍNTESE VIRAL	11
3.2.1 Biossíntese viral	12
3.3 LATÊNCIA E REATIVAÇÃO	14
3.4 VACINAS CONTRA HERPES ZOSTER	21
4. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

A varicela, conhecida como catapora, é uma virose dermatotrópica, tipicamente infantil, o seu agente etiológico é o vírus *Varicela Zoster* (VZV) ou Herpes vírus humano-3 (HSV-3) que possui genoma de DNA dupla fita linear, envolto por uma capsídeo de simetria icosaédrica e por um envelope lipoproteico, contendo glicoproteínas em sua superfície, formando uma partícula de forma esférica com diâmetro 150-200nm. No espaço entre o capsídeo e o envelope ele possui proteínas não estruturais, especialmente enzimas que constituem o tegumento.

O VZV pertence à família Herpesviridae e ao gênero *Varicellovirus*, que junto com outros dois Herpesvírus neurotrópicos Herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), do gênero Simplexvirus compõem a subfamília Alphaherpesvirinae. Esse grupo de vírus se caracteriza por apresentar curto ciclo de replicação, rápida disseminação em cultura celular, eficiente destruição de células infectadas e capacidade de estabelecer infecções latentes vitalícias principalmente nos gânglios sensoriais. O genoma do VZV é menor que o do HSV, de 152kb, com 125kb e menos de 71 quadros abertos de leitura (ORF) (Junqueira; Carneiro, 2013).

O neurotropismo do VZV é evidenciado por sua latência em neurônios de gânglios sensoriais, especialmente os dorsais, podendo ser reativado e migrar via fibra neuronal até a pele, provocando a Herpes Zoster, uma doença caracterizada por erupções cutânea vesiculares dolorosas, refratária a maioria dos analgésicos não-esteróides. Embora causadas pelo mesmo vírus, as duas patologias apresentam-se de modo diferente.

Na varicela, a infecção inicia-se nas membranas mucosas do trato respiratório superior, principal porta de entrada do vírus visto que a principal forma de contágio é o contato com secreções respiratórias de indivíduos infectados ou com o líquido das vesículas originadas na pele. O vírus se replica nas amígdalas e invade a corrente sanguínea e durante viremia ocorre a disseminação sistêmica do vírus que passa por vários órgãos com fígado, baço, eventualmente pulmões, antes de infectar a epiderme da pele onde causa uma erupção cutânea clássica, com lesões que passam pelos estágios de máculas pápulas, vesículas, pústulas e crostas.

A manifestação clínica mais clássica da varicela é o surgimento de erupções cutâneas na forma de vesículas de borda irregular, precedidas de febre e mal-estar na fase prodrômica, sendo a pneumonia viral a complicação mais grave e mais comum, acompanhada de alta mortalidade (Romanos; Santos; Wigg, 2015).

Por sua vez, a Herpes zoster afeta a população em geral na faixa etária acima de 50 anos, podendo surgir antes em pacientes imunocomprometidos, mostrando-se como exantema vesicular localizado e dor, surgindo como dermatoma unilateral em um ou mais nervos sensoriais. As lesões histologicamente idênticas às da varicela são acompanhadas de dor e hipersensibilidade devido ao intenso prurido e inflamação produzida nos nervos.

Um estudo recente feito em parceria com uma rede de atendimento à saúde no estado da Califórnia, Estados Unidos da América, realizou o levantamento epidemiológico dos casos de entrada nos serviços de saúde, de pacientes com HZ, baseando-se nos prontuários de sistema hospitalar (Tseng et al., 2019). O levantamento buscou por pessoas imunocompetentes com idade maior ou igual a 50 anos. Os resultados mostraram que, apesar da baixa letalidade da Herpes Zoster, 10 pessoas a cada 1000, anualmente, nessa faixa etária desenvolvem HZ, e cerca de 10% desenvolveram sequelas de complicações cutâneas da reativação do VZV.

Dentre as complicações da Zoster, a neuralgia pós-herpética é a mais importante, sendo caracterizada por uma dor na região da erupção dermatomal, que dura mesmo após 3 meses do desaparecimento das lesões, sendo em grande maioria dos casos extremamente refratária a tratamento paliativo a dor (Kennedy; Mogensen, 2020), e relacionada à diminuição da capacidade física, que inclui sintomas como cansaço, falta de apetite, emagrecimento, dificuldade de movimentação, falta de atividade física, problemas de sono, levando a uma redução na interação social e quadros depressivos (Andrei; Snoeck, 2021).

Embora a vacinação garanta imunidade contra a varicela, a cepa atenuada presente na vacina é capaz de estabelecer latência nos vacinados (Ouwendijk et al., 2020), embora com reativações mais raras e menos agressivas, mas ainda não solucionando a problemática da Zoster, tornando necessária uma melhor caracterização dos mecanismos moleculares que caracterizam o estado de latência viral.

Apesar da latência em indivíduos adultos ser comum aos herpesvírus, os mecanismos de reativação do VZV não são bem compreendidos. Dessa forma, esta

revisão visa reunir novas informações sobre o processo de latência e reativação, extraídos de artigos científicos no banco de dados internacionais PubMed.

2. METODOLOGIA

A seleção das fontes de dados e estruturação dos critérios seguiu a metodologia proposta por Whittemore e Knafl (2005), com ênfase na busca de literatura e seleção de fontes mais relevantes. A pesquisa no banco de dados buscou artigos publicados entre os anos 2018 e 2023, a partir da palavra-chave obrigatória “*varicela zoster virus*”, e em combinação as demais palavras-chave “*neuronal latency*”, “*reactivation*” e “*zoster*”, com disponibilização gratuita na plataforma.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Um total de 79 (setenta e nove) artigos foram selecionados, utilizando os critérios: possuir data de publicação entre os anos 2018 e 2023. Além disso, deviam corresponder as palavras-chave utilizadas na busca no banco de dados internacional, anteriormente explicitadas. Os artigos fora dos critérios estabelecidos foram excluídos.

3.1 ESTRUTURA VIRAL

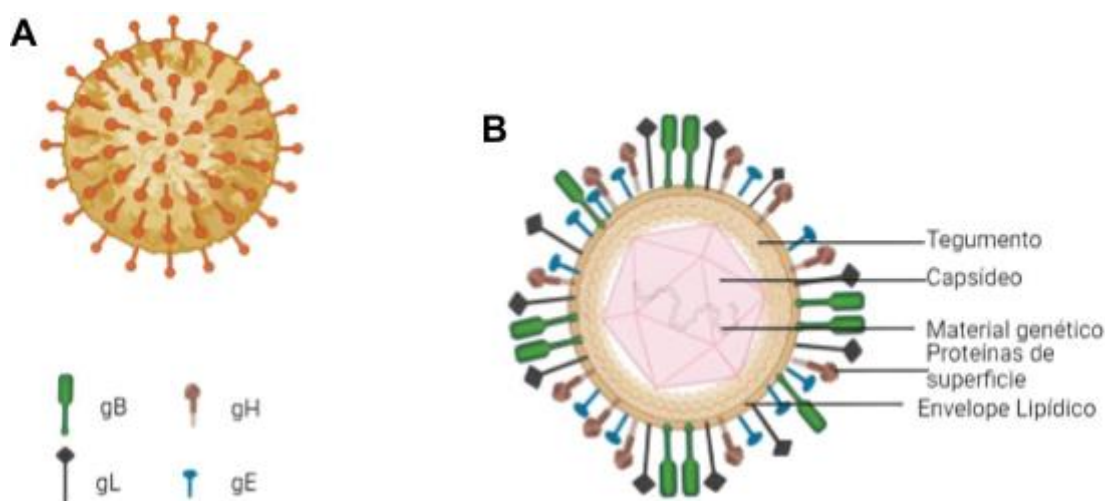
O virion do vírus Varicela possui quatro elementos principais, do mais externo ao mais interno: envelope lipídico, contendo espículas de glicoproteínas, o tegumento, o capsídeo viral e o genoma de DNA de fita dupla linear (Figura 1). O envelope lipídico, formado por porções alteradas da membrana da célula infectada, contendo glicoproteínas indispensáveis para a adsorção e penetração viral, sendo essas as glicoproteínas gB, gH, gL e gE, sendo gE a glicoproteína mais abundante no virion.

O tegumento é uma estrutura amorfa localizada entre o nucleocapsídeo e o envelope lipídico, formada por proteínas e enzimas, possuindo funções relacionadas à replicação, montagem da estrutura viral, expressão gênica viral e transporte do virion na célula hospedeira. O capsídeo viral é uma cápsula protéica que envolve o

material genético viral, o invólucro proteico possui simetria tipicamente icosaédrica, formado por 162 capsômeros, sendo possível sua visualização em microscopia eletrônica tradicional, e por fim o core, que contém o DNA genômico de fita dupla linear.

Com base em estudos experimentais e comparativos com outros herpesvírus, os genes do VZV foram divididos em grupos, de acordo com sua ordem de início de transcrição, genes precoces imediatos IE, genes precoces E e genes tardios L, sendo as proteínas codificadas pelos genes precoces imediatos e os precoces relacionadas a funções de regulação transcricional e replicação do DNA viral, enquanto as proteínas codificadas pelos genes tardios são estruturais e representam o capsídeo viral e as glicoproteínas do envelope (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018; Romanos; Santos; Wigg, 2015; Junqueira; Carneiro, 2013).

Figura 1 - Partícula viral.



Fonte: Autoria própria, 2024. **A)** Ilustração da partícula viral do VZV, com suas glicoproteínas adsorvidas no seu envelope lipídico. **B)** Ilustração do virion VZV com suas estruturas internas evidenciadas.

3.2 INFECÇÃO E BIOSÍNTESE VIRAL

O Varicela zoster vírus (VZV) é um patógeno estritamente humano, o que impossibilita seu estudo pleno em modelos animais, e mesmo em modelos *in vitro* apresenta alta associabilidade a células *in vitro*, dificultando a produção de altos títulos de vírus livres, tornando como melhores modelos de estudo, células humanas em cultura e mais limitadamente os gânglios *pós-mortem*, obtidos por necropsia em

até 24 horas após óbito. Embora com intervalos *post-mortem* curtos (PMI), os espécimes extraídos possuem nuances adversas em seu uso para estudo de mecanismos virais de latência, visto que após a morte, a hipóxia tecidual induz uma reativação do VZV (Kennedy; Mogensen; Cohrs, 2021; Laemmle; Goldstein; Kinchington, 2019).

Deste modo, o uso de células neuronais em cultura, derivadas de células tronco embrionárias, assim como os gânglios *post-mortem* em PMIs curtos, são os principais modelos utilizados nos estudos da latência do vírus varicela na atualidade. Além disso, muitos dos achados sobre VZV provém de comparações do HSV-1, vírus pertencente à mesma subfamília Alpharpesvirine, ambos possuem uma estrutura genômica parecida, composta por segmentos extensos e curtos de DNA que são únicos, delimitados por sequências de DNA palíndromo invertido (Romanos; Santos; Wigg, 2015) compartilhando a maior parte de seus genes em posições de mapeamento semelhantes, mesmo filogeneticamente.

Alguns autores buscaram modelos *in vitro* para estudo da infecção e reativação do VZV, entretanto, muitos dos modelos celulares analisados apresentaram expressão gênica do genoma viral diferente da *in vivo*, bem como o curso da infecção. Peter GE Kennedy e Trígono H Mogensen em 2021 fizeram uma revisão dos ensaios feitos *in vitro*, dentre eles alguns utilizando iPSCs e células tronco-neuronais induzidas, e mostraram em suma, que o modelo *in vitro*, apesar de mais promissor perante os demais modelos limitados disponíveis, ainda apresenta limitações que o distancia da real infecção *in vivo*, característica do VZV ressaltam o seu neurotropismo clássico, que em contraste com o tão espelhado HSV-1 apresenta uma incapacidade em infectar células tronco-neurais pluripotentes indiferenciadas.

Outrossim, culturas celulares de neurônios iPSCs mostram mais permissividade a infecção viral, que modelos de fibroblasto pulmonares embrionários, além de uma notável refratariedade a apoptose induzida pelo mecanismo de infecção viral aguda (Kennedy; Mogensen, 2020), dando *insights* de uma falha em modelos celulares não neurais para estudo da latência viral do vírus Varicela, embora o uso dos numerosos compostos para indução da latência e reativação não estejam esclarecidos quanto aos possíveis efeitos pleiotrópicos (Baird et al., 2019).

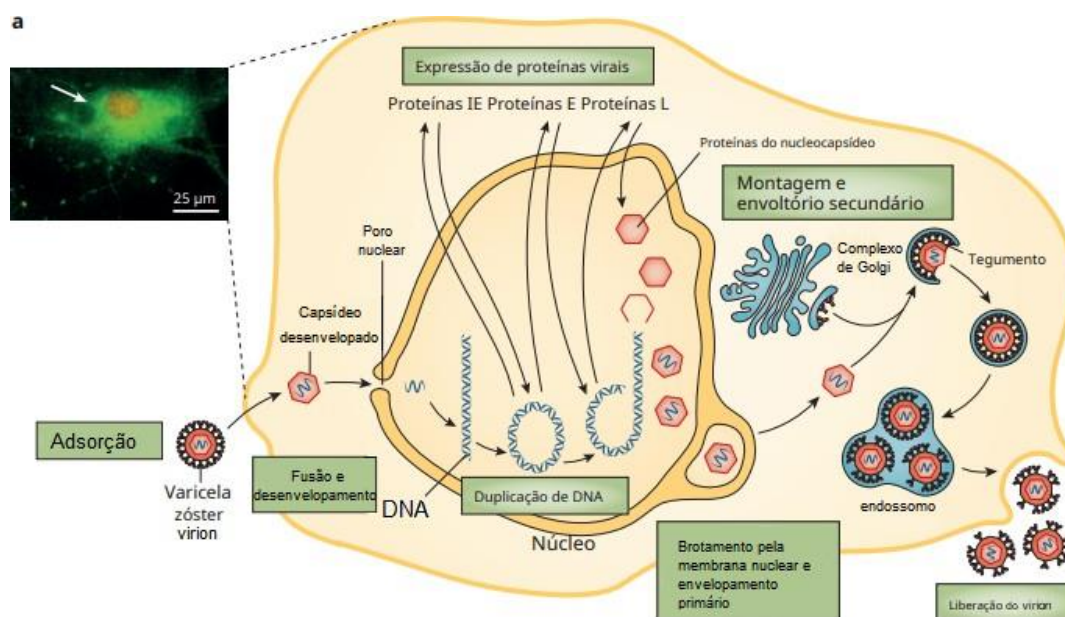
Na infecção primária do herpes vírus humano-3, causando varicela, gotículas respiratórias ou provenientes das eruptivas vesículas, entram em contato com mucosas do trato respiratório superior ou outras mucosas do corpo e iniciam o contato da partícula viral com o hospedeiro, onde infecta células dendríticas e dissemina-se para tecidos linfoides regionais, nos quais infecta as células chave em sua disseminação, as células T, é amplamente conhecido que os linfócitos T desempenham uma função fundamental na propagação do vírus de áreas iniciais da infecção para outras partes do corpo, especialmente a pele, durante o estágio de viremia (Tommasi; Breuer, 2022).

3.2.1 Biossíntese viral

A adsorção e penetração do VZV na célula hospedeira, que ocorre via fusão direta do envelope viral com a membrana celular, receptores da célula hospedeira, descritos até então dentre os principais, proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs) (Rajbhandari et al., 2021), interagem com as glicoproteínas virais gB, gH, gL e gE, liberando capsídeo viral no citoplasma, que em seguida, como característica marcante da família Herpesviridae, é transportado até o poro nuclear, com a fita dupla de DNA sendo liberada no núcleo e tornando-se circular, iniciando a expressão do programa viral e a consequente ativação das classes gênicas (Figura 2).

Dentre a classe de genes precoces imediatos, estão as ORF63 e ORF62, que são caracterizados como ativadores transcricionais, em especial a ORF62 cujos transcritos são capazes de ativar todas as classes cinéticas de genes (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018; Junqueira; Carneiro, 2013), que recentemente foi alvo de metodologias de edição genética estudadas como tratamentos a infecção e latência do VZV, por Wu e colegas (2022), utilizando CRISPR/Cas9 de *Staphylococcus aureus*, fizeram alvos genômicos do VZV, a ORF62, como meio de conter a replicação viral em fase lítica e conter reativações em neurônios com DNA VZV latente. Mesmo sem completa eficácia, o uso da CRISPR/Cas9 além de diminuir a quantidade de vírus em células infectadas que estão em fase lítica ou produtiva. Essa abordagem demonstra ser uma estratégia eficaz na redução da replicação em neurônios com o vírus reativado.

Figura 2 - Ciclo de infecção lítica pelo vírus varicela zoster



Fonte: Adaptada de Gershon et al. (2015). **A)** A infecção lítica pelo vírus varicela zoster (VZV) começa com a adsorção, fusão e remoção do envelope lipídico. O capsídeo do vírus é então transportado para o núcleo da célula, onde o DNA viral se torna circular. No núcleo ocorre a transcrição dos genes virais e os RNAs mensageiros migram para o citoplasma onde são traduzidos. O conjunto completo de proteínas virais, incluindo proteínas precoces imediatas (IE), precoces (E) e tardias (L), entram no núcleo, onde ocorre a replicação viral e montagem dos capsídeos, que brotam da membrana nuclear passando em seguida pela rede trans-Golgi, onde incorporam as proteínas do tegumento e adquirem o envelope contendo as glicoproteínas virais, sendo liberados por lise ou exocitose. Este ciclo completo de replicação viral leva a danos celulares substanciais e, eventualmente, à lise. O ambiente ácido no endossomo danifica as partículas virais e reduz sua infecciosidade. A micrografia mostra infecção por VZV de neurônios entéricos de cobaia mostrando infecção lítica. Neurônios isolados foram cultivados *in vitro* e infectados com VZV livre de células para induzir infecção. As culturas foram fixadas e imunocoradas com anticorpos contra VZV ORF29p (vermelho) e glicoproteína E (verde). Os neurônios foram analisados 48 horas após a infecção pelo vírus associado às células; após a infecção lítica, os neurônios morrem em 48–72h. O neurônio é preenchido com imunoreatividade da glicoproteína E citoplasmática e a imunoreatividade da ORF29p foi quase totalmente translocada para o núcleo (seta).

3.3 LATÊNCIA E REATIVAÇÃO

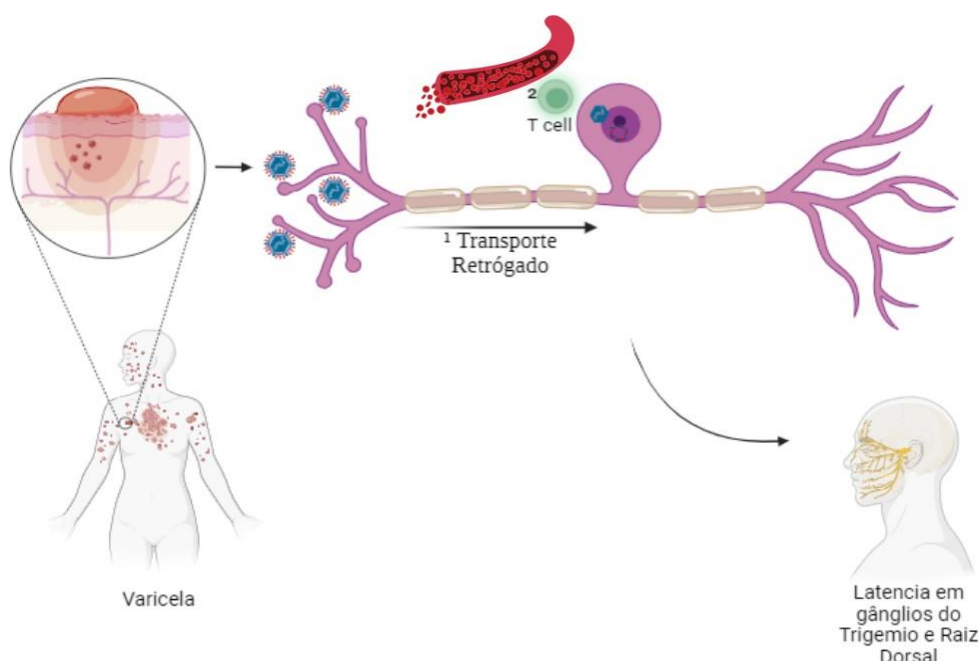
Como característica clássica dos *Herpesviridae*, o VZV estabelece infecção latente ainda durante a infecção primária, vitalícia em neurônios sensoriais ganglionares, até então confirmados, localizados nos gânglios da raiz dorsal e do trigêmeo. A latência, diferente da infecção crônica ativa, não mantém a replicação viral nas células infectadas, por não estar no ciclo replicativo em todo o curso da infecção, mantendo, entretanto, a capacidade de reativar-se. O VZV estabelece latência em neurônios sensoriais de gânglios do trigêmeo e da raiz dorsal (Kennedy; Mogensen; Cohrs, 2021; Kennedy; Mogensen, 2020; Tseng et al., 2019; Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018), entretanto, DNA viral foi detectado em outros nervos sensoriais como gânglios do geniculado, vestibular e espiral, além de gânglios que fazem eferências autônomas como entéricos e simpáticos torácicos, mostrando que possivelmente o DNA viral persiste nesses sítios, mas não é capaz de estabelecer latência epissomal e reativar-se como no Trigemio e na Raiz dorsal (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018).

A formação do processo de latência se dá imediatamente após a infecção da célula hospedeira, mas somente em neurônios, em específico, do SNP (Baird et al., 2019; Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018). Nesse processo, o genoma viral é mantido em uma configuração epissômica com transcritos limitados e a capacidade de reativação e produção de nova progênie (Romanos; Santos; Wigg, 2015). Acredita-se que as fibras neuronais intraepidérmicas encontram o vírus ao nível das lesões cutâneas e são assim infectadas pelo vírus livre de células, sendo a infecção de neurônios por vírus livres de células. Este são responsáveis pelo estabelecimento da latência, enquanto a infecção por vírus associados a células, que corresponde a progressão de sua disseminação de uma forma pela qual novos vírions são diretamente entregues às junções entre as células para infectar as células vizinhas (Tayyar; Ho, 2023), resulta em infecção lítica, como revisado por Braspenning et al (2020).

Além disso, dentre os receptores estudados como chave de entrada do VZV em neurônios, o receptor nectina-1 foi bem descrito por Rajbhandari e colegas (2021) como fator decisivo na entrada na célula neuronal, sustentada pelas evidências de elevação acentuada na expressão de mRNA da nectina-1 no início da infecção, e seu acúmulo nos focos de infecção nos corpos celulares, além do *knockdown* de nectina-1 inibir a infecção de neurônios humanos.

A entrada do VZV em neurônios sensoriais do SNP é explicada por duas rotas propostas não mutuamente exclusivas (Figura 3), nas quais a infecção na pele progride para uma invasão de terminações nervosas cutâneas nos locais das lesões, nas quais os vírions livres de células atingem os neurônios ganglionares por transporte axonal retrógrado (Tommasi; Breuer, 2022), sustentada pela detecção de antígenos virais em células de Schwann e nervos periféricos em lesões causadas pela varicela, modelo já demonstrado em culturas *in vitro* (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018). No outro modelo, a transmissão para neurônios ganglionares se dá pelo transporte via células T durante a primeira viremia de varicela.

Figura 3 - Instauração de latência do vírus varicela zoster.



Fonte: Autoria própria, 2024. Após a infecção primária do VZV, e a chegada do patógeno a pele, duas rotas de chegada ao SNC não mutuamente exclusivas são propostas, na primeira a progressão da transmissão viral célula a célula alcança inervações aferentes de neurônios sensoriais, permitindo a entrada do vírus na célula neuronal e seu transporte retrógrado (1) até a soma, nos gânglios, onde pode estabelecer latência vitalícia. No segundo modelo, durante a viremia, células T infectadas pelo patógeno carregam-no até gânglios sensoriais, permitindo a infecção da soma neuronal(2) e estabelecimento da latência.

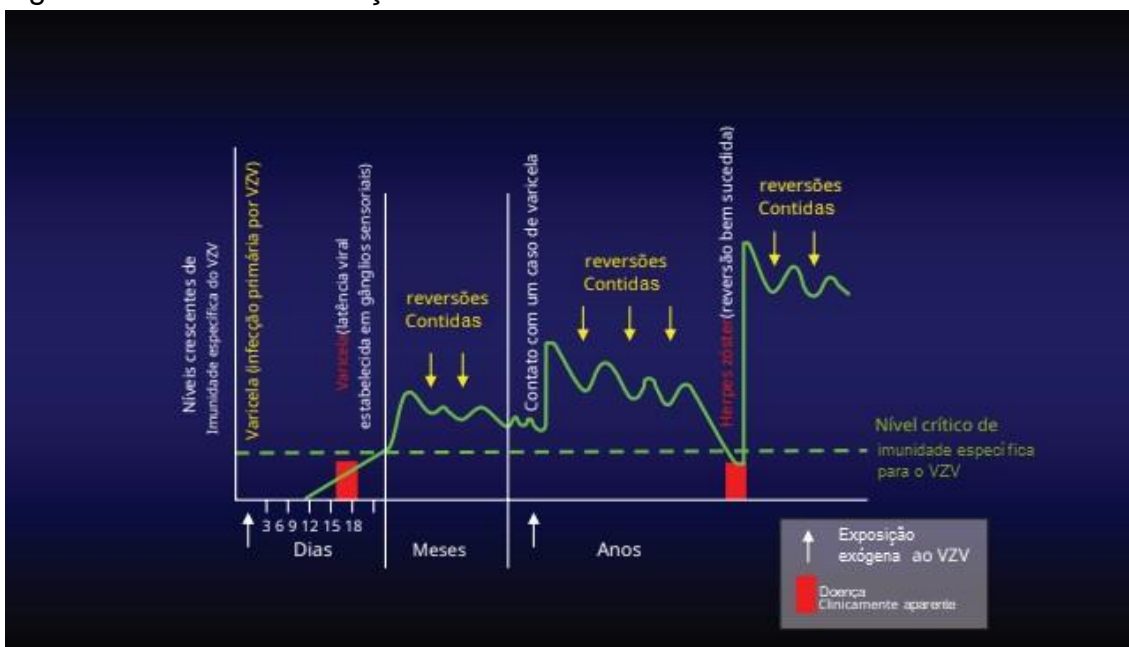
No estudo pioneiro realizado Hope Simpson, em meados de 1965, já havia sido observado que as primeiras características do VZV em sua latência e associou o surgimento da grande maioria dos casos de HZ na velhice com uma possível

depleção da defesa do organismo, em seu estudo “THE NATURE OF HERPES ZOSTER: A LONG-TERM STUDY AND A NEW HYPOTHESIS”. A abertura de questionamentos por Hope Simpson levou a estudos que mostram um perfil de reativação do VZV subclínico, denominado de reversão contida, no qual a depleção da imunidade até determinado limiar, permite a reativação do Zoster, com estímulo a uma reimunização, que retorna a defesa imune celular aos níveis mínimos de manutenção da latência viral do VZV (Figura 4).

O número de pesquisas envolvendo fatores da imunidade ao VZV ainda permanece limitado, visto a exclusividade do VZV em infectar humanos, desse modo, correlações entre erros da imunidade e a suscetibilidade ao VZV surgem como descobertas valiosas na compreensão dos mecanismos de reativação. Nesse contexto, a diminuição da imunidade celular está relacionada à reativação do vírus em infecção persistente latente, de modo que a imunidade humoral não apresenta significância em assegurar a proteção do organismo durante o período de latência viral, contra a reativação (Kennedy; Mogensen, 2020).

O processo de estabelecimento da latência não ocorre em todos os neurônios, entretanto, nos quais ocorre, o processo se dá quase em totalidade por meios epigenéticos, cujos genoma viral é suprimido e estabelecido em configuração epissomática (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018). O capsídeo viral é entregue ao núcleo celular sem proteínas ativadoras transcricionais, do gene IE, de modo que modificações principalmente na configuração de cromatina (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018) como modificações pós traducionais em proteínas da histona (Kennedy; Mogensen; Cohrs, 2021) modificando o material genético viral de eucromatina pra heterocromatina e tornando o DNA viral menos permissivo a transcrição, alterações observadas em priori em modelos de latência de HSV-1, especulando-se que somente as sequências codificadoras da ORF63 e VLT não sofrem esse silenciamento.

Figura 4 - Perfil de reativação subclínico do VZV.



Fonte: Adaptada de Harbecke, Cohen e Oxman (2021).

Estudos de sequenciamento de RNA em neurônios *pós-mortem* e iPSC de gânglios do trigêmeo e da raiz dorsal, sugeriram que a marca registrada da latência do VZV é a sua ORF63 (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018) expressa em TGs infectados, o que tornaria o vírus Varicela uma singularidade comparado aos demais *Alpha herpesvirus*, cuja transcrição de latência resume-se apenas ao transcrito de latência. A ORF63 codifica a proteína IE63, cuja função está relacionada com o controle da expressão gênica de genes precoces e da indução a insensibilidade celular ao interferon tipo I e a apoptose.

Pesquisas recentes evidenciam um papel protetor da ORF63 do VZV contra a apoptose celular (Gerada et al., 2018) que em resumo é uma forma programada e não inflamatória da morte celular, podendo ser induzida por duas vias, intrínseca, quando responde a estímulos internos de lesão ao material genético e dano a organelas celulares, e extrínseca, quando responde à indução de sinalizações celulares ou lesões ao tecido (Junqueira; Carneiro, 2013).

Nesse contexto, Gerada e colaboradores (2018) visualizaram com papel protetor contra apoptose celular pela expressão da ORF63, diminuindo a expressão

de marcadores de danos celulares, em ambas as vias, em linhagens celulares de queratinócitos e neurônios, HacaT e SH-SY5Y, respectivamente, transduzidas por pseudovírus ORF63, mostrando além disso uma realocação da expressão entre núcleo e citoplasma na linhagem de queratinócitos, sugerindo uma interação com proteínas da via apoptótica.

Achados similares foram observados por Kennedy e colaboradores (2020), no quais western blot feitos em culturas celulares altamente puras de neurônios do SNP, evidenciaram uma resistência à apoptose, comparadas à linhagem controle de fibroblastos, por uma menor expressão de marcadores de apoptose e DNA viral. Logo, a ORF63 pode ser tão decisiva para a infecção viral, por promover a sobrevivência da célula ao programa lítico até o alcance da disseminação a neurônios, bem como evitar a morte celular em neurônios cujos quais mantêm latência, fornecendo mais um insight de sua expressão durante a latência.

O VLT por sua vez possui seu *loci* antisense para a ORF61A, característica típica dos herpesvírus, cujo transcrito de latência tem sequência codificadora anti-sense para o *loci* do homólogo ao polipeptídeo 0 do HSV-1, o transcrito de latência VLT é um RNA poliadenilado com pelo menos 5 exons, possuindo uma isoforma majoritariamente expressa em todos os TGs humanos em latência (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018). O transcrito de fusão do VLT com a ORF63 é comumente chamado de VLT63 ou VLT-ORF63, que por definição são produtos de transcrição de ORFs diferentes, que se fundem formando um produto quimérico com propriedades distintas, bem como uma proteína de fusão.

Isoformas do VLT63 foram descritas por Ouwendijk e colaboradores (2020), utilizando dRNA-Seq, no conjunto de transcritos abundantes em culturas celulares de neurônios sensoriais e células epiteliais durante o curso lítico da infecção do VZV, são as isoformas lytVLT63-1 e lytVLT63-2, variáveis de *splicing* alternativo, feito usando maquinário da célula hospedeira. Ambas isoformas diferem por retenção e exclusão do éxon 5, respectivamente. Ainda na mesma pesquisa do referido grupo, a utilização de análise RACE permitiu comparar ambas isoformas de VLT63 nas fases lítica e latente, encontrando que ambos, VLT63-1 e VLT63-2, também lytVLT63-1 e lytVLT63-2 são idênticos exceto pelas extremidades 5' que diferenciam as isoformas latentes e podem conferir novas propriedades ao RNA, embora mantenha previsto a mesma codificação de proteínas.

A expressão coordenada dos transcritos VLT e ORF63 RNA pelo VZV nos gânglios trigeminais humanos, sugere uma interdependência nesses eventos durante a latência. Ainda não está esclarecido se os transcritos VLT e ORF63 RNA são produzidos em uma mesma população de neurônios ou por populações distintas, e como essa distinção pode afetar a capacidade do vírus de se reativar.

Segundo Depledge e colaboradores (2018) pode haver uma possível co-regulação da expressão de ambos, visto a relação entre a quantidade de ambos os transcritos na célula hospedeira. Assim, é especulado que a ORF63, após ser traduzido como IE63, pode ter uma importância crucial no desencadeamento da reativação, uma hipótese apoiada pela correlação entre a abundância de RNA ORF63 em PMIs curtos. Estudos mais recentes em linhagens celulares do tipo HSN (*Human Sensorial Neuron*) corroboram para que tal padrão de expressão coordenada seja melhor explicado pela co-expressão de VLT e dois transcritos de fusão VLT-ORF63, VLT63-1 e VLT63-2, e não pela expressão dos transcritos canônicos de RNA 63-1 independentes de VLT (Ouwendijk et al., 2020).

Nesse modelo, a confluência da expressão de ambos genes VLT e ORF63 culmina em transcritos de fusão e conseqüentemente proteínas além das canônicas para esses genes, sendo associado em achados do estudo feito por Ouwendijk e colegas (2020). Tanto a transcrição do VLT-ORF63 quanto sua tradução em pVLT-ORF63 com a transição da latência para a reativação, de modo que os experimentos feitos usando células HSN, mostram o desempenho da proteína de fusão pVLT-ORF63 (Figura 5) como possível iniciador da transcrição viral durante a reativação (Ouwendijk et al., 2020; Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018).

No que se trata da chegada aos gânglios de neurônios sensoriais, evidências revisadas por Depledge, Sadaoka e Ouwendijk (2018), indicam que as células T nos gânglios possuem a capacidade de regular os eventos de reativação do Herpes vírus simples tipo 1, em modelos murinos, após o reconhecimento do antígeno viral, utilizando mecanismos não citotóxicos. Esses antígenos emergem de um estado dinâmico de repressão durante a fase latente. A desrepressão inicial é desencadeada por estímulos de reativação que modificam os estados epigenéticos da cromatina, resultando em uma expressão transitória de proteínas virais sem uma cascata lítica convencional. Esse estado transitório pode ou não progredir para uma cascata lítica típica com produção de vírions, ou pode retroceder para a dormência,

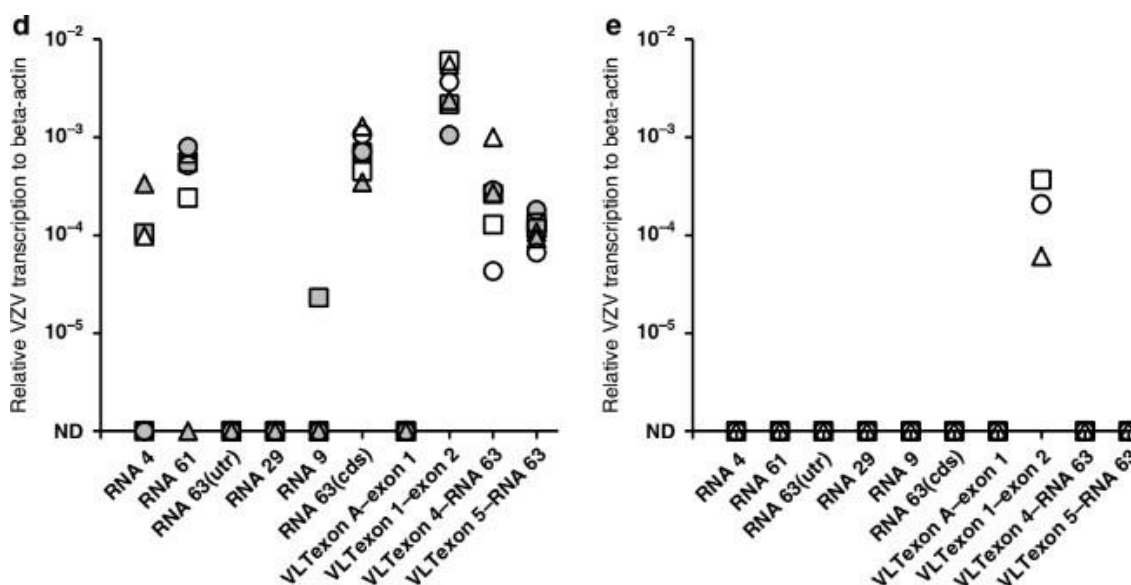
dependendo da expressão funcional e localização celular dos fatores virais que iniciam a cascata lítica (Ouwendijk et al., 2020).

Do mesmo modo, a reativação de VZV também pode ser dividida em 2 fases, mais especificamente uma fase inicial I, caracterizada por desrepressão genômica viral generalizada, e a fase II, cujo curso segue de modo idêntico a cascata intracelular durante a infecção aguda (Ouwendijk et al., 2020). Esse modelo de desrepressão em duas etapas concorda com a proposta de que as células T residentes nos gânglios desempenham um papel crucial na supervisão da expressão gênica nestes locais. As células T residentes são rapidamente ativadas em resposta à expressão renovada de proteínas virais, agindo por meio de mecanismos não citotóxicos que promovem o retorno à latência (Laemmle; Goldstein; Kinchington, 2019).

Havendo sucesso desses mecanismos, ocorre a reativação do programa lítico que se segue, com o vírus sendo transportado pelos microtúbulos do axônio para infectar as células epiteliais com a irradiação da infecção do gânglio sensorial para a pele, geralmente sem presença de viremia (Andrei; Snoeck, 2021). As manifestações clínicas, da Zoster podem ser sentidas pelo paciente em 3 estágios, o pré-eruptivo, com queimação ou dor no dermatomo afetado pelo menos 2 dias antes das erupções cutâneas, bem como sintomas de mal-estar e fotofobia em alguns casos.

Em prosseguimento a reativação viral, há o surgimento de múltiplas vesículas umbilicadas e dolorosas, que ocorrem na fase exsudativa cuja qual pode durar até 5 dias nas pessoas imunocompetentes, enquanto em imunossuprimidos a manifestação torna-se mais grave, com as erupções podendo continuar a surgir por até 2 semanas e serem hemorrágicas (Tayyar; Ho, 2023). A fase exsudativa é caracteristicamente o período mais contagioso da infecção, desenvolvendo em não imunizados a Varicela. Comumente a infecção é contida de modo natural ou pela intervenção do tratamento antiviral com Aciclovir ou derivados (Patil; Goldust; Wollina, 2022). Em alguns casos, a dor persiste por mais de 4 semanas, correspondendo a uma fase cronicada da Zoster (Andrei; Snoeck, 2021), que frequentemente é acompanhada de complicações.

Figura 5 - Expressão gênica do VZV latente em células HSN durante reativação induzida.



Fonte: Adaptada de Ouwendijk et al. (2020). Gráficos mostram padrão de expressão gênica em células HSN após exposição a anisomicina, um potente ativador da reativação viral, imagens d e e mostram comparação do tratamento da cultura de células HSN infectadas latentemente por VZV com anisomicina d e DMSO(controle) e, mostrando a expressão durante a latência é exclusiva de VLT, no modelo HSN estudado, enquanto a expressão do transcrito de fusão VLT-ORF63 e suas isoformas ocorre durante o processo de reativação.

3.4 VACINAS CONTRA HERPES ZOSTER

O vírus *Varicela Zoster* é o único herpesvírus humano com vacina licenciada atualmente, a vacina contra varicela possui vírus atenuado, e apesar de sua eficiência, o vírus atenuado estabelece latência e pode ser reativado para causar a zoster. A vacinação primária contra a varicela poder associar a redução de HZ com a imunidade ao VZV, entretanto, o número de casos de herpes zoster em países onde a varicela já foi quase erradicada, aumentou nas últimas sete décadas (Harbecke; Cohen; Oxman, 2021), evidenciando que a imunização contra o VZV não garante imunidade direta contra a HZ.

Como tentativa de profilaxia a reativação, no ano de 1995 a vacina ZOSTAVAX foi licenciada para uso nos Estados Unidos, possuindo indicação contra a varicela e a herpes zoster. A vacina contém uma cepa atenuada de VZV, a cepa OKA, e possui capacidade de imunização e redução da incidência de HZ em indivíduos com imunidade pré-existente contra o VZV. A ZVL foi amplamente distribuída entre crianças, adultos e idosos nos EUA, possuindo eficácia na redução das chances de reativação e ainda no tratamento da redução de NPH, mas com

decaimento da imunidade adquirida para metade dos valores de proteção em 4 anos (Harbecke; Cohen; Oxman, 2021).

Em 2017, a FDA (*Food and Drug Administration*), agência federal dos EUA dedicada à proteção da saúde pública e à regulação de alimentos, medicamentos e vacinas, aprovou uma nova vacina contra o vírus da herpes zoster (HZ). Essa vacina, chamada RZV (*Recombinant Zoster Vaccine*), utiliza uma proteína recombinante de gE, uma componente chave do vírus, oferecendo vantagens sobre vacinas que usam cepas atenuadas, especialmente em pessoas imunossuprimidas. O RZV demonstrou manter a imunidade contra a herpes zoster por até 9 anos após sua administração em duas doses, proporcionando uma resposta imunológica celular significativa, crucial para prevenir a reativação do vírus (Tabela 1). A inclusão do adjuvante AS01b mostrou uma resposta imune TCD4+ e TCD8+ dez vezes maior em comparação com vacinas anteriores contra a herpes zoster (Heineman; Cunningham; Levin, 2019; Lal et al., 2015).

Tabela 1 - Comparativo entre vacinas contra Herpes Zoster licenciadas nos Estados Unidos.

Tabela 1. Vacinas contra herpes zoster licenciadas nos Estados Unidos		
Característica	ZOSTAVAX (vacina Zoster viva; Merck)	SHINGRIX (vacina recombinante contra Zoster; GlaxoSmithKline)
Tipo de vacina	VZV vivo atenuado (Oka/Merck); ≥19.400 UFP	VZV gE recombinante, com adjuvante
Composição da vacina	Dois componentes: 1. vacina liofilizada 2. diluente estéril	Dois componentes: 1. antígeno gE liofilizado 2. Suspensão adjuvante AS01B
Armazenamento	-50°C a -15°C	+2°C a +8°C
Validade	18 meses a partir da data de fabricação do frasco quando armazenado a -15°C	36 meses a partir da data de fabricação quando armazenado a +2°C a +8°C
Dosagem e administração	1 dose 5Q na região deltóide do braço; 0,65 mL/dose	2 doses IM na região deltóide do braço, 2 a 6 meses de intervalo; 0,5mL/dose
Reatogenicidade	Baixa	Alto
Eficácia global contra incidência de HZ	51,3%	97,2%
Eficácia global contra incidência de NPH	66,5%	91,2%
Persistência de proteção ação contra HZ	Até 8 anos	≥10 anos (estudou até 10 anos)
Aprovação pela FDA	25 de maio de 2005 para adultos com idade ≥ 60 anos; 24 de março de 2011 para adultos de 50 a 59 anos	20 de outubro de 2017 para adultos com idade ≥ 50 anos 23 de julho de 2021 para adultos ≥18 anos que têm ou terão maior risco de HZ devido a imunodeficiência ou imunossupressão causada por doença ou terapia conhecida
Recomendações ACIP	Para uso em adultos imunocompetentes com idade ≥ 60 anos	(1) Para uso em adultos imunocompetentes com idade ≥50 anos; (2) Para utilização em adultos imunocompetentes com idade ≥50 anos que receberam anteriormente ZOSTAVAX; (3) Preferido em relação ao ZOSTAVAX. Deve esperar pelo menos 8 semanas se ZOSTAVAX tiver sido administrado anteriormente.

Abreviaturas: ACIP, Comitê Consultivo em Práticas de Imunização; FDA, Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA; gE, glicoproteína E; HZ, herpes zoster; IM, intramuscular; PFU, unidades formadoras de placas; NPH, neuralgia pós-herpética; Q5, subcutâneo; VZV, vírus varicela-zoster; sim, anos de idade.

Fonte: Adaptada de Harbecke, Cohen e Oxman (2021).

4. CONCLUSÃO

Como síntese, com os avanços nas técnicas de biologia molecular e na pesquisa clínica, os achados sobre a latência do Varicela Zoster Vírus avançaram, mesmo que em pequenas descobertas, nos últimos 5 anos. Em destaque, os achados da expressão dos transcritos de fusão VLT-ORF63 (Ouwendijk et al., 2020) abrem *insights* sobre os achados de VLT e ORF63 em gânglios com VZV latente, como marcadores de sua reativação, pela correlação entre a abundância de RNA da ORF63 em neurônios *pós-mortem* e a reativação viral, sugere um papel crucial da ORF63 nesse processo, sustentada por estudos em linhagens celulares do tipo HSN nos quais a co-expressão de VLT e ORF63 resulta na formação de transcritos de fusão e proteínas associadas, como pVLT-ORF63.

A concepção da ORF63 como marca registrada da latência do VZV perante os demais Alphaerpesvírus, além disso, a expressão coordenada dos transcritos VLT e ORF63 sugere uma interdependência nesses eventos durante a latência viral, porém ainda não está claro se esses transcritos são produzidos na mesma população de neurônios ou em populações distintas. Além disso, no intervalo de tempo analisado existem poucos estudos abordando detalhadamente a hipótese, tornando as evidências encontradas ainda insuficiente para qualquer afirmação. Ademais, outras caracterizações menores já denotam um conhecimento melhor do ciclo viral e em ênfase a entrada no SNC, como a descrição dos receptores de nectina-1 (Rajbhandari et al., 2021) e as rotas de entrada nos gânglios via Células T e por progressão da infecção na derme (Depledge; Sadaoka; Ouwendijk, 2018).

Em ênfase às profilaxias, o surgimento da vacina recombinante é mais um fruto dos avanços em biologia molecular, possibilitando uma cobertura vacinal até em indivíduos imunossuprimidos. Como perspectivas futuras, apesar dos avanços recentes, ainda há várias questões a serem elucidadas sobre o papel específico da ORF63, dos transcritos VLT e os de fusão VLT com ORF63 na infecção pelo VZV e na reativação viral. Futuras pesquisas podem se concentrar em compreender melhor os mecanismos moleculares subjacentes e explorar novas estratégias terapêuticas baseadas nesses achados. Outrossim, com o aumento da expectativa de vida e o alcance da longevidade por mais indivíduos, a prevalência da Zoster entre as pessoas acima de 50 anos tende a aumentar, tornando a Zoster uma doença cada vez mais importante na nova sociedade formada por indivíduos de idade mais avançada, uma realidade já constatada em países desenvolvidos europeus, apesar da alta cobertura vacinal contra a Varicela (Harbecke; Cohen; Oxman, 2021).

REFERÊNCIAS

- ANDREI, Graciela; SNOECK, Robert. Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. **Molecules**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 1132, 20 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26041132>.
- BAIRD, Nicholas L.; ZHU, Shuyong; PEARCE, Catherine M.; VIEJO-BORBOLLA, Abel. Current In Vitro Models to Study Varicella Zoster Virus Latency and Reactivation. **Viruses**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 103, 26 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11020103>.
- BRASPENNING, Shirley E. *et al.* Decoding the Architecture of the Varicella Zoster Virus Transcriptome. **Mbio**, [S.L.], v. 11, n. 5, 27 out. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01568-20>.
- DEPLEGGE, Daniel P.; SADAOKA, Tomohiko; OUWENDIJK, Werner J. D.. Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency. **Viruses**, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 349, 28 jun. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v10070349>.
- GERADA, Chelsea; STEAIN, Megan; MCSHARRY, Brian P.; SLOBEDMAN, Barry; ABENDROTH, Allison. Varicella-Zoster Virus ORF63 Protects Human Neuronal and Keratinocyte Cell Lines from Apoptosis and Changes Its Localization upon Apoptosis Induction. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 92, n. 12, 15 jun. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00338-18>.
- GERSHON, Anne A. *et al.* Varicella zoster virus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 2, 2 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.16>.
- HARBECKE, Ruth; COHEN, Jeffrey I; OXMAN, Michael N. Herpes Zoster Vaccines. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 224, n. 4, p. 429-442, 30 set. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab387>.
- HEINEMAN, Thomas C; CUNNINGHAM, Anthony; LEVIN, Myron. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. **Current Opinion In Immunology**, [S.L.], v. 59, p. 42-48, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.009>.
- HOPE-SIMPSON, R. Edgar. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. **Proceedings of the Royal Society of Medicine** 1965.
- JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Biologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 364 p.
- KENNEDY, Peter Ge *et al.* Varicella-Zoster Virus infected human neurons are resistant to apoptosis. **Journal Of Neurovirology**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 330-337, 3 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-020-00831-6>.

KENNEDY, Peter Ge; MOGENSEN, Trine H. Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV). **Journal Of Neurovirology**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 482-495, 3 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-020-00857-w>.

KENNEDY, Peter Ge *et al.* Varicella-Zoster Virus infected human neurons are resistant to apoptosis. **Journal Of Neurovirology**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 330-337, 3 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-020-00831-6>.

KENNEDY, Peter; MOGENSEN, Trine; COHRS, Randall. Recent Issues in Varicella-Zoster Virus Latency. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 2018, 7 out. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13102018>.

LAEMMLE, Lillian; GOLDSTEIN, Ronald S.; KINCHINGTON, Paul R.. Modeling Varicella Zoster Virus Persistence and Reactivation – Closer to Resolving a Perplexing Persistent State. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 10, 24 jul. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01634>.

LAL, Himal *et al.* Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 372, n. 22, p. 2087-2096, 28 maio 2015. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1501184>.

Ouwendijk, Werner J. D. *et al.* Varicella-zoster virus VLT-ORF63 fusion transcript induces broad viral gene expression during reactivation from neuronal latency. **Nature Communications**, [S.L.], v. 11, n. 1, 10 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20031-4>.

PATIL, Anant; GOLDUST, Mohamad; WOLLINA, Uwe. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 192, 19 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14020192>.

RAJBHANDARI, Labchan *et al.* Nectin-1 Is an Entry Mediator for Varicella-Zoster Virus Infection of Human Neurons. **Journal Of Virology**, [S.L.], v. 95, n. 22, 27 out. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01227-21>.

ROMANOS, Maria Teresa; SANTOS, Norma Suely de Oliveira; WIGG, Marcia. **Virologia Humana**. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2015.

TOMMASI, Cristina; BREUER, Judith. The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 982, 6 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14050982>.

TSENG, Hung Fu *et al.* The Epidemiology of Herpes Zoster in Immunocompetent, Unvaccinated Adults ≥50 Years Old: incidence, complications, hospitalization, mortality, and recurrence. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 222, n. 5, p. 798-806, 12 dez. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz652>.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal Of Advanced Nursing**, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 546-553, 2 nov. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.

WU, Betty W.; YEE, Michael B.; GOLDSTEIN, Ronald S.; KINCHINGTON, Paul R.. Antiviral Targeting of Varicella Zoster Virus Replication and Neuronal Reactivation Using CRISPR/Cas9 Cleavage of the Duplicated Open Reading Frames 62/71. **Viruses**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 378, 12 fev. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14020378>.