



Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Vacina recombinante adjuvada

para a prevenção do Herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos e indivíduos imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos.

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Bruno Monteiro Barros

Daniel Andries Gigliotti

Milene Rangel da Costa

Marisa da Silva Santos

Pedro Gebran Velloso Messias

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Patentes

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes
Munique Gonçalves Guimarães

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES.	28
TABELA 2. EFICÁCIA DA VACINA NA PREVENÇÃO DO EPISÓDIO DE HERPES-ZÓSTER E NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA (NPH) NA POPULAÇÃO TOTAL (PARTICIPANTES QUE RECEBERAM PELO MENOS UMA DOSE DA VACINA).	29
TABELA 3. PERFIL DE SEGURANÇA DA VACINA NO ESTUDO ZOE-70.	30
TABELA 4. EFICÁCIA DA VACINA NO ESTUDO DE EXTENSÃO DOS ENSAIOS ZOE-50 E ZOE-70 AOS 5,1 A 7,1 ANOS APÓS A VACINAÇÃO.	31
TABELA 5. EFICÁCIA DA VACINA NO ESTUDO DE EXTENSÃO DOS ENSAIOS ZOE-50 E ZOE-70 AOS 5,6 A 9,6 ANOS APÓS A VACINAÇÃO.	32
TABELA 6. EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS NOTIFICADOS AOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA.	42
TABELA 7. INTERNAÇÕES POR HERPES-ZÓSTER E COMPLICAÇÕES NO BRASIL ENTRE 2010 E 2025.	51
TABELA 8. PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO.	54
TABELA 9. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.	55
TABELA 10. RESULTADO MÉDIO DA RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA.	56
TABELA 11. NÚMERO DE NOVOS CANDIDATOS À VACINAÇÃO NOS ANOS DOIS A CINCO (INCIDENTES)	58
TABELA 12. NÚMERO DE PACIENTES A SEREM VACINADOS A CADA ANO	58
TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM CINCO ANOS DA VACINA RECOMBINANTE DE HERPES-ZÓSTER.	58

QUADROS

QUADRO 1. FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE HERPES-ZÓSTER.	15
QUADRO 2. EXEMPLOS DE COMPLICAÇÕES DO HERPES-ZÓSTER.	16
QUADRO 3. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.	21
QUADRO 4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.	23
QUADRO 5. ACRÔNIMO PICOT DA PERGUNTA DE PESQUISA.	25
QUADRO 6. ESTRATÉGIAS DE BUSCA.	25
QUADRO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ACORDO COM A FERRAMENTA AMSTAR-2	44
QUADRO 8. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES ≥ 80 ANOS.	46
QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE PARA A POPULAÇÃO DE PACIENTES ADULTOS IMUNOCOMPROMETIDOS.	47
QUADRO 10. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICA DO MODELO DA VACINA CONTRA O HERPES-ZÓSTER.	49

FIGURAS

FIGURA 1. SÉRIE HISTÓRICA DE ATENDIMENTOS DE PESSOAS COM HERPES-ZÓSTER NO SUS ENTRE OS ANOS DE 2008 E 2024.	13
FIGURA 2. SÉRIE HISTÓRICA DOS ATENDIMENTOS AMBULATORIAIS POR HERPES-ZÓSTER, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA E SEXO, ENTRE OS ANOS DE 2008 E 2024.	13
FIGURA 3. SÉRIE HISTÓRICA DE INTERNAÇÕES POR HERPES-ZÓSTER NO SUS NO PERÍODO ENTRE 2008 E 2024.	14
FIGURA 4. FLUXOGRAMA PRISMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	27
FIGURA 5. FOREST PLOT DOS RESULTADOS DA METANÁLISE PARA O DESFECHO EFICÁCIA DA VACINA NA PREVENÇÃO DE HERPES-ZÓSTER.	33
FIGURA 6. FOREST PLOT DOS RESULTADOS DA METANÁLISE PARA DESFECHOS DE SEGURANÇA DA VACINA.	35

FIGURA 7. PERCENTUAL DE PARTICIPANTES QUE RELATARAM EVENTOS ADVERSOS LOCAIS E SISTÊMICOS SOLICITADOS, DURANTE O PERÍODO DE 7 DIAS APÓS A VACINAÇÃO, NA ANÁLISE COMBINADA DOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS ZOE-50 E ZOE-70 E ESTUDOS DE POPULAÇÕES IMUNOCOMPROMETIDAS.	39
FIGURA 8. PERCENTUAL DE PARTICIPANTES QUE EXPERIMENTARAM EVENTOS ADVERSOS GRAVES (A), EVENTOS ADVERSOS FATAIS (B) E POTENCIAIS DOENÇAS IMUNOMEDIADAS (C) NA ANÁLISE COMBINADA DOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS PRINCIPAIS, ZOE-50 E ZOE-70, E ESTUDOS DE POPULAÇÕES IMUNOCOMPROMETIDAS.	41
FIGURA 9. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELA FERRAMENTA ROB 2.	43
FIGURA 10. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE EXTENSÃO DO ZOE-50 E ZOE-70 COM A FERRAMENTA ROBINS-I V2.	44
FIGURA 11. ESQUEMA REPRESENTATIVO DO MODELO DE MARKOV UTILIZADO PARA ANÁLISE DA CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA HERPES-ZÓSTER.....	50
FIGURA 12. DIAGRAMA DE TORNADO DA ANÁLISE DETERMINÍSTICA DO MODELO DA VACINA CONTRA HERPES-ZÓSTER.....	56
FIGURA 13. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA DO MODELO DA VACINA CONTRA HERPES-ZÓSTER.....	57

Sumário

MARCO LEGAL	4
AValiação de Tecnologias em Saúde	5
1 APRESENTAÇÃO	9
2 CONFLITOS DE INTERESSE	9
3 RESUMO EXECUTIVO	10
4 INTRODUÇÃO	12
5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	25
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	48
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	59
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	60
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	63
12 DISCUSSÃO NA DELIBERAÇÃO PRELIMINAR.....	64
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICES	72
APÊNDICE 1	72

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia e segurança da vacina recombinante adjuvada para prevenção do herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos e indivíduos imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos. Serão também apresentadas as análises econômicas sobre a incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Este relatório foi elaborado pelos pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina recombinante adjuvada contra herpes-zóster.

Indicação: Prevenção do herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos e indivíduos imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos

Demandante: Departamento do Programa Nacional de Imunizações, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA)

Introdução: O herpes-zóster é uma condição resultante da reativação do Vírus varicela-zoster, latente nos gânglios nervosos após infecção primária por varicela. Essa reativação geralmente ocorre em idosos ou imunocomprometidos, levando a manifestações cutâneas dolorosas ao longo do trajeto de nervos específicos. No Brasil, há um aumento contínuo nos últimos anos nos registros de atendimentos ambulatoriais de pacientes com herpes-zóster. O número de internações nos últimos anos foi de cerca de 2.500 por ano. O quadro clínico se desenvolve com dor e sintomas inespecíficos em uma etapa exsudativa aguda com a resolução das lesões em duas a três semanas. Em alguns casos, o herpes-zóster pode causar complicações graves, que incluem infecções, lesões neurológicas, oftalmológicas e otológicas. Uma outra condição que afeta pacientes com herpes-zóster é a neuralgia pós-herpética - NPH, uma dor neuropática persistente que perdura após o desaparecimento das lesões e que afeta significativamente a qualidade de vida. O tratamento na fase aguda do herpes-zóster pode ser realizado por meio de antivirais e é indicado para pessoas com maior risco de agravamento. Adicionalmente para a neuralgia são indicados analgésicos mais potentes.

Pergunta: A vacina recombinante adjuvada é eficaz, segura e custo-efetiva para prevenção da herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos e imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos?

Evidências clínicas: Após busca e seleção de evidências, foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados, que avaliaram a eficácia e segurança da vacina recombinante na prevenção do herpes-zóster e que incluíram pacientes com idade ≥ 80 anos. Também foi selecionada uma revisão sistemática com metanálise que avaliou os mesmos desfechos para a população de imunocomprometidos. Para a população ≥ 80 anos, com moderada certeza da evidência, a vacina apresentou eficácia contra a herpes-zóster de 89,7% (IC 95%: 78,6–95,8), e de 78,9% (IC 95% 54,0–91,5) para a NPH. Para a população de imunocomprometidos ≥ 18 anos, com baixa certeza de evidência a vacina também se mostrou eficaz contra a herpes-zóster (81,0%, IC 95%, 56,0 – 91,0) e NPH (89,0% (IC 95% 22,0–100). A vacina recombinante foi considerada segura nas populações testadas, apresentando principalmente reações locais no sítio da injeção, além de mialgia, fadiga e cefaleia. Dados de farmacovigilância pós-comercialização, com 9,3 milhões de doses distribuídas em outros países, mostraram que 95,3% dos eventos relatados foram não graves, consistentes com o perfil de reatogenicidade observado nos estudos.

Avaliação econômica: Para a análise de custo-efetividade da vacina, foi construído um modelo de árvore de decisão acoplado a um Markov. A vacina apresentou um custo incremental de R\$ 796,21 e um ganho incremental de QALY de 0,00405, gerando uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 196.384,84/QALY. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram no resultado foram a idade de entrada no modelo dos pacientes do grupo ≥ 80 anos e o custo da dose da vacina. Já na análise de sensibilidade probabilística nenhuma das 1.000 simulações ficou abaixo do limiar de R\$ 40.000/QALY.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário considerou o número máximo de doses ofertado, de três milhões, correspondente a vacinação de 1,5 milhão de pacientes por ano. Considerando um *market share* de 100% da população de idosos e imunocomprometidos, o impacto incremental calculado foi de R\$ 5,2 bilhões em cinco anos, sendo R\$ 1,2 bilhão gastos em cada ano dos quatro primeiros anos, e R\$ 380 milhões no último ano.

Experiências internacionais: A vacina é recomendada no Reino Unido para indivíduos imunocompetentes ≥ 60 anos e indivíduos imunocomprometidos ≥ 50 anos. No Canadá, é recomendada para indivíduos ≥ 50 anos, idade também recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e Agência Europeia de Medicamentos. Na Austrália e Nova Zelândia, a vacina está disponível para indivíduos ≥ 65 anos, aborígenes e habitantes das Ilhas do Estreito de Torres ≥ 50 anos, e indivíduos ≥ 18 anos considerados em risco aumentado de herpes-zóster.

Considerações finais: O herpes-zóster representa uma carga relevante para o Sistema Único de Saúde, afetando especialmente idosos e imunocomprometidos, com impacto principalmente em qualidade de vida e hospitalizações. Embora a vacina recombinante adjuvada tenha demonstrado alta eficácia na prevenção da manifestação do herpes-zóster e do NPH, não foi custo-efetiva com o preço proposto e apresentou impacto orçamentário acima de 5 bilhões em cinco anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas vacinas potenciais contra herpes zoster.

Perspectiva do Paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 49 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 28/05/2025 a 06/06/2025, e 240 pessoas se inscreveram. Durante seu relato, a representante, diagnosticada com mieloma múltiplo há 10 anos, foi submetida a dois transplantes de medula. Ao interromper o medicamento Aciclovir, indicado para tratamento de infecções na pele, a representante apresentou um quadro de herpes-zóster, com quantidade elevada de lesões na pele. A NPH era intensa e persistiu por anos, mesmo com o uso contínuo de medicamentos. Cerca de dois anos e meio após o início dos sintomas, a representante informou ter sido vacinada contra o herpes-zóster, apresentando melhora das dores associadas às lesões.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Durante as discussões foi frisado que não se nega a evidência da efetividade da vacina, mesmo que se trate de evidência indireta. No entanto, o fator mais impactante é o alto custo da vacina, o que torna o impacto orçamentário impeditivo e insustentável para uma política de saúde abrangente. Ressaltou-se a necessidade de que a empresa conseguisse oferecer a vacina por custos sustentáveis tanto para o SUS quanto para sua produção.

Recomendação preliminar: Aos 15 dias do mês de agosto de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 24ª Reunião Extraordinária da Conitec deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar desfavorável para a incorporação da vacina para herpes zóster para a prevenção do herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos e indivíduos imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos. Para essa recomendação preliminar reconheceu-se a importância da vacina do herpes zóster, mas considerações adicionais sobre a oferta de preço devem ser negociadas para que se chegue a um valor de impacto orçamentário sustentável.

4 INTRODUÇÃO

O Vírus varicela-zóster (VVZ), também conhecido como herpesvírus humano tipo 3, é um vírus neurotrópico pertencente ao gênero *Alphaherpesviridae*. Ele é responsável pela infecção primária que causa a varicela (catapora), podendo permanecer latente nos gânglios nervosos, e pode ser reativado ao longo da vida, resultando no herpes-zóster (1).

Na infecção primária, o VVZ afeta inicialmente células mucoepiteliais, onde se multiplica, e posteriormente é transmitido aos neurônios (2). As partículas virais penetram as terminações nervosas dos nervos sensitivos do sistema nervoso periférico e percorrem os axônios em direção retrógrada até os corpos celulares (2). Nesse local, o genoma viral é depositado no núcleo dos neurônios, onde permanece protegido da ação dos anticorpos formados durante a infecção inicial (3). Uma vez no núcleo, o vírus permanece latente nos gânglios da raiz dorsal, gânglios de nervos cranianos, gânglios autonômicos do sistema nervoso entérico e astrócitos (4).

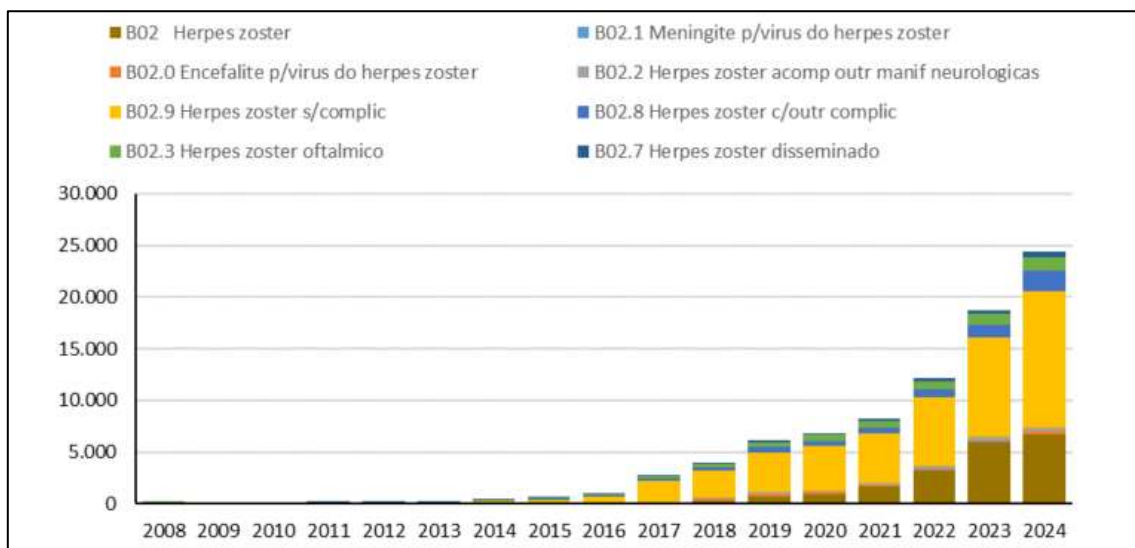
A reativação do VVZ ocorre mais frequentemente em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com câncer, HIV/AIDS, submetidos a transplantes ou em uso de quimioterapia e/ou imunossupressores (5–10). No entanto, também pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes, em especial aqueles com idade acima dos 55 devido à imunossenescência (declínio progressivo da resposta imune mediada por células T) (6,7,11). Jovens imunocompetentes também podem manifestar a doença quando expostos a fatores estressores que afetem o sistema imune (6,7,11).

4.1 Epidemiologia

O herpes-zóster tem ocorrência global e sua incidência é variável de acordo com a faixa etária. Entre adultos jovens, estima-se que ocorram entre 1,2 e 3,4 casos por 1.000 pessoas ao ano. Já entre idosos (idade maior ou igual a 65 anos), a incidência anual varia entre 3,9 e 11,8 casos por 1.000 pessoas, havendo predominância no sexo feminino (12).

No Brasil, de acordo com dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) (13), foram realizados 85.888 atendimentos ambulatoriais em pacientes com herpes-zóster no período de 2008 a 2024, com um aumento contínuo no número de casos no período (Figura 1). Do total de atendimentos, 20% (17.736) foram de pacientes que apresentaram algum tipo de complicação associada ao vírus (Figura 1).

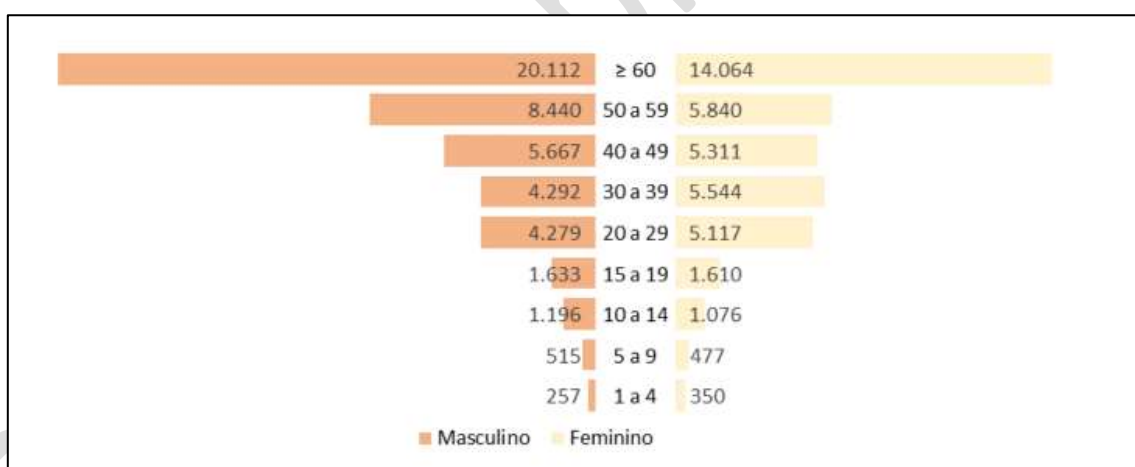
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) (OFÍCIO Nº 26/2025/CGICI/DPNI/SVSA/MS)

Figura 1. Série histórica de atendimentos de pessoas com herpes-zóster no SUS entre os anos de 2008 e 2024.

Como seria esperado, o número de atendimentos ambulatoriais devido ao herpes-zóster aumenta à medida que a idade avança, sendo a grande maioria dos casos registrados em pessoas com idade maior ou igual a 60 anos comparativamente às demais faixas etárias (Figura 2) (13).

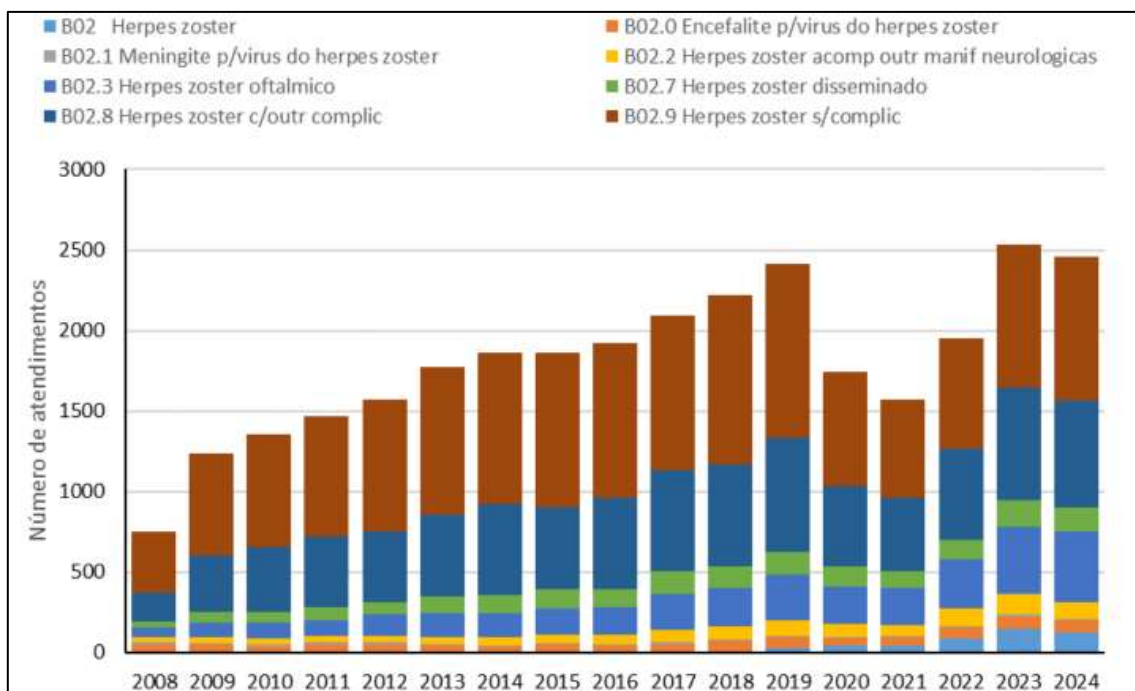


Fonte: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) (OFÍCIO Nº 26/2025/CGICI/DPNI/SVSA/MS)

Figura 2. Série histórica de atendimentos ambulatoriais por herpes-zóster, segundo faixa etária e sexo, entre os anos de 2008 e 2024.

Entre 2008 e 2024 foram registradas no SIH/SUS, 30.801 internações por herpes-zóster (14). Destas, 11% (3.481) se deveram ao herpes-zóster oftálmico, 6% (1.860) ao herpes-zóster disseminado, 4% (1.139) ao herpes-zóster acompanhado de outras manifestações neurológicas e 29% (8.807) por outras complicações não especificadas. A Figura 4 apresenta a série histórica de internações por herpes-zóster no SUS entre os anos de 2008 e 2024 e a distribuição percentual das internações de acordo com o diagnóstico dado pelo CID-10.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) (OFÍCIO Nº 26/2025/CGICI/DPNI/SVSA/MS)

Figura 3. Série histórica de internações por herpes-zóster no SUS no período entre 2008 e 2024.

De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do SUS (SIM/SUS), entre os anos de 2007 e 2023 ocorreram 1.567 mortes por herpes-zóster no Brasil, o que representou uma taxa de mortalidade pela doença de 0,05 óbitos por 100 mil habitantes no período (15). Do total de óbitos registrados, 90% foram de pessoas com idade maior ou igual a 50 anos, sendo 53,4% em idosos mais de 80 anos de idade. Além disso, foi observado um aumento contínuo no número de mortes pela doença no mesmo período.

4.2 Fatores de risco para o desenvolvimento do herpes-zóster

Indivíduos com histórico de varicela primária apresentam um risco igual a 30% de desenvolver herpes-zóster ao longo da vida (16). Os fatores de risco associados à doença incluem, além da idade avançada, estados de imunossupressão, doenças crônicas e traumas físicos (Quadro 1) (17–19).

Quadro 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de herpes-zóster.

Fatores de risco para o desenvolvimento de herpes-zóster
Idade avançada
Imunossupressão
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
Neoplasias
Transplante
Doenças crônicas
Doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais)
Doenças respiratórias crônicas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Doença renal crônica
Diabetes
Estresse psicológico
Traumas físicos

Fonte: Marra et al. (2020), Srivastava et al. (2020) e Zhang et al. (2013) (17–19).

4.3 Aspectos clínicos

A manifestação clínica do herpes-zóster segue uma evolução característica. Os primeiros sintomas se iniciam até dois dias antes do surgimento das erupções cutâneas, e incluem dor, queimação, mal-estar, febre baixa, prurido e sensibilidade localizada na área afetada (3). Em alguns casos, podem surgir sintomas neurossensoriais como parestesias, disestesias e alodínia (sensação de dor provocada por um estímulo que normalmente não causaria dor).

Após esse período inicial, surgem as erupções cutâneas, que começam com máculas e pápulas, progredindo para vesículas, pústulas e crostas em momentos diferentes ou simultaneamente. Esse processo, em geral, ocorre ao longo de sete a dez dias, com a resolução das lesões em duas a três semanas (3).

A distribuição das lesões segue o trajeto de um dermatomo (áreas específicas da pele inervadas por um único nervo espinhal), o que é característico do herpes-zóster. Comumente, os dermatomos torácico, trigeminal, lombar e cervical são os mais afetados, embora lesões em outros dermatomos também possam ocorrer, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (20). Nestes indivíduos, a doença pode se manifestar com erupção cutânea disseminada, viremia e novas lesões que podem surgir até duas semanas após a infecção inicial (20).

Em casos mais raros, pode ocorrer a forma da doença chamada *zoster sine herpete*, na qual o paciente apresenta apenas a dor característica do herpes-zóster, sem o desenvolvimento das lesões cutâneas. Nestes casos é possível que os pacientes sejam diagnosticados incorretamente ou fora de tempo hábil para tratamento com antivirais, levando a ativação contínua do vírus e potencial agravamento do quadro, como encefalites, cerebrovasculopatia e acidente vascular cerebral.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A dor é um sintoma marcante da doença e pode variar em intensidade e qualidade, sendo descrita como ardente, lancinante ou em forma de dor radicular (6). A dor pode persistir além do período da erupção cutânea, evoluindo para uma dor crônica em casos de neuralgia pós-herpética (NPH) (21).

Complicações do herpes-zóster

Apesar de ser uma doença autolimitada e evoluir para cura na maioria dos casos, o herpes-zóster pode causar complicações graves, que incluem alterações dermatológicas, neurológicas, oftalmológicas e otológicas (Quadro 2).

Quadro 2. Exemplos de complicações do herpes-zóster.

Complicação	Manifestação
Meningite asséptica	Cefaleia, sinais meníngeos
Superinfecção bacteriana	Celulite por <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>
Paralisia de Bell	Paralisia facial unilateral
Herpes-zóster oftálmico	Ceratite, episclerite, irite, conjuntivite, uveíte, necrose retiniana aguda, neurite óptica, glaucoma agudo
Perda auditiva	Surdez
Neuropatia motora	Fraqueza, paralisia diafragmática, bexiga neurogênica
Neuralgia pós-herpética (NPH)	Dor persistente após resolução das lesões
Síndrome de <i>Ramsay Hunt</i>	Dor de ouvido e vesículas no canal auditivo, surdez, dormência da língua anterior, paralisia facial
Mielite transversa	Paraparesia, perda sensorial, comprometimento de esfíncteres
Vasculopatia (encefalite)	Vasculite de artérias cerebrais, confusão, convulsões, AITs, AVC

*AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; VVZ: vírus varicela-zóster.

Fonte: Cohen (2013) (22).

Entre as complicações mais preocupantes estão as neurológicas – como ataques isquêmicos transitórios, paralisia facial e síndrome de *Ramsay Hunt*. Esta síndrome, também conhecida como herpes-zóster *oticus*, é uma complicação tardia da infecção pelo VVZ que resulta em inflamação do gânglio geniculado do nervo craniano VII em que pode ocorrer uma tríade de paralisia facial ipsilateral, otalgia e vesículas próximas ao ouvido e ao canal auditivo (23).

A NPH, por sua vez, é uma das principais causas de dor crônica associada à doença, e pode impactar significativamente a vida pessoal e social dos pacientes, a capacidade de trabalhar e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

praticar atividades físicas, com consequências marcantes para sua qualidade de vida (6,8,24). Outros efeitos relatados incluem fadiga crônica, distúrbios do sono, dificuldades de concentração, depressão, ansiedade, anorexia, perda de peso e isolamento social (25). Além disso, a NPH está associada a um aumento nos custos dos cuidados com a saúde (9,26).

A dor na NPH ocorre em três fases distintas. A fase aguda corresponde à dor que se instala dentro dos primeiros 30 dias após o início das erupções cutâneas. A fase subaguda refere-se à dor que persiste além desse período de 30 dias, por até 120 dias (6,9,24). Já a fase crônica, considerada a NPH propriamente dita, é definida pela dor que permanece por mais 120 dias após o aparecimento do exantema (27).

A NPH afeta entre 10 e 20% dos pacientes acometidos por herpes-zóster (28–30), sendo sua incidência significativamente maior em indivíduos com mais de 60 anos (30) e, diante do envelhecimento populacional, espera-se um aumento proporcional na ocorrência de casos de herpes-zóster e, consequentemente, de NPH (28,30). Ainda que diversos tratamentos analgésicos e técnicas intervencionistas estejam disponíveis, muitos pacientes com NPH são refratários à terapêutica, o que representa um desafio clínico importante.

4.4 Transmissão e prevenção do herpes-zóster

O VVZ é o único entre os herpesvírus que pode ser transmitido por via aérea, o que contribui para uma maior frequência de infecção primária durante o inverno e a primavera. A transmissão também pode ocorrer por meio do contato direto com lesões cutâneas de varicela ou de herpes-zóster. Diferentemente da varicela, o herpes-zóster não apresenta padrão sazonal nem ocorre em surtos epidêmicos, uma vez que resulta da reativação do vírus latente. Dessa forma, a incidência de herpes-zóster tende a ser mais estável ao longo do tempo quando comparada à da varicela (31). No entanto, a ocorrência de surtos hospitalares de infecção pelo VVZ é possível e merece especial atenção devido ao maior risco de agravamento e mortalidade em certos grupos de pacientes (32,33).

Apesar de pacientes com herpes-zóster poderem transmitir o VVZ a indivíduos não vacinados e que não tiveram infecção primária, levando ao desenvolvimento da varicela nos infectados, a capacidade de transmissão nesses casos é inferior à observada em indivíduos durante a primo-infecção. Diferentemente da varicela, não há risco de transmissão intrauterina quando uma gestante desenvolve herpes-zóster (34).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

As estratégias para prevenção do herpes-zóster incluem orientações para evitar a transmissão do vírus e a utilização da vacina. Em pessoas imunocompetentes com herpes-zóster restrito a um dermatomo, são recomendadas precauções de contato, sendo ideal manter as lesões cobertas, quando possível. Em casos de lesões disseminadas ou em pacientes imunocomprometidos, são necessárias precauções de contato e aerossóis até que todas as lesões estejam em fase de crostas (34).

A imunização passiva com Imunoglobulina humana anti-varicela-zóster (IGHAV) imunoglobulina específica, é possível devendo ser administrada dentro de 96 horas após a exposição ao VVZ. A indicação da imunização passiva depende de três critérios: suscetibilidade, contato significativo e condição especial de risco. Seja em contato domiciliar ou hospitalar, indivíduos imunocomprometidos suscetíveis, gestantes suscetíveis expostas à varicela pela primeira vez, bem como recém-nascidos podem ter indicação ao uso da imunoglobulina dependendo dos três critérios citados anteriormente. A proteção conferida por essa medida, em geral, tem duração aproximada de três semanas (34).

4.5 Diagnóstico e tratamento

Diagnóstico

O diagnóstico do herpes-zóster e da NPH é predominantemente clínico e deve considerar as características da dor e o nervo comprometido. O diagnóstico diferencial deve considerar condições como doenças cardíacas, paralisia de Bell, neuralgia do trigêmeo, entre outras (8,35). Em casos atípicos, é possível utilizar imunofluorescência direta ou PCR para detectar o DNA do VVZ em amostras das lesões. O PCR apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 100%, superior à imunofluorescência (82% e 76%, respectivamente) (36).

A principal condição confundida com zóster é a infecção por herpes-simples, que pode ter distribuição dermatomérica. Nessas situações, testes específicos para VVZ e herpes-simples são recomendados (36).

Tratamento

De modo geral, os objetivos do tratamento do herpes-zóster são reduzir a progressão das lesões cutâneas, diminuir a intensidade da dor aguda e a incidência de NPH. De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde para pessoas sem risco de agravamento da herpes-zóster,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

o tratamento deve ser sintomático (37). Podem-se administrar antitérmicos, analgésicos salicilatos, além anti-histamínicos sistêmicos para atenuar o prurido. Além disso, deve-se fazer a recomendação da higiene da pele com água e sabonete, com o adequado corte das unhas. Havendo infecção secundária, recomenda-se o uso de antibióticos, em especial para combater estreptococos do grupo A e estafilococos.

O tratamento específico da varicela pode ser realizado por meio da administração do antiviral aciclovir, que é indicado para pessoas com risco de agravamento. Quando administrado por via endovenosa, nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas, tem demonstrado redução de morbidade em pacientes com comprometimento imunológico. No entanto, o uso de aciclovir oral para o tratamento de pessoas sem condições de risco de agravamento não está indicado até o momento, exceto para aquelas com idade inferior a 12 anos, portadoras de doença dermatológica crônica, pessoas com pneumopatias crônicas ou aquelas que estejam recebendo tratamento com AAS por longo tempo, pessoas que recebem medicamentos à base de corticoides por aerossol ou via oral ou via endovenosa (37).

As indicações para o uso do aciclovir na infecção da herpes-zóster de acordo com o Ministério da Saúde são (38):

- Crianças sem comprometimento imunológico: 20mg/kg/dose, via oral, 5 vezes ao dia, dose máxima de 800mg/dia, durante 5 dias;
- Crianças com comprometimento imunológico ou casos graves: deve-se fazer uso de aciclovir endovenoso na dosagem de 10mg/kg, a cada 8 horas, infundido durante uma hora, durante 7 a 14 dias;
- Adultos sem comprometimento imunológico: 800mg, via oral, 5 vezes ao dia, durante 7 dias. A maior efetividade ocorre quando iniciado nas primeiras 24 horas da doença, ficando a indicação a critério médico;
- Adultos com comprometimento imunológico: 10 a 15mg de aciclovir endovenoso, 3 vezes ao dia por no mínimo 7 dias.

Embora não haja evidência de teratogenicidade, não se recomenda o uso de aciclovir por gestantes. Entretanto, em casos em que a gestante desenvolve complicações como pneumonite, deve-se considerar o uso endovenoso.

A terapia antiviral específica, iniciada em até 72 horas após o surgimento do *rash* cutâneo, reduz a ocorrência da NPH. O uso de corticosteroides, na fase aguda da doença, não altera a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

incidência e a gravidade do NPH, porém reduz a neurite aguda, devendo ser adotado em pacientes sem imunocomprometimento (39).

Uma vez instalada a NPH, o arsenal terapêutico é muito grande, porém não há uma droga totalmente eficaz para seu controle. Algumas opções incluem creme de capsaicina, de 0,025% a 0,075%; lidocaína gel a 5%; amitriptilina, em doses de 25 a 75mg, por via oral; carbamazepina, em doses de 100 a 400mg por via oral; benzodiazepínicos, rizotomia, termocoagulação e simpatectomia (39).

O tratamento sintomático pode ser feito em regime ambulatorial, enquanto pessoas acometidas por varicela grave ou herpes-zóster disseminado devem ser hospitalizadas imediatamente, em regime de isolamento de contato e respiratório (39).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A vacina recombinante adjuvada (RZV) Shingrix® é a mais recente vacina anti-herpes-zóster aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil. Shingrix® é composta pelo antígeno gE liofilizado em combinação com o adjuvante líquido AS01B. O antígeno gE é uma proteína recombinante purificada, produzida em células de ovário de hamster chinês, fornecida em forma liofilizada em frascos de dose única (50 µg/dose). O Quadro 3 apresenta a ficha técnica da tecnologia.

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Vacina Herpes-zóster recombinante adjuvada
Nome comercial	Shingrix®
Apresentação	1 frasco-ampola de pó liofilizado para suspensão injetável (antígeno gE) + 1 frasco-ampola de suspensão injetável (adjuvante AS01B)
Detentor do registro	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - registro 1010703520019
Fabricante	GLAXOSMITHKLINE VACCINES S.R.L. – Itália; GlaxoSmithKline Biologicals – França; GlaxoSmithKline S.A. - Bélgica
Indicação aprovada na Anvisa	Shingrix® é indicada para a prevenção de Herpes-zóster (HERPES-ZÓSTER) em adultos com 50 anos ou mais e adultos com 18 anos de idade ou mais com risco aumentado de HERPES-ZÓSTER
Indicação proposta	Prevenção do Herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos ou pacientes imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos.
Posologia e Forma de Administração	Aplicar duas doses de 0,5 ml cada: uma dose inicial e uma segunda dose 2 meses depois. Para indivíduos imunodeficientes, imunossuprimidos ou com probabilidade de se tornarem imunossuprimidos devido à doença conhecida ou terapia e que se beneficiariam de um esquema de vacinação mais curto, a segunda dose pode ser administrada 2 meses após a dose inicial. Shingrix® deve apenas ser usada para injeção intramuscular, de preferência no músculo deltoide.
Patente*	Depositante(es): GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (BE) Número dos depósitos no INPI: PI0607840, PI0619795, PI0810015 Prazo de validade respectivos: 01/03/2026, 12/12/2026, 16/04/2028.

* Detalhes sobre patentes vigentes encontram-se no Apêndice 1.

Fonte: Bula Anvisa e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>.

Contraindicações:

Shingrix® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou excipientes presentes na vacina

Advertências e Precauções:

- A vacinação deve ser adiada nos casos de enfermidade febril aguda e severa.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- A administração da vacina deve ser feita exclusivamente pela via intramuscular, com especial cautela com indivíduos com distúrbios de coagulação, pois pode haver sangramento após o procedimento.
- A síncope é uma complicação possível decorrente da administração da vacina, podendo ser acompanhada por vários sinais neurológicos, como perturbação visual transitória, parestesia e movimentos tônico-clônicos durante a recuperação. É importante haver procedimentos para evitar lesões ocasionadas por desmaios.
- Não há dados para basear uma conduta de substituição da segunda dose de Shingrix® por outra vacina de Herpes-zóster.
- Existem dados limitados para suportar o uso de Shingrix® em indivíduos com histórico prévio de Herpes-zóster.
- Foi observado um risco aumentado de Síndrome de Guillain-Barré em um estudo observacional pós-comercialização.

Gravidez e lactação

- Estudos em animais não indicam que a vacina tenha efeitos na fertilidade masculina ou feminina.
- Não há dados do uso em mulheres grávidas. Estudos em animais não revelam que o uso do medicamento esteja associado a eventos adversos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (categoria B de risco). Apesar disso, não se recomenda o uso de Shingrix® durante a gravidez, como medida de precaução.
- O efeito do Shingrix® nos lactentes não foi estudado após a administração do medicamento em suas mães. Não se sabe se o medicamento é excretado no leite humano.

Interações medicamentosas

A vacina Shingrix® pode ser administrada conjuntamente com as seguintes vacinas:

- vacina de influenza sazonal inativada sem adjuvantes
- vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV23)
- vacina pneumocócica conjugada a 13 valente (PCV13)
- vacina com antígeno reduzido para difteria-tétano-coqueluche acelular (dTpa)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- vacina covid-19 composta de RNA mensageiro (mRNA)

Caso Shingrix® seja administrada concomitantemente com outras vacinas, as vacinas devem sempre ser administradas em diferentes locais de injeção. Foi observado um aumento na proporção de eventos adversos quando a vacina PPV23 foi coadministrada com a Shingrix®, em comparação com a administração de Shingrix® isolada.

O uso concomitante de Shingrix® com outras vacinas não é recomendado devido à falta de dados.

Reações adversas

- *Reações adversas muito comuns (≥10%):* sintomas gastrointestinais (incluindo náuseas, vômito, diarreia ou dor abdominal), mialgia, reações no local de injeção, fadiga, calafrios, febre, cefaleia.
- *Reações adversas comuns (≥1%, <10%):* prurido no local de injeção, mal-estar.
- *Reações adversas incomuns (≥0,1%, <1%):* linfadenopatia, artralgia.
- *Reações adversas raras (≥0,01%, <0,1%):* reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária e angioedema.

5.1 Preços

Os preços unitários registrados na Lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em 14/04/2025 são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia.

Apresentação	PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS X 1 DOSE + SUS INJ FA VD TRANS X 0,5 ML
Preço máximo de venda ao governo (PMVG) 0% (isento de ICMS) *	R\$ 444.60
Preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18%*	R\$ 542.19

Em uma resposta ao Ofício nº 56/2025/CGATS/DGITS/SECTICS/MS - NUP 25000.086909/2025-34, que solicitava uma proposta de preço para a vacina contra herpes-zóster (Shingrix), a empresa apresentou o preço unitário por dose de R\$ 403,30 (quatrocentos e três reais e trinta centavos). Ressaltaram que isso seria o equivalente, em euros, a € 66,66 (taxa de câmbio de 30 de setembro de 2024 de R\$ 6,0504 para € 1,00).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi realizada revisão da literatura com o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança da vacina RZV para prevenção do herpes-zóster em idosos com idade maior ou igual a 80 anos e indivíduos imunocomprometidos com idade maior ou igual a 18 anos. A seguinte pergunta de pesquisa foi formulada:

Pergunta: A vacina recombinante adjuvada é eficaz e segura para prevenção do herpes-zóster em idosos com idade maior ou igual a 80 anos e pessoas imunocomprometidas com idade maior ou igual a 18 anos?

A revisão baseou-se no acrônimo PICOT apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.

População	Idosos com idade maior ou igual a 80 anos e pessoas imunocomprometidas com idade maior ou igual a 18 anos
Intervenção	Vacina recombinante adjuvada
Comparador	Não vacinar
Desfechos	Eficácia Segurança
Tipo de estudo	Ensaaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise.

As buscas foram realizadas em 16 de março de 2025 utilizando as estratégias apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6. Estratégias de busca.

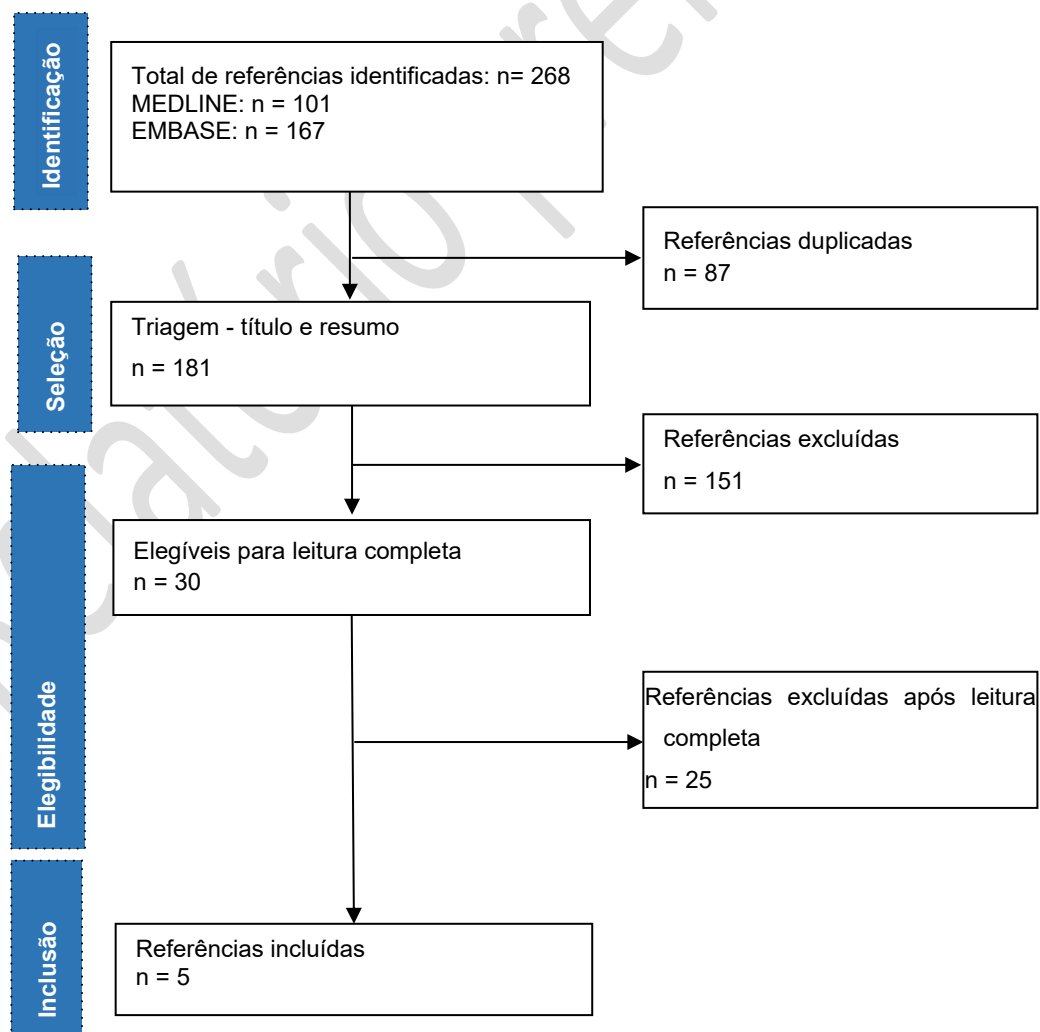
Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	(Herpes-Zóster[Mesh] OR Zóster[tiab] OR VZ[tiab] OR "Herpesvirus 3"[tiab] OR HHV3[tiab] OR Shingles[tiab] OR Neuralgia, Postherpetic[Mesh] OR "Herpes-Virus 3"[tiab] OR Postherpetic[tiab] OR "Post-Herpetic"[tiab] OR Culebrilla[tiab]) AND ("Vaccine"[tiab])	101
Embase	#1 'Herpes-zóster':ab,ti OR 'varicella zóster virus':ab,ti OR shingles:ab,ti OR zóster:ab,ti OR hhv3:ab,ti OR 'hhv-3':ab,ti #2 'vaccination':ab,ti OR 'immunization':ab,ti OR 'vaccine':ab,ti OR vaccin*:ab,ti OR immuni*:ab,ti OR inocul*:ab,ti #3 #1 AND #2 #4 #3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	167
Total		268

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan por dois investigadores independentes em duas etapas. Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final. As divergências entre os investigadores foram resolvidas por consenso.

Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 268 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 30 estudos para leitura de texto completo. Após leitura do texto completo foram selecionadas cinco publicações. Destas, quatro incluíram a população idosa com idade ≥ 80 anos e uma referiu-se à população de imunocomprometidos. O fluxograma PRISMA da seleção é apresentado na Figura 4.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 4. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

A descrição dos estudos selecionados será apresentada a seguir.

6.1 Ensaios clínicos para a população com idade maior ou igual a 80 anos

Para a população com idade ≥ 80 anos, foram identificados dois ensaios clínicos randomizados, ZOE-50 e ZOE-70 (40,41). Ambos avaliaram a eficácia e segurança da vacina recombinante adjuvada (RZV) na prevenção do herpes-zóster. O ZOE-50 incluiu participantes com idade ≥ 50 anos e o ZOE-70 indivíduos com idade ≥ 70 anos.

Os resultados destes ensaios foram relatados nas publicações de Lal *et al.* 2015 (ZOE-50) (40,41) e Cunningham *et al.* 2016 (ZOE-70) (41). No entanto, os resultados de eficácia relativos ao subgrupo com idade ≥ 80 anos, dos dois ensaios, foram analisados de forma agregada na publicação do ZOE-70 (41). Diante disso, ambos os estudos serão descritos de forma conjunta a seguir.

As outras duas publicações selecionadas para a população com idade ≥ 80 anos referem-se às análises interinas de um estudo de extensão dos ensaios ZOE-50 e ZOE-70 e que serão descritas na sequência.

Lal *et al.* 2015 (ZOE-50) (40) e Cunningham *et al.* 2016 (ZOE-70) (41).

Os estudos ZOE-50 e ZOE-70 (40,41) são ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos controlados por placebo, multicêntricos, conduzidos em diferentes países, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da RZV contra herpes-zóster em adultos com idade ≥ 50 anos (ZOE-50) ou ≥ 70 anos (ZOE-70). Em ambos, foram excluídos indivíduos com história de herpes-zóster, pessoas previamente vacinadas contra varicela ou herpes-zóster ou que eram imunocomprometidos. A intervenção consistiu na administração de duas doses da vacina ou placebo com intervalo de dois meses de aplicação.

No estudo ZOE-50, foram incluídos 15.411 participantes, dos quais 772 tinham idade ≥ 80 anos, e o estudo ZOE-70 incluiu 13.900 participantes, sendo 3.066 com a idade ≥ 80 anos. No conjunto, foram incluídos 3.838 participantes com idade ≥ 80 anos. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 3,7 anos no ZOE-70 e 3,2 anos no ZOE-50. A Tabela 1 apresenta as características

demográficas dos participantes no estudo ZOE-70 e de forma agregada em ambos os estudos (ZOE-50 e ZOE-70).

Tabela 1. Características demográficas dos participantes.

Característica	ZOE-70			ZOE-70 e ZOE-50 agregados		
	Grupo RZV (N = 6.950)	Grupo Placebo (N = 6.950)	Todos (N = 13.900)	Grupo RZV (N = 8.758)	Grupo Placebo (N = 8.773)	Todos (N = 17.531)
<i>Idade</i>						
Média (±DP)	75,6 ± 4,7	75,6 ± 4,7	75,6 ± 4,7	75,6 ± 4,7	75,5 ± 4,7	75,5 ± 4,7
70 a 79 anos, n (%)	5.414 (77,9)	5.420 (78,0)	10.834 (77,9)	6.837 (78,1)	6.856 (78,1)	13.693 (78,1)
≥ 80 anos, n (%)	1.536 (22,1)	1.530 (22,0)	3.066 (22,1)	1.921 (21,9)	1.917 (21,9)	3.838 (21,9)
<i>Sexo, n (%)</i>						
Feminino	3.789 (54,5)	3.836 (55,2)	7.625 (54,9)	4.802 (54,8)	4.845 (55,2)	9.647 (55,0)
Masculino	3.161 (45,5)	3.114 (44,8)	6.275 (45,1)	3.956 (45,2)	3.928 (44,8)	7.884 (45,0)
<i>Raça, n (%)</i>						
Branca	5.347 (76,9)	5.348 (76,9)	10.695 (76,9)	6.753 (77,1)	6.753 (77,0)	13.506 (77,0)
Negra	79 (1,1)	67 (1,0)	146 (1,1)	91 (1,0)	88 (1,0)	179 (1,0)
Asiática	1.216 (17,5)	1.218 (17,5)	2.434 (17,5)	1.538 (17,6)	1.536 (17,5)	3.074 (17,5)
Outra	308 (4,4)	317 (4,6)	625 (4,5)	376 (4,3)	396 (4,5)	772 (4,4)
<i>Região, n (%)</i>						
Ásia ou Austrália	1.317 (18,9)	1.319 (19,0)	2.636 (19,0)	1.661 (19,0)	1.664 (19,0)	3.325 (19,0)
Europa	3.758 (54,1)	3.753 (54,0)	7.511 (54,0)	4.739 (54,1)	4.737 (54,0)	9.476 (54,1)
América Latina	537 (7,7)	538 (7,7)	1.075 (7,7)	662 (7,6)	671 (7,6)	1.333 (7,6)
América do Norte	1.338 (19,3)	1.340 (19,3)	2.678 (19,3)	1.696 (19,4)	1.701 (19,4)	3.397 (19,4)

Fonte: Cunningham *et al.* 2016 (ZOE-70) (41).

Resultados de eficácia

No estudo ZOE-70 a eficácia da vacina entre participantes ≥ 80 anos que receberam pelo menos uma dose da vacina foi de 86,9% (IC 95%: 72,4–94,6). Na análise agregada dos estudos ZOE-70 e ZOE-50, a eficácia da vacina em participantes com idade ≥ 80 anos foi de 89,7% (IC 95%: 78,6–95,8) (Tabela 2). Cunningham *et al.* 2016 (41) também avaliaram a eficácia da vacina contra neuralgia pós-herpética a partir dos dados agregados do ZOE-70 e ZOE-50. Entre pacientes com idade ≥ 70 anos a eficácia na prevenção da NPH foi de 78,9% (IC 95% 54,0–91,5). Já na população com idade ≥ 80 anos, a eficácia foi de 43,0% (IC 95% -124,3–87,8), sem significância estatística (Tabela 2). De acordo com os autores, a significância estatística não foi alcançada devido ao pequeno número de participantes com NPH no grupo placebo.

Tabela 2. Eficácia da vacina na prevenção do episódio de Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética (NPH) na população total (participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina).

Eficácia da vacina em participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina*										
Coorte	Vacina RZV				Placebo				Eficácia da vacina (%) [*] (IC 95%)	
	Total (N)	Casos (N)	Período de seguimento cumulativo (pessoa-ano)	Taxa de incidência (/1.000 pessoa-ano)	Total (N)	Casos (N)	Período de seguimento cumulativo (pessoa-ano)	Taxa de incidência (/1.000 pessoa-ano)		
Herpes-zóster										
ZOE-70										
Todos	6.950	30	26.753,4	1,1	6.950	240	26.272,3	9,1	87,7 (82,0–92,0)	82,0–92,0
≥ 80 anos	1.536	8	5.610,1	1,4	1.530	59	5.392,3	10,9	86,9 (72,4–94,6)	
ZOE-70 + ZOE-50										
Todos	8.758	32	33.637,7	1,0	8.773	310	33.071,5	9,4	89,9 (85,4–93,2)	
≥ 80 anos	1.921	8	7.001,0	1,1	1.917	75	6.739,2	11,1	89,7 (78,6–95,8)	
Neuralgia pós-herpética (NPH)										
ZOE-70 + ZOE-50										
≥ 70 anos	8.758	8	33.678,9	0,2	8.773	38	33.684,1	1,1	78,9 (54,0–91,5)	
≥ 80 anos	1.921	4	7.008,4	0,6	1.917	7	6.894,2	1,0	43,0 (-124,3–87,8)	

*Calculada como $1 - \text{risco relativo (1 - RR)}$ do evento entre o grupo vacinado e o grupo placebo multiplicado por 100.

Fonte: Cunningham *et al.* 2016 (ZOE-70) (41)

Resultados de segurança

No estudo ZOE-50, dentre os pacientes avaliados quanto à reatogenicidade (4.460 no grupo vacina e 4.466 no grupo placebo), sintomas localizados por busca ativa ou por relato espontâneo ocorridos em até sete dias após a vacinação foram relatados por 84,4% e 37,8% dos participantes nos grupos vacina e placebo, respectivamente. A maioria dos sintomas foi de intensidade leve a moderada, mas 17,0% dos participantes no grupo vacinado e 3,2% do grupo placebo relataram sintomas que impediram as atividades diárias normais (grau 3). Esses sintomas foram principalmente devido a reações locais, observada na busca ativa, no local da injeção, e a reações sistêmicas. A dor foi a reação local mais comum, sendo relatada por 79,1% dos participantes do grupo vacina e 11,2% dos indivíduos do grupo placebo. A mialgia foi a reação sistêmica mais comum, sendo relatada por 46,3% dos participantes do grupo vacina e 12,1% dos indivíduos do grupo placebo. As reações foram transitórias, com mediana de duração variando entre 1 e 3 dias.

Nos primeiros 30 dias após a vacinação, 231 eventos adversos graves (103 no grupo vacina e 128 no grupo placebo) foram relatados por 1,1% e 1,3% dos participantes nos grupos vacina e placebo, respectivamente. Quatro participantes (1 do grupo vacina e 3 do grupo placebo) apresentaram evento adverso grave considerado relacionado à vacinação pelos investigadores: hipotensão com síncope, mononeurite, surdez neurosensorial e dor torácica musculoesquelética. De forma geral, o perfil de eventos adversos graves foi similar entre os grupos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No estudo ZOE-70, as reações de reatogenicidade em até sete dias após a dose da vacina foram mais frequentes no grupo vacina versus o grupo placebo (79% e 29,5%, respectivamente). A maioria foi de reações no sítio de injeção, classificadas como leves a moderadas. A incidência dessas reações foi ligeiramente menor em participantes ≥ 80 anos em comparação aos de 70 a 79 anos. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante nos grupos vacina (16,6%) e placebo (17,5%). Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Perfil de segurança da vacina no estudo ZOE-70.

Evento	Grupo RZV		Grupo placebo	
	N/Total	% (IC 95%)	N/Total	% (IC 95%)
Reatogenicidade em até sete dias após à vacinação				
Qualquer reação	399/505	79,0 (75,2-82,5)	149/505	29,5 (25,6-33,7)
Reação grau 3	60/505	11,9 (9,2-15,0)	10/505	2,0 (1,0-3,6)
Reação no local da injeção	374/505	74,1 (70,0-77,8)	50/505	9,9 (7,4-12,8)
Dor	347/505	68,7 (64,5-72,7)	43/505	8,5 (6,2-11,3)
Vermelhidão	198/505	39,2 (34,9-43,6)	5/505	1,0 (0,3-2,3)
Inchaço	114/505	22,6 (19,0-26,5)	2/505	0,4 (0,0-1,4)
Reação grau 3 no local da injeção	43/505	8,5 (6,2-11,3)	1/505	0,2 (0,0-1,1)
Reação sistêmica	267/504	53,0 (48,5-57,4)	127/505	25,1 (21,4-29,2)
Fadiga	166/504	32,9 (28,8-37,2)	77/505	15,2 (12,2-18,7)
Mialgia	157/504	31,2 (27,1-35,4)	41/505	8,1 (5,9-10,9)
Dor de cabeça	124/504	24,6 (20,99-28,6)	55/505	10,9 (8,3-13,9)
Tremores	75/504	14,9 (11,9-18,3)	22/505	4,4 (2,7-6,5)
Febre	62/504	12,3 (9,6-15,5)	13/505	2,6 (1,4-4,4)
Sintomas gastrointestinais	55/504	10,9 (8,3-14,0)	40/505	7,9 (5,7-10,6)
Reação sistêmica grau 3	30/504	6,0 (4,1-8,4)	10/505	2,0 (1,0-3,6)
Eventos adversos durante todo o período do estudo				
Evento adverso grave	1153/6950	16,6 (15,7-17,5)	1214/6950	17,5 (16,6-18,4)
Evento adverso grave considerado relacionado à vacinação	12/6950	0,2 (0,1-0,3)	8/6950	0,1 (0,0-0,2)
Doença potencialmente mediada pelo sistema imune	92/6950	1,3 (1,1-1,6)	97/6950	1,4 (1,1-1,7)
Morte	426/6950	6,1 (5,6-6,7)	459/6950	6,6 (6,0-7,2)

Fonte: Cunningham et al. 2016 (ZOE-70) (41)

Estudo de extensão - Boutry et al. 2022 (42)

Aproximadamente cinco anos após o início dos estudos ZOE-50 e ZOE-70, os participantes que haviam recebido a vacina foram convidados a participar de um estudo de extensão para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da RZV por um período de mais seis anos. A publicação de Boutry et al. 2022 (42) apresenta os resultados de uma análise interina baseada em dados coletados nos primeiros dois anos do estudo de extensão. Desta forma, os resultados apresentados nesta publicação referem-se a um período de 5,1 a 7,1 anos após a vacinação nos estudos ZOE-50/70.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Foram incluídos 7.413 participantes dos estudos ZOE-50/70 que receberam pelo menos uma dose da RZV (população total). Destes, 7.277 receberam as duas doses da vacina e foram incluídos na análise da população modificada. Como os pacientes dos grupos placebos dos ensaios ZOE-50 e ZOE-70 foram vacinados ao final dos respectivos estudos, para análise de eficácia deste estudo de extensão foram utilizados controles históricos pareados.

Durante o período que variou em média de aproximadamente 5,1 a 7,1 anos após a vacinação, ocorreram 27 e 169 casos confirmados de herpes-zóster nos grupos vacinado e controle histórico, respectivamente, o que representou uma eficácia de 84,0% (IC 95%, 75,9–89,8) na prevenção do herpes-zóster. Ao longo de todo o período de acompanhamento pós-vacinação, que variou de 1 mês após a segunda dose até aproximadamente 7,1 anos após a vacinação, ocorreram 59 e 651 casos confirmados de herpes-zóster nos grupos vacinado e controle, respectivamente, o que correspondeu a uma eficácia da RZV contra a doença de 90,9% (IC 95%, 88,2–93,2). As estimativas anuais de eficácia da vacina atingiram um platô superior a 84% entre o 4º e o 6º ano após a vacinação (Tabela 4).

Nenhuma morte ou evento adverso foi considerado como relacionado à vacina.

Tabela 4. Eficácia da vacina no estudo de extensão dos ensaios ZOE-50 e ZOE-70 aos 5,1 a 7,1 anos após a vacinação.

	Vacina RZV				Controle histórico				Eficácia da vacina % (IC95%)
	N	n	Soma dos anos de acompanhamento	Incidência (por 1000 pessoas-ano)	N	n	Soma dos anos de acompanhamento	Incidência (por 1000 pessoas-ano)	
Eficácia da vacina na análise interina de 2 anos do estudo de extensão (entre 5,1 a 7,1 anos)									
Geral	7.277	27	19.621,7	1,4	7.277	169	19.621,7	8,6	84,0 (75,9–89,8)
Eficácia da vacina a partir de 1 mês após a segunda dose (todo o período pós a vacinação)									
Geral	13.881	59	72.744,6	0,8	13.881	651	72.744,6	8,9	90,9 (88,2–93,2)
Ano 1	13.881	3	13.744,5	0,2	14.035	130	13.823,3	9,4	97,7 (93,1–99,5)
Ano 2	13.569	10	13.415,6	0,7	13.564	136	13.332,5	10,2	92,7 (86,2–96,6)
Ano 3	13.185	9	13.016,1	0,7	13.074	116	12.834,0	9,0	92,4 (85,0–96,6)
Ano 4	12.757	10	12.946,7	0,8	12.517	95	12.637,4	7,5	89,8 (80,3–95,2)
Ano 6	7.277	10	7208,8	1,4	7.277	66	7.208,8	9,2	84,9 (70,4–93,1)
Ano 7	7.097	10	6993,1	1,4	7.097	68	6.993,1	9,7	85,3 (71,3–93,3)
Ano 8	6.876	7	5160,2	1,4	6.876	44	5.160,2	8,5	84,1 (64,4–94,0)

Fonte: Boutry *et al.* (2022) (42)

A publicação de *Strezova et al. 2022 (43)* apresenta uma segunda análise interina realizada aos quatro anos do início do estudo de extensão dos ensaios ZOE-50/70, o que representou em média de 5,6 ($\pm 0,3$) anos a 9,6 ($\pm 0,3$) anos após a vacinação nos estudos ZOE-50/70. Nesta análise interina, a eficácia da vacina RZV na prevenção do herpes-zóster foi 81,6% (IC 95%, 75,2%–86,6%) (Tabela 5). Quando avaliada a partir de um mês após a segunda dose no estudo ZOE-50/70 até uma média de 9,6 ($\pm 0,3$) anos após a vacinação, a eficácia da vacina foi de 89,0% (IC 95%, 85,6%–91,3%). As estimativas anuais de eficácia da vacina se mantiveram acima de 83,3% até o 8º ano, 72,7% no 9º ano e 73,2% no 10º ano após a vacinação (Tabela 5).

Nenhuma morte ou evento adverso foi considerado como relacionado à vacina.

Tabela 5. Eficácia da vacina no estudo de extensão dos ensaios ZOE-50 e ZOE-70 aos 5,6 a 9,6 anos após a vacinação.

	Vacina RZV				Controle histórico				Eficácia da vacina % (IC95%)
	N	n	Soma dos anos de acompanhamento	Incidência (por 1000 pessoas-ano)	N	n	Soma dos anos de acompanhamento	Incidência (por 1000 pessoas-ano)	
Eficácia da vacina na análise interina de 4 anos do estudo de extensão (entre 5,6 a 9,6 anos)									
Geral	7.277	52	32.673,8	1,6	7277	283	32.673,8	8,7	81,6 (75,2–86,6)
Eficácia da vacina a partir de 1 mês após a segunda dose (todo o período pós a vacinação)									
Geral	13.881	84	85.796,7	1,0	13.881	765	85.796,7	8,9	89,0 (85,6–91,3)
Ano 1	13.881	3	13.744,5	0,2	14.035	130	13.823,3	9,4	97,7 (93,1–99,5)
Ano 2	13.569	10	13.415,6	0,7	13.564	136	13.332,5	10,2	92,7 (86,2–96,6)
Ano 3	13.185	9	13.016,1	0,7	13.074	116	12.834,0	9,0	92,4 (85,0–96,6)
Ano 4	12.757	10	12.946,7	0,8	12.517	95	12.637,4	7,5	89,8 (80,3–95,2)
Ano 6	7277	7	7210,2	1,0	7277	61	7210,2	8,5	88,5 (74,9–95,6)
Ano 7	7100	10	6995,8	1,4	7100	60	6995,8	8,6	83,3 (67,2–92,4)
Ano 8	6878	9	6762,9	1,3	6878	57	6762,9	8,4	84,2 (67,9–93,1)
Ano 9	6648	15	6487,6	2,3	6648	55	6487,6	8,5	72,7 (51,0-85,7)
Ano 10	6258	11	4869,1	2,3	6258	41	4869,1	8,4	73,2 (46,9-87,6)

Fonte: STREZOVA et al. (2022) (43)

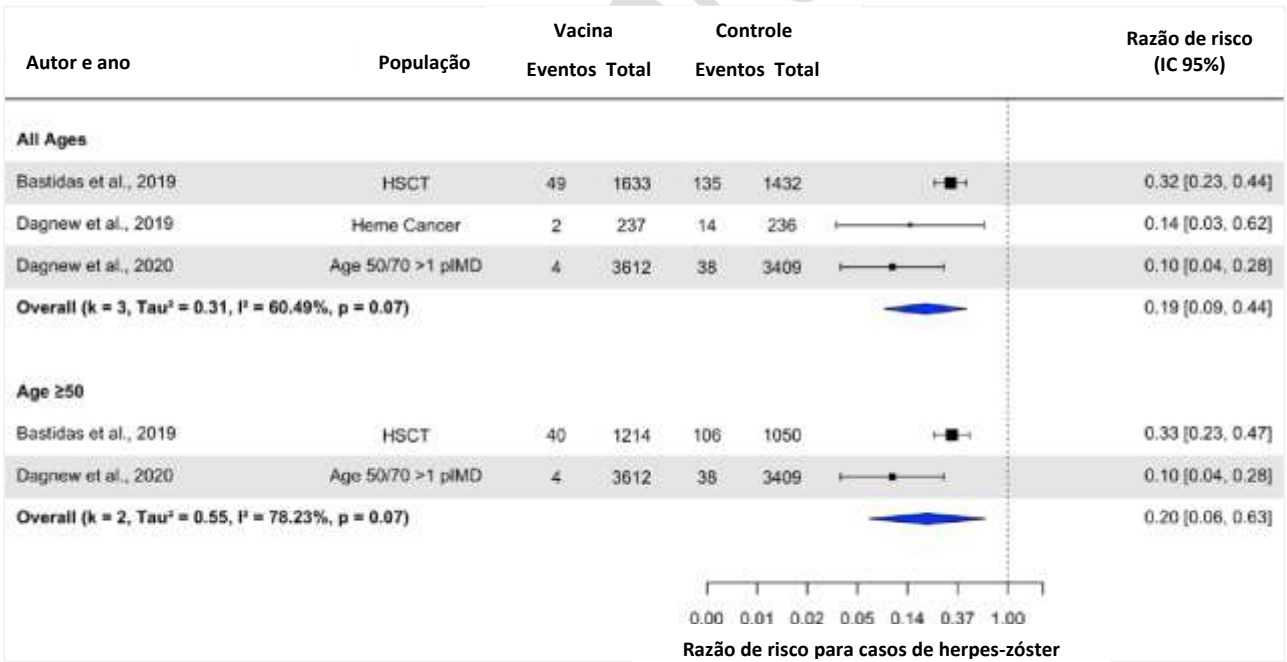
6.2 Revisão sistemática com a população de pacientes adultos imunocomprometidos

Marra et al. 2024 (44)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A publicação de Marra *et al.* 2024 (44) apresenta os resultados de uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina RZV em pacientes adultos imunocomprometidos (44). A revisão incluiu sete ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, em que foram selecionados pacientes imunocomprometidos, a saber: receptores de transplante ou de células-tronco hematopoiéticas, portadores de neoplasias hematológicas, tumores renais, doenças imunomediadas pré-existentes ou infecção por HIV. A intervenção avaliada foi a administração de duas doses da vacina RZV. O tempo de seguimento médio após a segunda dose da vacina foi 12 a 15 meses.

Três estudos avaliaram a incidência de herpes-zóster após a administração da vacina RZV em comparação com placebo. A incidência da doença após duas doses da vacina foi significativamente menor no grupo vacinado em comparação ao grupo placebo (risco relativo: 0,19; IC 95%: 0,09–0,44; $I^2 = 60,4\%$) entre todos os adultos. Para a população ≥ 50 anos, também se observou menor incidência de herpes-zóster entre indivíduos vacinados em comparação aos controles (risco relativo: 0,20; IC 95%: 0,12–0,36; $I^2 = 78,2\%$). Os resultados são apresentados na Figura 5.



Fonte: Marra *et al.* (2024) (44)

Figura 5. Forest plot dos resultados da metanálise para o desfecho eficácia da vacina na prevenção de herpes-zóster.

Quanto aos desfechos de segurança, de acordo com os resultados da metanálise, pacientes vacinados apresentaram maior incidência de eventos de reatogenicidade até sete dias após a administração da vacina (risco relativo: 7,06; IC 95%: 5,01–9,94), bem como maior incidência de

eventos de reatogenicidade graves (grau 3) no local da injeção (risco relativo: 31,33; IC 95%: 13,36–73,44). A ocorrência de eventos adversos até sete dias após administração da dose também foi maior entre pacientes que receberam a vacina em comparação ao placebo (risco relativo: 1,49; IC 95%: 1,26–1,75), bem como a incidência de eventos adversos graves (grau 3) até sete dias após a administração da dose (risco relativo: 1,97; IC 95%: 1,53–2,54). Os resultados das análises são apresentados na Figura 6.

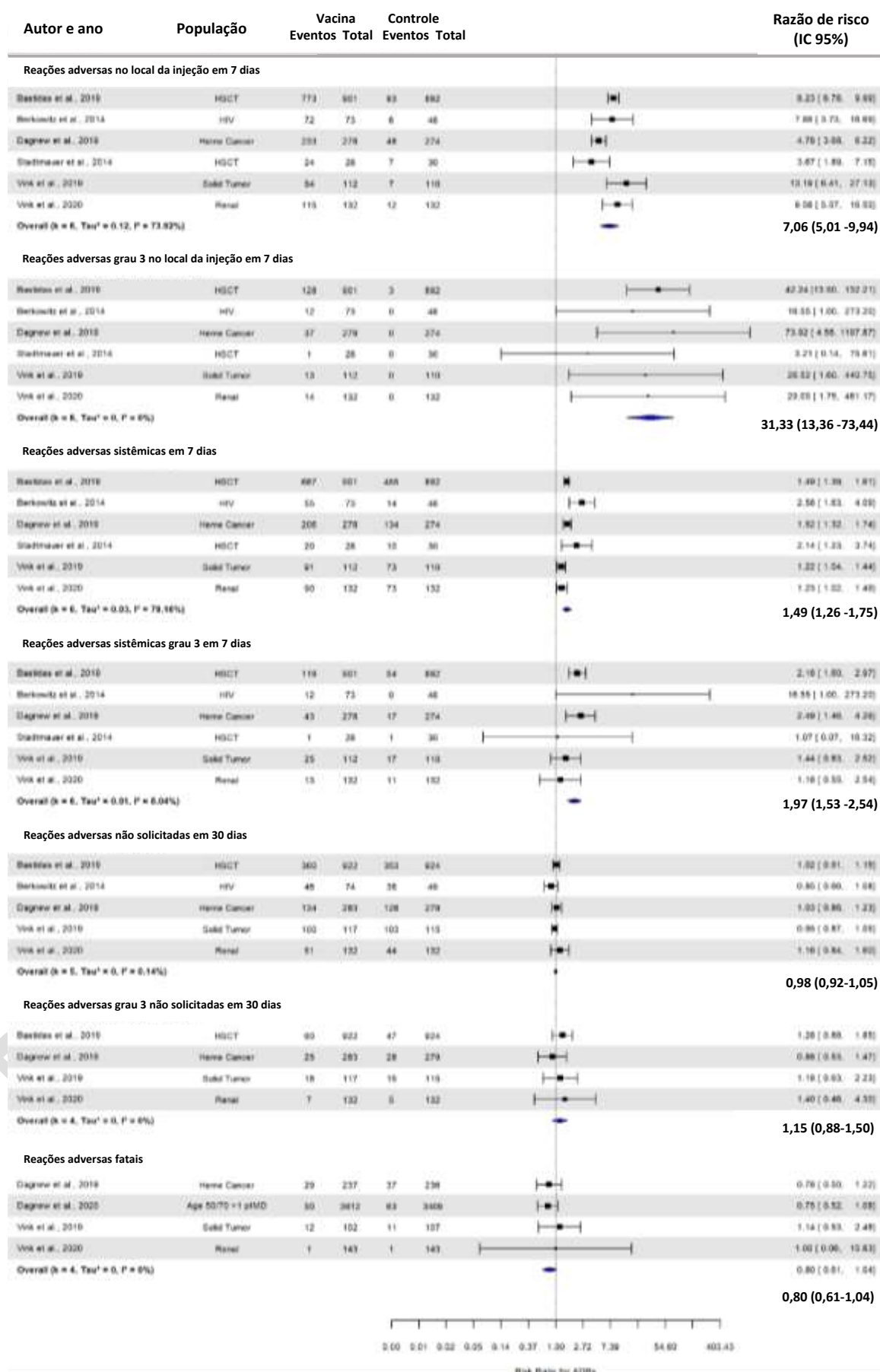


Figura 6. Forest plot dos resultados da metanálise para desfechos de segurança da vacina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: Marra *et al* (2024) (44)

Apenas um estudo avaliou a eficácia da RZV na prevenção da NPH (45). Este estudo incluiu pacientes que haviam sido submetidos a transplante de células tronco autólogo e encontrou uma eficácia de 89% (IC 95% 22–100) na prevenção da NPH em comparação ao placebo.

6.3 Evidências adicionais

Durante as buscas realizadas, foi identificada uma revisão narrativa da literatura sobre a segurança da vacina RZV (46) que incluiu dados de segurança oriundos de ensaios clínicos e de estudos de farmacovigilância. Apesar desta revisão não atender aos critérios estabelecidos na estratégia PICOT, a revisão será descrita a seguir por ter sido considerada relevante para o corpo da evidência em relação aos desfechos de segurança da vacina.

Fiore et al. 2021 (46)

Trata-se de uma revisão narrativa que apresenta dados de segurança e reatogenicidade da vacina RZV, com base em ensaios clínicos randomizados e dados de farmacovigilância (46). Foram consideradas duas populações principais: adultos imunocompetentes com idade ≥ 50 anos, avaliados nos estudos ZOE-50 e ZOE-70, e adultos imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos, avaliados em cinco ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes com HIV, tumores sólidos, transplantes (renal e células-tronco) e neoplasias hematológicas. Os desfechos avaliados foram eventos adversos solicitados, eventos adversos graves, eventos adversos fatais e potenciais doenças imunomediadas.

A análise de reatogenicidade dos adultos imunocompetentes foi realizada em uma subcoorte dos estudos pivotais, com 4.886 participantes no grupo RZV e 4.881 participantes no grupo placebo. Em relação aos eventos adversos observados por busca ativa até sete dias após a vacinação, a RZV foi associada a maior frequência de reações locais e sistêmicas, mas a maioria foi de leve a moderada e de curta duração (2 a 3 dias). Entre os eventos locais de busca ativa, dor no local da injeção foi o evento adverso mais comum, relatado por 78,0% dos participantes no grupo RZV e 10,9% do grupo placebo. A dor também foi mais frequente entre os do grupo RZV (Figura 7). Mialgia, fadiga e cefaleia foram os eventos adversos sistêmicos mais comumente relatados, ocorrendo respectivamente em 44,7%, 44,5% e 37,7% no grupo RZV e 11,7%, 16,5% e 15,5% no

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

grupo placebo (Figura 7). As mesmas reações grau 3 foram incomuns, mas ocorreram mais em pacientes do grupo RZV do que no placebo.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

RZV PLACEBO

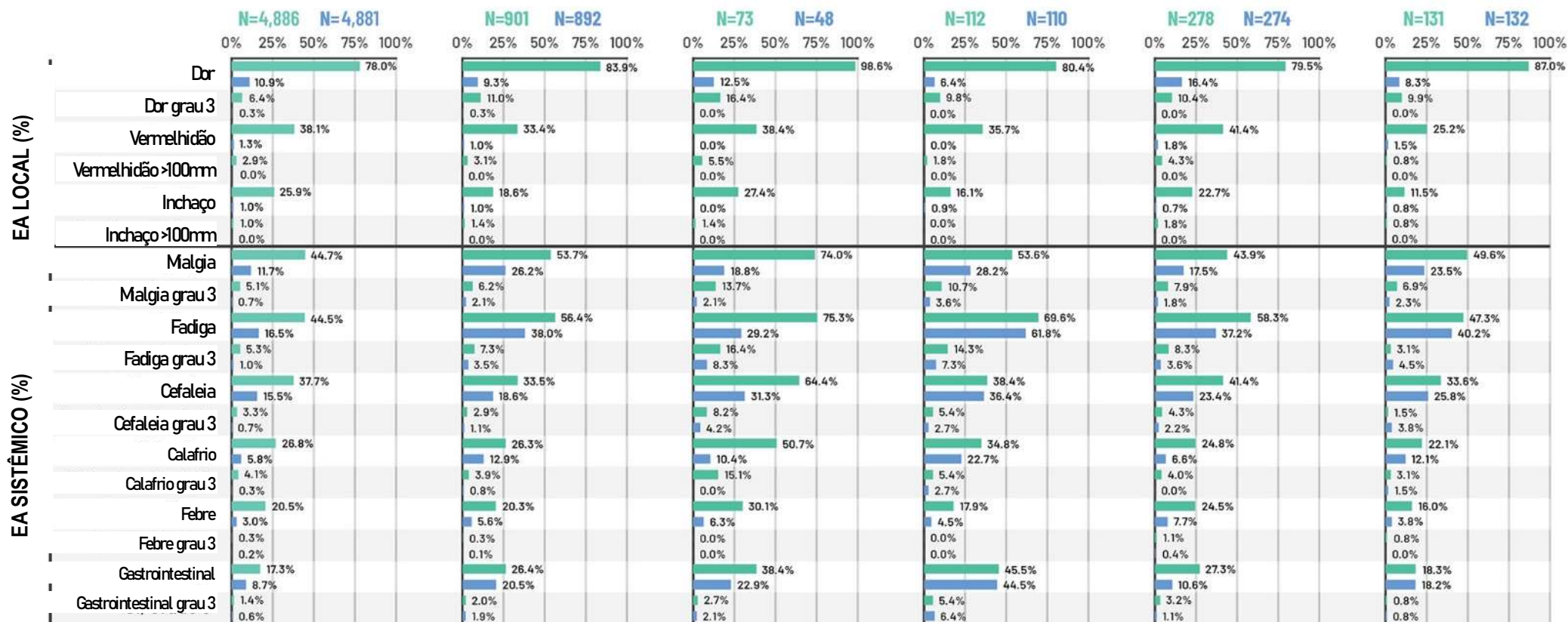
TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS

VIRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA (HIV)

TUMOR SÓLIDO

NEOPLASIA
HEMATOLÓGICA

TRANSPLANTE
RENAL



EA: evento adverso; RZV: vacina recombinante adjuvada para herpes-zóster.

Fonte: Fiore et al. (2021) (46)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 7. Percentual de participantes que relataram eventos adversos locais e sistêmicos solicitados, durante o período de 7 dias após a vacinação, na análise combinada dos dois ensaios clínicos ZOE-50 e ZOE-70 e estudos de populações imunocomprometidas.

Relatório preliminar

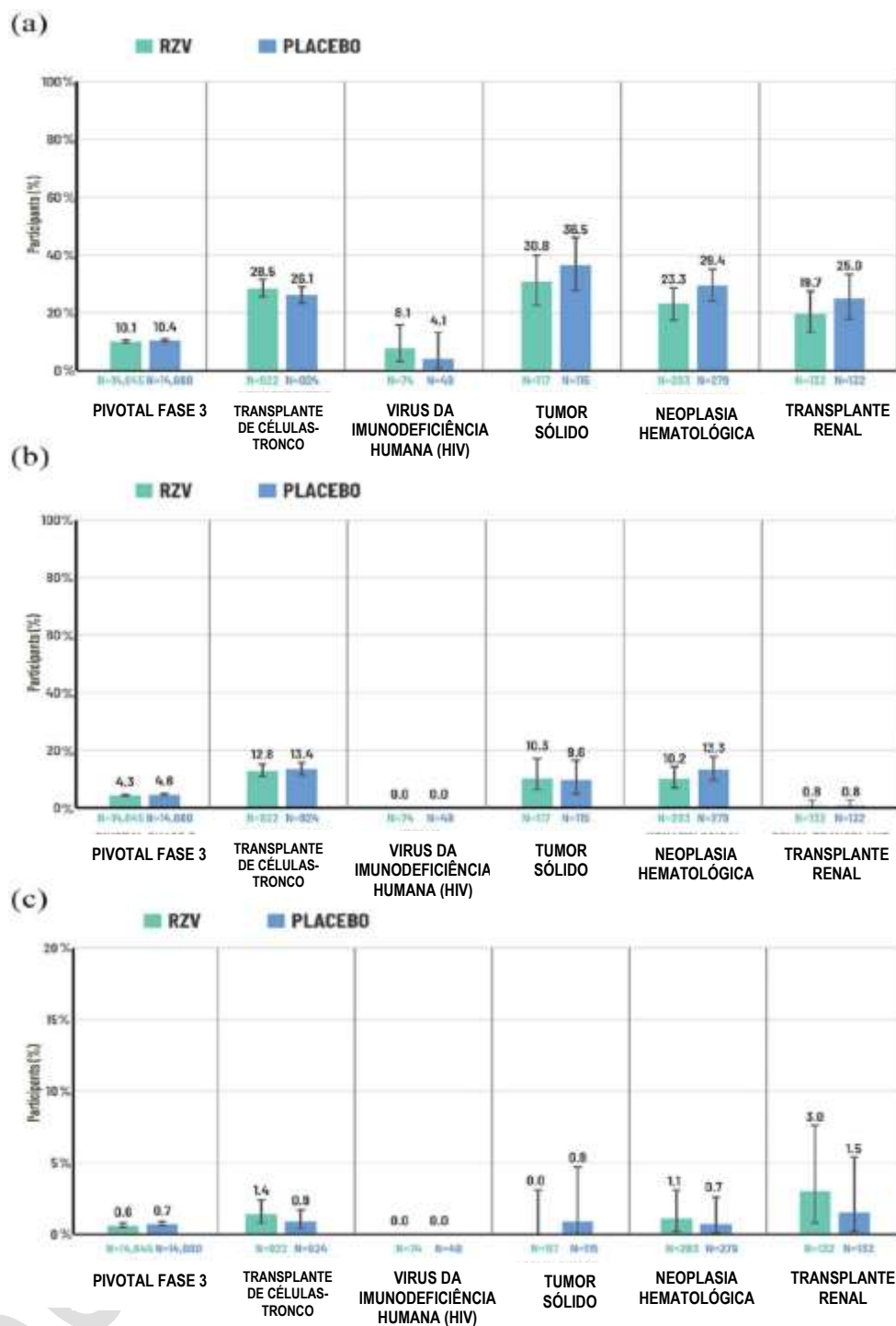
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Eventos adversos graves dentro de um ano após a última dose da vacina foram semelhantes entre os grupos (10,1% no grupo RZV vs. 10,4% no grupo placebo; RR 0,97; IC 95%: 0,91–1,05). Os eventos adversos graves mais frequentemente relatados foram pneumonia (0,57% RZV e 0,45% placebo) e fibrilação atrial (0,38% RZV e 0,40% placebo), mas não houve diferenças significativas entre os grupos RZV e placebo no risco relativo para os dez eventos adversos graves mais comuns. Durante um período de acompanhamento mediano de 4,4 anos, os eventos adversos graves considerados pelos pesquisadores como relacionados à vacinação ocorreram em 15 participantes (0,1%) nos grupos RZV e placebo.

Eventos fatais ocorreram em 634 (4,4%) no grupo RZV e 680 (4,6%) no placebo, porém apenas um caso foi considerado como possivelmente relacionado à vacina (paciente de 90 anos, com histórico de trombocitopenia imunomediada estável).

Uma análise dos participantes com doenças imunomediadas preexistentes mostrou que 95,6% do grupo RZV e 95,0% do grupo placebo não apresentaram nem exacerbação de sua condição existente, nem surgimento de uma nova doença imunomediada.

Em pacientes imunocomprometidos, dos cinco estudos avaliados, o perfil de reatogenicidade foi similar ao dos imunocompetentes e não houve aumento clinicamente relevante de eventos adversos graves, potenciais doenças imunomediadas ou desfechos fatais com RZV em comparação ao placebo (Figura 8).



RZV, vacina para herpes-zóster recombinante; As barras de erro representam intervalos de confiança de 95%.

Figura 8. Percentual de participantes que experimentaram eventos adversos graves (a), eventos adversos fatais (b) e potenciais doenças imunomediadas (c) na análise combinada dos dois ensaios clínicos principais, ZOE-50 e ZOE-70, e estudos de populações imunocomprometidas.

Fonte: Fiore *et al.* (2021) (46)

Dados de farmacovigilância pós-comercialização, oriundos de relatos voluntários à fabricante do imunizante, da *US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*, do *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* e do sistema *EudraVigilance* da Agência Europeia de Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Medicamentos (EMA), com cerca de 9,3 milhões de doses distribuídas, mostraram que 95,3% dos eventos relatados foram não graves e consistentes com o perfil de reatogenicidade observado nos estudos. Uma análise específica dos sintomas potencialmente relacionados à reatogenicidade identificou 4.639 relatos, correspondendo a uma taxa de 49,8 relatos por 100.000 doses distribuídas. As reações no local da injeção compreenderam 61,4% desses relatos, mais comumente a dor. A maioria dos eventos não foi grave (95,9%), ocorreu nos primeiros dias após a vacinação e geralmente durou de 3 a 4 dias. Os eventos mais comuns são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Eventos adversos mais comuns notificados aos sistemas de Farmacovigilância.

Sintoma (termo preferencial MedDRA)	Número (%) de relatórios	Taxa de notificação por 100.000 doses distribuídas
Dor no local da injeção	1.699 (10,9)	18,2
Pirexia	1.658 (10,6)	17,8
Dor nas extremidades	1.466 (9,4)	15,7
Dor	1.326 (8,5)	14,2
Calafrios	1.240 (7,9)	13,3
Eritema no local da injeção	1.221 (7,8)	13,1
Fadiga	1.085 (6,9)	11,6
Dor de cabeça	1.076 (6,9)	11,5
Doença semelhante à gripe	866 (5,5)	9,3
Herpes-zóster	837 (5,4)	9,0
Mialgia	802 (5,1)	8,6
Inchaço no local da injeção	787 (5,0)	8,4
Eritema	649 (4,2)	7,0
Mal-estar	647 (4,1)	6,9
Náusea	556 (3,6)	6,0
Irritação na pele	540 (3,5)	5,8

MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

No total, 741 (4,7%) notificações foram classificadas como graves. Nove mortes foram relatadas, para as quais cinco notificações não continham informações suficientes para uma avaliação mais aprofundada. As outras mortes foram relacionadas a sepse, doença cardiovascular e de síndrome de Guillain-Barré (SGB).

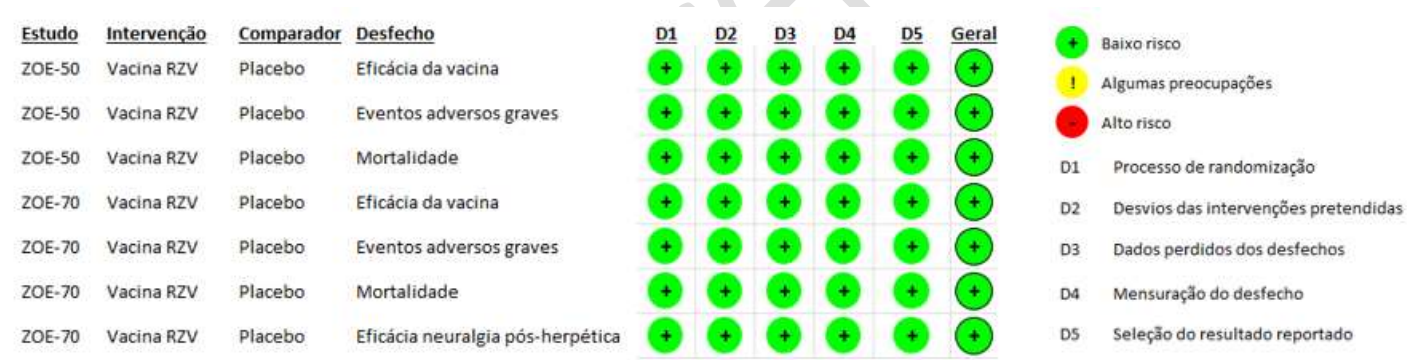
Um total de 114 doenças imunomediadas foram relatadas em 104 indivíduos, correspondendo a uma taxa de notificação de 1,1 por 100.000 doses distribuídas. As doenças se enquadraram em uma variedade de categorias como paralisia de Bell (25 eventos), SGB (17 eventos), polimialgia reumática (seis eventos) e cinco eventos de uveíte, artrite reumatoide e vasculite. Casos de SGB e paralisia de Bell corresponderam a 0,27 e 0,18 casos por 100.000 doses, respectivamente, números considerados abaixo do esperado. Embora esses dados da SGB tenham sido abaixo do esperado, o *Food and Drug Administration* (FDA), em colaboração com o *Centers For Disease Control and Prevention* (CDC) e o *Center for Medicare & Medicaid Services* (CMS), iniciou

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uma avaliação do risco de SGB após o recebimento de RZV na população do Medicare dos EUA com 65 anos ou mais, que mostrou um risco aumentado de SGB (estimativa de três casos excedentes por milhão de doses administradas) durante os 42 dias após a vacinação. O FDA determinou que os resultados deste estudo mostram uma associação de SGB com RZV, mas que as evidências disponíveis são insuficientes para estabelecer uma relação causal, e que os benefícios da vacinação continuam a superar seus riscos.

6.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos ZOE-50 e ZOE-70 foi realizada com a ferramenta da Cochrane, RoB 2 (*Risk of Bias 2*). O risco de viés foi considerado baixo para todos os desfechos avaliados (Figura 9).



RZV: vacina recombinante para Herpes-zóster

Figura 9. Avaliação do risco de viés pela ferramenta ROB 2.

Para o estudo de extensão dos ensaios ZOE-50 e 70, foi utilizada a ferramenta *ROBINS-I V2* (*Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions Version 2*). O risco de viés foi considerado grave, influenciado pelo viés de confundimento, já que se trata de estudo de braço único com controle histórico (Figura 10).

		Domínios do risco de viés							Geral
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Estudos	Boutry 2022								
	Strezyova 2022								

Domínios:
D1: Viés devido à confusão.
D2: Viés devido à seleção dos participantes.
D3: Viés na classificação das intervenções.
D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas.
D5: Viés devido à falta de dados.
D6: Viés na medição de resultados.
D7: Viés na seleção do resultado relatado.

Julgamento
 Alto
 Baixo

Figura 10. Avaliação do risco de viés do estudo de extensão do ZOE-50 e ZOE-70 com a ferramenta ROBINS-I V2.

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2*) (20). A confiança geral nos resultados foi considerada moderada para o estudo de Marra *et al.* (2024) (44), por falta de detalhes no protocolo da pesquisa e relatos sobre financiamento (Quadro 7).

Quadro 7. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiança geral
Marra 2024	Y	PY	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Moderada

Domínios em negrito são considerados os domínios críticos

6.5 Certeza das evidências

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE. Para a população com idade ≥ 80 anos, a certeza foi classificada como alta para eficácia da vacina na prevenção do episódio de herpes-zóster, moderada para eficácia na prevenção da NPH (penalização por evidência indireta). Entretanto, para os desfechos mortalidade (desfecho crítico) e eventos adversos graves, foi classificada como baixa (penalização por imprecisão e evidência indireta). O sumário de resultados é apresentado no Quadro 8.

Para a população de imunocomprometidos, a certeza da evidência foi considerada moderada para a eficácia da vacina na prevenção de herpes-zóster devido à heterogeneidade entre

os estudos incluídos na metanálise. Para o desfecho crítico de mortalidade a certeza da evidência foi considerada baixa (Quadro 9).

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE para a população de pacientes ≥ 80 anos.

Pergunta: Vacina recombinante adjuvada comparado a não vacinar para redução da herpes-zóster em paciente com 80 anos ou mais

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	vacina recombinante adjuvada	não vacinar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia da vacina para herpes-zóster (seguimento: média 3.7 anos; avaliado com: caso de herpes-zóster)

2	ECR	não grave	não grave ^a	não grave	não grave	nenhum	6/1921 (0.3%)	75/1917 (3.9%)	RR 0.103 (0.042 para 0.214)	35 menos por 1000 (de 37 menos para 31 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	IMPORTANTE
---	-----	-----------	------------------------	-----------	-----------	--------	---------------	----------------	---------------------------------------	---	---------------------------	------------

Eficácia da vacina para neuralgia pós-herpética (seguimento: média 3.8 anos; avaliado com: caso de NPH)

2	ECR	não grave	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	8/8758 (0.1%)	38/8773 (0.4%)	RR 0.211 (0.085 para 0,460)	3 menos por 1000 (de 4 menos para 2 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	---------------	----------------	---------------------------------------	--	-------------------------------	------------

Eventos adversos graves (seguimento: média 4 anos; avaliado com: evento)

1	ECR	não grave	não grave	grave ^d	grave ^b	nenhum	1153/6950 (16.6%)	1214/6950 (17.5%)	RR 0.95 (0.88 para 1.02)	9 menos por 1000 (de 21 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,d}	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	-------------------	-------------------	------------------------------------	--	------------------------------	------------

Mortalidade (seguimento: média 4 anos; avaliado com: morte)

1	ECR	não grave	não grave	grave ^d	grave ^b	nenhum	426/6950 (6.1%)	459/6950 (6.6%)	RR 0.93 (0.82 para 1.06)	5 menos por 1000 (de 12 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,d}	CRÍTICO
---	-----	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	------------------------------	---------

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

a. Estudo patrocinado pela fabricante da vacina, contudo, análise do subgrupo ≥ 80 anos foi prevista e houve randomização considerando esse grupo.

b. Estimativa ultrapassava a linha de efeito nulo.

c. Eficácia da população ≥ 70 anos.

d. Dados não eram específicos da população de 80 anos e sim de todos os pacientes (≥ 70 anos).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE para a população de pacientes adultos imunocomprometidos.

Pergunta: Vacina recombinante adjuvada comparado a não vacinar para redução da herpes-zóster em paciente adultos imunocomprometidos

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	vacina recombinante adjuvada	não vacinar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia da vacina para herpes-zóster (seguimento: média 13 meses)

3	ECR	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	36/2065 (1.7%)	152/2031 (7.5%)	RR 0.19 (0.09 para 0.40)	61 menos por 1000 (de 68 menos para 45 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-----	-----------	--------------------	-----------	-----------	--------	----------------	-----------------	--------------------------	---	----------------------------	------------

Eficácia da vacina para neuralgia pós-herpética (seguimento: média 24 meses; avaliado com: caso de NPH)

1	ECR	não grave	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	1/870 (0.1%)	9/851 (1.1%)	RR 0.11 (0.01 para 0.78)	9 menos por 1000 (de 10 menos para 2 menos)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c}	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--------------	--------------	--------------------------	---	---------------------------	------------

Eventos adversos graves

7	ECR	não grave	grave ^a	não grave	grave ^d	nenhum			não estimada*		⊕⊕○○ Baixa ^{a,d}	IMPORTANTE
---	-----	-----------	--------------------	-----------	--------------------	--------	--	--	---------------	--	---------------------------	------------

Mortalidade

5	ECR	não grave	grave ^a	não grave	grave ^d	nenhum			não estimada*		⊕⊕○○ Baixa ^{a,d}	CRÍTICO
---	-----	-----------	--------------------	-----------	--------------------	--------	--	--	---------------	--	---------------------------	---------

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

a. Heterogeneidade.

b. Apenas um estudo apresentou o desfecho e era relativo apenas ao grupo de pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas.

c. Intervalo de confiança muito amplo, embora favorável à vacina (desde 99,9% de eficácia até 22%). Baixo número de eventos.

d. Estimativa ultrapassa linha do efeito nulo.

* Estimativas de efeito não foram apresentadas na metanálise, entretanto autores afirmam que não houve diferença significativa entre o grupo da vacina e o placebo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso da vacina contra herpes-zóster em comparação a não vacinar. As populações incluídas foram as de idosos com idade ≥ 80 anos e pacientes imunocomprometidos ≥ 18 anos sob a perspectiva de análise do SUS.

Uma árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov para cada população (idosos e imunocomprometidos) foi construído baseado em quatro estados de transição, considerando a idade inicial média dos pacientes idosos em 80 anos e 35 anos para os pacientes imunocomprometidos. Para o ano de 2025, foi estimado pelo IBGE um total de população acima de 80 anos de 4.956.211 (47) e para os imunocomprometidos, o Programa Nacional de Imunização da SVS fez uma estimativa de 500 mil pacientes¹. Essas prevalências foram consideradas na análise onde no modelo em torno de 90% dos pacientes seriam idosos e os outros 10% da coorte seria composta de imunocomprometidos.

O horizonte temporal foi *lifetime* (65 anos) e o ciclo do modelo foi mensal. Foi utilizada uma taxa de desconto de 3% para custos e benefícios dado que é uma intervenção de caráter preventivo e os benefícios se obtém no futuro.

Os pacientes iniciavam o modelo no estado “Sem doença” onde poderiam desenvolver a doença e ser tratados em ambulatório ou hospitalizados. Ambos os eventos têm um caráter agudo e uma duração menor que o ciclo do modelo (um mês), por isso, apesar de terem seus custos e efetividades computados no cálculo, não foram criados estados de transição para representá-los. As hospitalizações poderiam ser apenas para tratar a doença ou envolviam também o tratamento de algumas complicações. As complicações consideradas no modelo foram: herpes disseminado, infecção do sistema nervoso central, infecção secundária e lesão oftálmica. Os pacientes hospitalizados eram passíveis de morrer por conta da doença. Ao restante dos pacientes do modelo, era possível apenas morrer através da probabilidade de morte geral da população, dependente da idade. Todos os pacientes doentes, estavam sujeitos a um risco de desenvolverem a condição crônica de “NPH”, que poderia durar muitos meses. Os pacientes que sobreviveram ao tratamento

¹ Estimativa solicitada pelos pareceristas e respondida pelo PNI, conforme e-mail datado de 05 de maio de 2025.

da infecção se alocavam em um estado de “Herpes Solucionada” onde não poderiam manifestar novamente a doença ao longo do modelo (pressuposto). Os pacientes que não manifestaram a doença permanecem no estado “Sem doença” e sujeitos aos riscos da doença a cada ciclo.

O Quadro 10 apresenta as principais características do modelo de custo-efetividade da vacina do herpes-zóster.

Quadro 10. Principais característica do modelo da vacina contra o herpes-zóster.

Tipo de estudo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes idosos com idade ≥ 80 anos e imunocomprometidos ≥ 18 anos.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Vacina Herpes-zóster recombinante adjuvada Sem vacina
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> – 65 anos
Taxa de desconto	3%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custo da intervenção, custos dos medicamentos, custo de internações
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Cadeia de Markov
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

A Figura 11 esquematiza o modelo e suas transições.

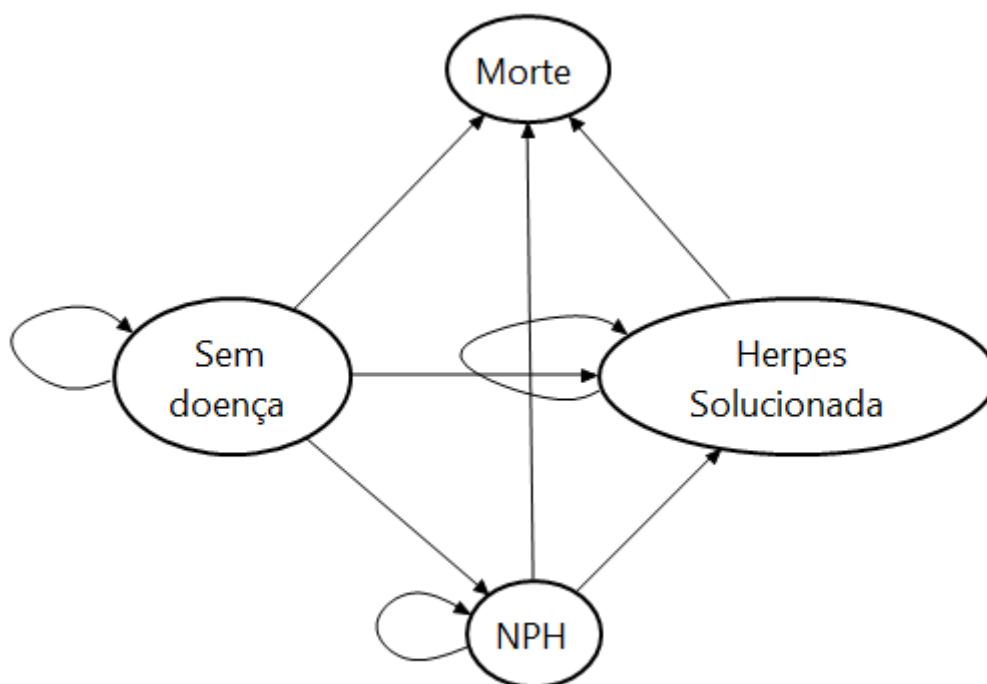


Figura 11. Esquema representativo do modelo de Markov utilizado para análise da custo-efetividade da vacina contra herpes-zóster.

Determinação do risco de desenvolver a doença e eficácia da vacina

Os dados de probabilidade de adoecimento foram extraídos do estudo do braço placebo de Cunningham *et al.* (2016) (ZOE-70) (41) no caso dos pacientes idosos e de Bastidas *et al.* (2019) (45) para os pacientes imunocomprometidos. Nos braços placebo, em um total de 1917 pacientes idosos, 75 desenvolveram a doença, num horizonte de 3,7 anos. Para os imunocomprometidos, foi um total de 851 pacientes e 135 adoecidos num horizonte de 24 meses de estudo. Dos pacientes com NPH foi um total de 7 para os idosos e 9 para os imunocomprometidos nos respectivos horizontes temporais. A probabilidade mensal de se curar da NPH foi extraída da equação: $P(t) = 1 - \exp[\lambda (t-1)^\gamma - \lambda t^\gamma]$, onde t é o ciclo do modelo, $\lambda = 0,24885$ e $\gamma = 0,46843$ (48).

A eficácia da vacina foi extraída dos mesmos estudos para as respectivas populações. A eficácia utilizada para a população ≥ 80 anos, de 89,7% (IC 95%: 78,6–95,8), foi a do agrupado de pacientes do ZOE-50 e ZOE-70, apresentada na publicação de Cunningham *et al.* (2016) (41). **No caso específico da eficácia contra a NPH foi necessária uma modificação do agrupamento de dados, pois a baixa incidência do desfecho na faixa etária ≥ 80 anos, reduziu o poder dos testes estatísticos, gerando uma maior incerteza na interpretação do resultado dos testes de hipóteses. Para mitigar esse problema optou-se por utilizar os resultados da população ≥ 70 anos (78,9% (IC 95% 54,0–91,5)), onde esse problema não ocorreu.**

Para a população de imunocomprometidos, a eficácia da vacina para a manifestação da herpes-zóster foi de 81,0% (IC 95% 56,0–91,0) e a contra a NPH foi de 89,0% (IC 95%, 22,0–99,0), ambas obtidas na metanálise de Marra *et al.* (2024) (44).

Determinação do risco de morte

A mortalidade específica por herpes-zóster foi extraída do estudo de Ultsch *et al.* 2011 (49). A mortalidade geral da população foi extraída dos valores propostos na tábua de mortalidade do IBGE (50), nos valores da população de ambos os sexos de até 90 anos, e foram extrapoladas para a idade de 100 anos de idade. Após essa idade, o modelo considerou que todos os pacientes estariam mortos.

Determinação do risco de internação

O risco de internação foi extraído do estudo de Lin *et al.* 2010 (51). As proporções das complicações avaliadas vieram de análises realizadas com dados da base do DATASUS das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) (14). As análises foram realizadas com dados da AIH desde 2010, para os CID10 - B02 (Herpes-zóster) e suas subdivisões, e da NPH (G530). Na Tabela 7 são apresentadas as proporções obtidas em cada um dos códigos CID10 avaliados. No modelo

Tabela 7. Internações por herpes-zóster e complicações no Brasil entre 2010 e 2025.

Código CID10	Parâmetros	Internações	%
B02	Herpes-zóster	74	2,2%
B020	Encefalite pelo vírus do herpes zoster	89	2,7%
B021	Meningite pelo vírus do herpes zoster	10	0,3%
B022	Herpes-zóster acompanhado de outras manifestações neurológicas	126	3,8%
B023	Herpes-zóster oftálmico	447	13,7%
B027	Herpes-zóster disseminado	153	4,7%
B028	Herpes-zóster com outras complicações	1095	33,6%
B029	Herpes-zóster sem complicação	1255	38,7%
G530	Nevralgia pós-zóster	14	0,4%

População

Foram simulados pacientes idosos com de idade ≥ 80 anos de idade e pacientes imunocomprometidos com idade média de 35 anos de idade.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS com foco de financiamento nas três esferas de governo.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal *lifetime*, considerando o caráter agudo da infecção do vírus e a idade avançada dos pacientes. Adotou-se uma taxa de desconto de 3% para custos e benefícios e um ciclo mensal para o modelo.

Comparador

A coorte de pacientes vacinados com a vacina contra herpes-zóster foi comparada a estratégia de não vacinar. As características de adoecimentos foram observadas com dados extraídos da literatura.

Custos

Os dados de custo das complicações foram calculados baseados no valor médio das AIH para cada um dos CIDs referentes as complicações apresentadas na Tabela 7 (14). Foram consideradas duas doses da vacina com o preço de R\$403,3 por dose. Todos os custos baseados no SIGTAP e da AIH foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (52). Os custos utilizados no modelo são apresentados na Tabela 8.

Utilidade

Os valores de utilidade para o caso base da população ≥ 80 anos (0,74) foram calculados por meio da interpolação das utilidades das normas populacionais brasileiras do EQ-5D (53). O decréscimo de utilidade (desutilidade) para a herpes-zóster atendido em ambiente ambulatorial, em ambiente hospitalar sem complicação e com complicação foi baseado na desutilidade para dor leve, dor moderada e dor intensa, respectivamente, calculados em um estudo que avaliou qualidade de vida em pacientes > 65 anos com NPH (54). Esses valores foram ainda ajustados proporcionalmente para a população brasileira, considerada a utilidade basal da população.

O tempo considerado de perda de utilidade para pacientes que manifestaram o herpes-zóster com e sem complicações foi de um ciclo.

A Tabela 8 resume os parâmetros utilizados no modelo.

Relatório preliminar

Tabela 8. Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetros	valor	Referência
Custo do Ambulatório do NPH	R\$ 30,30	SIGTAP 03.07.01.005-8 (tratamento nevralgias faciais) (55)* fator 2,8
Custo da dose da vacina	R\$ 403,30	Resposta à Carta Oficial nº 56/2025/CGATS/DGITS/SECTICS/MS - . SEI: 25000.086909/2025-34
Custo da Herpes disseminada	R\$ 1.045,77	
Custo da infecção Secundária	R\$ 1.173,26	AIH – custo médio das internações (2010-2025) (B027) (14)* fator 2,8
Custo da Infecção do sistema nervoso central	R\$ 3.624,46	
Custo mensal da NPH	R\$ 94,21	Microcusteio calculado (parte da internação teve (14)* fator. 2,8)
Custo da reação oftálmica	R\$ 1.287,52	AIH – custo médio das internações (2010-2025) (B023) (14)* fator 2,8
Custo Sem Complicação NPH	R\$ 824,43	AIH – custo médio das internações (2010-2025) (B029) (14)* fator 2,8
Utilidade Geral (idosos)	0,74	Calculado para pop idosa (interpolação das normas brasileiras)
Utilidade Geral Imunocomprometidos	0,88	Santos 2024 - 10.1186/s12955-021-01671-6 (53)
Desutilidade Ambulatorial	0,273	
Desutilidade Internado complicação	0,66	Desutilidades do You 2018 - 10.1016/j.vaccine.2018.06.049 (48), com
Desutilidade Internado Sem complicação	0,37	proporcional para a população brasileira
Desutilidade NPH	0,37	
Risco Relativo médio eficácia Idosos	0,103	
IC Inferior eficácia Idosos	0,042	
IC Superior eficácia Idosos	0,214	Cunningham 2016 - 10.1056/NEJMoa1603800 (41)
Risco Relativo médio NPH Idosos	0,211	
IC In Inferior f NPH Idosos	0,085	
IC Superior NPH Idosos	0,46	
Risco Relativo médio eficácia imunocomp.	0,19	
IC Inferior eficácia imunocomprometidos	0,09	
IC Superior eficácia imunocomprometidos	0,44	Marra 2024 - 10.1371/journal.pone.0313889 (44)
RR médio NPH imunocomprometidos	0,11	
IC Inferior NPH imunocomprometidos	0,01	
IC Superior NPH imunocomprometidos	0,78	
Idade Inicial Idosos	80	Cunningham 2016 - 10.1056/NEJMoa1603800 (41)
Idade Inicial Imunocomprometidos	35	Calculado
Total pacientes placebo idosos	1917	
Pacientes Infectados Idosos	75	Cunningham 2016 - 10.1056/NEJMoa1603800 (41)
Pacientes NPH Idosos	7	
Total pacientes placebo imunocomprometidos	851	
Pacientes Infectados imunocomprometidos	135	Bastidas 2019 10.1001/jama.2019.9053 (45)
Pacientes NPH imunocomprometidos	9	

IC: intervalo de confiança; NPH: neuralgia pós-herpética.

*IC calculado: <https://sample-size.net/confidence-interval-proportion/>

Análise de Sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, com um Diagrama de Tornado a fim de avaliar as variáveis que mais impactavam o modelo e poderiam produzir mais incerteza na análise. Também foi construída uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlos de segunda ordem. Para tal, os parâmetros de custos das complicações de hospitalização, tratamento ambulatorial e acompanhamento da NPH, foram considerados como distribuição gama. A eficácia da vacina foi considerada como uma distribuição Lognormal para ambas as populações, com seus respectivos intervalos de confiança. As idades iniciais dos pacientes em ambas as

populações também foram calculadas como distribuição do tipo PERT, onde a idade mais provável para idosos era de 80 anos e imunocomprometidos 35. Com variação entre 80 e 100 anos para idosos e 18 a 79 anos para imunocomprometidos.

Resultados da análise de custo-efetividade

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que ao final do horizonte temporal a estratégia de vacinação possui um custo incremental de R\$ 796,21 proporcionando um ganho incremental de 0,00405 QALYs em relação a não vacinar. Isso resulta em uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$ 196.384,84/QALY (Tabela 9).

Tabela 9. Resultado da análise de custo-utilidade.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	Efetividade incremental	ICER (R\$/QALY)
Sem Vacina	12,59		7,2045		
Com vacina	808,80	796,21	7,2086	0,00405	196.384,84

ICER: razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de sensibilidade determinística, no Diagrama de Tornado é possível observar que a variável que mais impactou os resultados foi a Idade inicial dos pacientes idosos, que respondem por cerca de 90% dos resultados da coorte e que produziram variações no ICER que não foram capazes de posicionar a vacina abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY.

Outras variáveis importantes são o custo da dose da vacina que foi variada em mais ou menos 20% do valor médio proposto e taxa de desconto que variou de 0% a 5%. A perda de utilidade na fase aguda da doença (desutilidade ambulatorial) também foi um parâmetro importante na variação do ICER na análise de sensibilidade, enquanto **a desutilidade da NPH praticamente não influenciou no modelo. Isso ocorreu devido à baixa prevalência da NPH em ambas as populações.**

A variação em nenhum parâmetro tornou a alternativa da vacina custo-efetiva sob o limiar de R\$40.000/QALY como mostra a Figura 12.

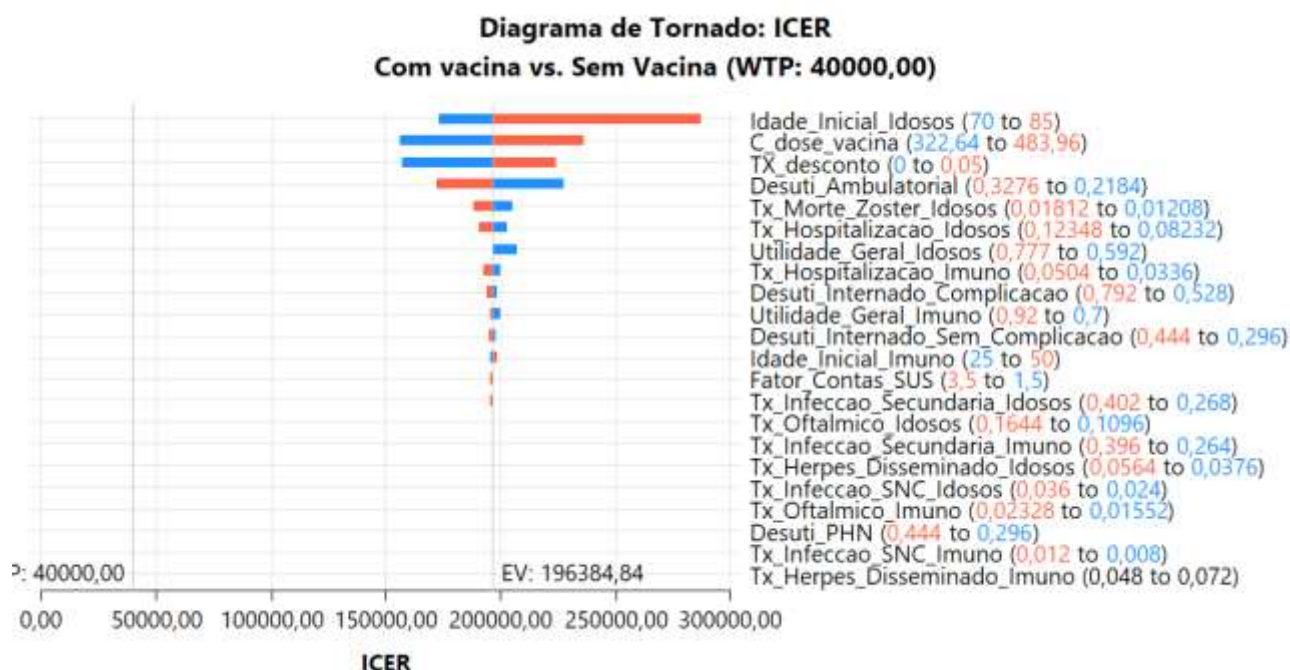


Figura 12. Diagrama de Tornado da análise determinística do modelo da vacina contra herpes-zóster.

Foram simulados 1.000 pacientes na análise probabilística (Monte Carlo de segunda ordem) que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina após as simulações probabilísticas foi de R\$ 796,30 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,00405 QALY ao longo de um ano. O ICER médio foi de R\$ 196.809,38 /QALY. A Tabela 10 resume esses resultados para a vacina da dengue.

Tabela 10. Resultado médio da razão de custo-efetividade incremental da análise probabilística.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	Efetividade incremental	ICER (R\$/QALY)
Sem Vacina	12,45		7,2046		
Com vacina	808,75	796,30	7,2086	0,00405	196.809,38

ICER: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados da avaliação usando o QALY como desfecho, produziram valores médios de ICER maiores que os limiares de disposição a pagar do SUS para doenças infecciosas que é de R\$40.000/QALY. Isso ocorreu em 100% das 1.000 simulações como mostra a Figura 13.

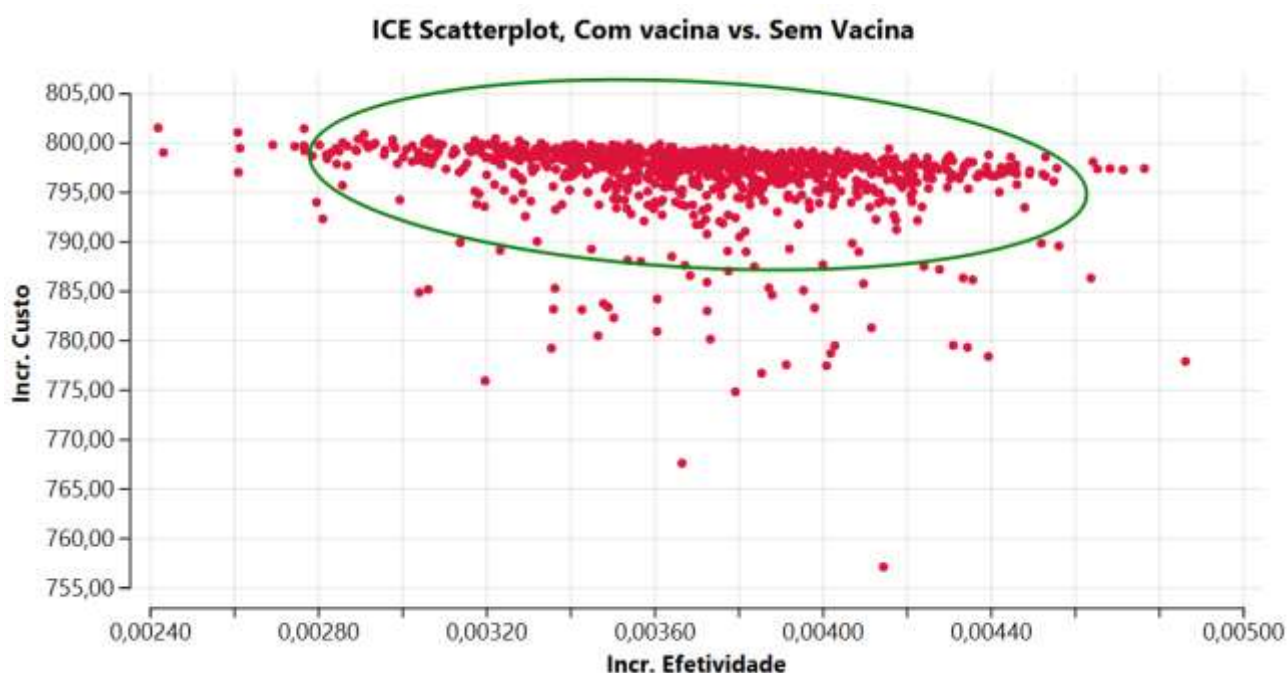


Figura 13. Gráfico de dispersão da análise probabilística do modelo da vacina contra herpes-zóster.

A baixa dispersão dos pontos ao longo do eixo de custos, se deve a baixa incidência dos eventos aos quais a vacina é capaz de proteger, como as internações e suas possíveis complicações. O maior diferenciador de custos foi o próprio custo da dose da vacina que possui um valor determinado e não entrou na análise probabilística.

É importante destacar que modelos de custos-utilidade (utilizando QALY como desfecho) ou por anos de vida ganho (LYG) possuem pior desempenho em idosos uma vez que a expectativa de vida é pequena. Os estados de saúde incluídos no modelo (herpes-zoster agudo, NPH e outras complicações) possuem alto impacto na qualidade de vida e a vacina é eficaz.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação da vacina, considerando a população de idosos e imunocomprometidos em um horizonte de cinco anos. Foram utilizadas projeções do IBGE para calcular o aumento populacional de idosos e imunocomprometidos nos anos seguintes ao primeiro da incorporação. Os custos da análise considerados foi o preço proposto para a aquisição da vacina, considerando que seriam duas doses por paciente para o horizonte de cinco anos. Como a análise de custo-efetividade mostrou que os custos em saúde evitados com a aplicação da vacina seriam de pouco impacto, como mostrou o diagrama de tornado e o gráfico de dispersão, optou-se por utilizar apenas o custo da vacina na análise de impacto orçamentário. A

empresa apresentou, por meio de resposta Ofício nº 56/2025/CGATS/DGITS/SECTICS/MS - NUP 25000.086909/2025-34, um número máximo de doses a serem fornecidas anualmente. Foi informado que apenas 3 milhões de doses da vacina seriam disponibilizadas por ano, tornando possível vacinar apenas 1,5 milhões de pacientes por ano. Considerando as estimativas da população elegível, teríamos já candidatos a tomar a vacina, em torno de 5.456.211 pacientes, conforme descrito no item 7.1 deste relatório. Considerando as projeções populacionais para idosos e imunossuprimidos, teríamos um quantitativo de novos candidatos a vacina para os próximos anos segundo a tabela a seguir:

Tabela 11. Número de novos candidatos à vacinação nos anos dois a cinco (incidentes)

	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de incidentes	229.788	247.043	260.804	277.305

Assim, a quantidade de pacientes que tomariam a vacina ao longo dos anos seria de 1,5 milhão por ano, nos quatro primeiros anos, limitado pelo número máximo de doses. No último ano, seria vacinado o restante da população de incidentes, conforme apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Número de pacientes a serem vacinados a cada ano

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de vacinados por ano	1.500.000	1.500.000	1.500.000	1.500.000	471.151

Considerando um *market share* de 100%, ao longo de cinco anos teríamos 6.471.151 pacientes beneficiados. Ao vacinar 1,5 milhão de pacientes por ano, teríamos um custo de R\$ 1,2 bilhão por ano e, no quinto ano, a vacinação dos 471 mil pacientes restantes com um custo de R\$ 380 milhões. Ao final de cinco anos, o investimento total seria de R\$ 5,2 bilhões. Na Tabela 13 são apresentados os resultados do impacto ao longo deste período.

Tabela 13. Impacto orçamentário em cinco anos da vacina recombinante de herpes-zóster.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Custo da vacinação (R\$)	1.209.900.000,00	1.209.900.000,00	1.209.900.000,00	1.209.900.000,00	380.030.396,60	5.219.630.396,60

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Health System (NHS) - Reino Unido

No Reino Unido, a vacina recombinante adjuvada (Shingrix®) contra herpes-zóster tem recomendação para indivíduos ≥ 60 anos e indivíduos imunocomprometidos ≥ 50 anos desde 2019, mas para os imunocompetentes (≥ 60 anos), só foi implementada em 2023. A implementação ocorrerá em fases, ao longo de um período de 10 anos, e atualmente ainda está entre aqueles de 65 a 70 anos de idade (56).

Canadá

O comitê *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) do Canadá, recomenda a vacina para indivíduos com idade ≥ 50 anos sem contraindicações, incluindo aqueles previamente vacinados com a vacina anti-herpes-zóster de vírus atenuado ou que tenham histórico de herpes-zóster. A vacina também é recomendada para adultos imunocomprometidos com ≥ 50 anos de idade, caso a caso (57).

Austrália

O programa nacional de imunização da Austrália recomenda a imunização com a vacina anti herpes-zóster RZV para indivíduos com idade ≥ 65 anos, aborígenes e habitantes das Ilhas do Estreito de Torres com idade ≥ 50 anos, e indivíduos com idade ≥ 18 anos consideradas com risco aumentado de herpes-zóster devido a uma condição subjacente ou tratamentos imunomoduladores/imunossupressores (58).

Nova Zelândia

O *Immunisation Advisory Committee* e o *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC), do governo da Nova Zelândia recomendam a imunização com a vacina anti herpes-zóster RZV em indivíduos com idade ≥ 65 anos e pessoas com idade ≥ 18 anos imunocomprometidas (pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante de órgão sólido, portadores de neoplasias hematológica, pessoas vivendo com infecção por HIV mal controlada; pessoas em uso de medicamentos antirreumáticos modificadores da

doença para lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática ou artrite reumatoide; ou doença renal em estágio terminal; ou imunodeficiência primária) (59,60).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar vacinas potenciais contra herpes zoster. A busca não foi restrita para a população imunocomprometida com idade igual ou superior a 18 anos, com risco aumentado para herpes zoster. A busca foi realizada em junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B02 (herpes zoster), fases de estudo 3,4 (61);
- (2) ClinicalTrials: Herpes Zoster | Other terms: Vaccine | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (62);
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Varicella zoster virus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("vaccine") (63).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando vacinas resultantes da busca supracitada. Foram consideradas vacinas com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (64–66).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não se detectou vacinas potenciais contra herpes-zóster.

Entretanto, cabe informar que foram localizados **laboratórios farmacêuticos chineses** que estão testando **vacinas recombinantes adjuvantadas contra herpes zoster**, com plataformas de

desenvolvimento muito semelhantes a tecnologia em avaliação (Shingrix®), com estudos de fase 3 em andamento.

Relatório preliminar

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O herpes-zóster é uma erupção cutânea dolorosa e alguns pacientes seguem com complicações da doença de alto impacto como NPH, herpes-zóster disseminado ou oftálmico, responsáveis por um comprometimento na qualidade de vida. O tratamento é longo, caro e nem sempre eficiente.

Baseado em dois ensaios clínicos randomizados que incluíram uma população ≥ 80 anos, com moderada certeza da evidência pelo GRADE, a vacina RZV se mostrou eficaz na redução dos eventos. A vacina foi considerada segura para ambas as populações.

Na análise de custo-efetividade a vacina RZV apresentou um ICER de R\$ 196.384,84 /QALY. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram no resultado foram a Idade inicial dos pacientes idosos e o custo da dose da vacina.

A análise de impacto orçamentário considerou o número máximo de doses ofertado, de 3 milhões, correspondente a vacinação de 1,5 milhão de pacientes por ano. Considerando um *market share* de 100%, o impacto incremental calculado foi de R\$ 5,2 bilhões em cinco anos, sendo R\$ 1,2 bilhão gastos em cada ano dos quatro primeiros anos, e R\$ 380 milhões no último ano.

O herpes-zóster representa uma carga relevante para o SUS, afetando especialmente idosos e imunocomprometidos, com impacto em qualidade de vida, internações e mortalidade. Embora a vacina recombinante adjuvada tenha demonstrado alta eficácia na prevenção da manifestação do herpes-zóster e do NPH, não foi custo-efetiva e apresentou um elevado impacto orçamentário no preço proposto.

Modelos de custo-utilidade pode apresentar limitações metodológicas para estimar benefícios em idosos, uma vez que a estimativa de sobrevida é limitada quando comparada a populações mais jovens (67).

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 49/2025 esteve aberta durante o período entre 28/05/2025 e 06/06/2025 e recebeu 240 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, a representante relatou que reside em São Bernardo do Campo, no estado de São Paulo, e que não possui qualquer vínculo com a indústria. Informou que foi diagnosticada com mieloma múltiplo há dez anos. Em 2016, foi submetida a dois transplantes de medula: um autólogo, em que as células-tronco vêm do próprio paciente, e outro alogênico, em que as células-tronco vêm de um doador. No ano seguinte ao transplante, ao interromper o medicamento Aciclovir, indicado para tratamento de infecções na pele, a representante apresentou um quadro de herpes-zóster. Segundo o médico responsável pelo acompanhamento, a dor relatada pela representante era de intensidade semelhante à dor do parto. Diante deste quadro, foi indicada a internação hospitalar, contudo, a representante optou por não ser internada considerando seu histórico recente de internações. Retornou para casa, porém seu estado de saúde agravou e ela precisou retornar ao hospital.

Três dias após o início dos sintomas de herpes-zóster, o lado direito do seu corpo encontrava-se significativamente comprometido, com quantidade elevada de lesões na pele, conforme demonstrado em imagens apresentadas durante relato. A NPH, dor nas regiões afetadas, era intensa e persistiu por anos, mesmo com o uso contínuo de medicamentos.

Cerca de dois anos e meio após o início dos sintomas, a representante informou ter sido vacinada contra o herpes-zóster, apresentando melhora das dores associadas às lesões. No entanto, pontuou que o alto custo da vacina representa um obstáculo importante para pessoas em situação de vulnerabilidade socioeconômica, ressaltando a necessidade da sua incorporação ao SUS.

O vídeo da 24ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#)

12 DISCUSSÃO NA DELIBERAÇÃO PRELIMINAR

A deliberação por parte dos membros do Comitê de Medicamentos tratou dos seguintes temas: esclarecimentos sobre a certeza na evidência rebaixada; o parâmetro de 3% de taxa de desconto na AvE; impacto de incorporação dirigida para população imunocomprometida; e o alto valor do impacto orçamentário.

Os representantes do NATS INC explicaram que a certeza na evidência foi rebaixada por se tratar de uma evidência indireta, uma vez que a população da qual se obteve o dado de eficácia consistiu em pacientes acima de 70 anos, enquanto a população de interesse para a presente avaliação é apenas para idosos acima de 80 anos.

A respeito do uso da taxa de 3% de desconto o NATS explicou que a vacina apresenta efeitos não só imediatos, mas também ao longo do tempo. Associado a isso, dado a não custo-efetividade da tecnologia, uma taxa de desconto menor tentaria captar os benefícios a longo prazo, que em alguns estudos de custo efetividade para vacina podem chegar a 0%. Assim a escolha de uma taxa intermediária entre 5% preconizado para medicamentos e 0% tentou incluir os efeitos prolongados não mensuráveis no modelo.

Sobre o valor do impacto orçamentário considerando-se apenas a população de imunocomprometidos, durante a reunião foram conduzidos alguns cálculos para dar uma estimativa que resultou em R\$ 500.000.000,00 (quinhentos milhões de reais) anualmente. O NATS se comprometeu a refazê-los e apresentá-los para a deliberação final. O Diretor do PNI esclareceu que esse montante significa 15% do orçamento anual da pasta. A especialista convidada da AMB enfatizou a importância da prevenção do herpes zóster nos pacientes imunocomprometidos, e entende que a extensão para o grupo de idosos é impeditiva para o orçamento. Os membros do CONASS, CONASEMS, SGTES e a diretoria do PNI reforçaram a necessidade de oferta de preço compatível com o sistema público. O Diretor do PNI solicitou que fosse realizado o cálculo de custo para se atingir o limiar de custo-efetividade.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aos 15 dias do mês de agosto de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 24ª Reunião Extraordinária da Conitec deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar desfavorável para a incorporação da vacina para herpes zóster para a prevenção do herpes-zóster em idosos com idade ≥ 80 anos e indivíduos imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos. Para essa recomendação preliminar reconheceu-se a importância da vacina do herpes zóster, mas considerações adicionais sobre a oferta de preço devem ser negociadas para que se chegue a um valor de impacto orçamentário sustentável.

REFERÊNCIAS

1. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 2;1(1):15016.
2. Bader MS. Herpes Zoster: Diagnostic, Therapeutic, and Preventive Approaches. *Postgrad Med*. 2013 Sep 13;125(5):78–91.
3. Cohen KR, Salbu RL, Frank J, Israel I. Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. *P T*. 2013 Apr;38(4):217–27.
4. Rajbhandari L, Shukla P, Jagdish B, Mandalla A, Li Q, Ali MA, et al. Nectin-1 Is an Entry Mediator for Varicella-Zoster Virus Infection of Human Neurons. *J Virol*. 2021 Oct 27;95(22).
5. Garcia JBS, Ferro LSG, Carvalho AB, da Rocha RM, de Souza LML. Severe Carbamazepine-Induced Cutaneous Reaction in the Treatment of Post-herpetic Neuralgia. Case Report. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2010 Jul;60(4):429–37.
6. Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract*. 2009 Sep;63(9):1386–91.
7. Schmader KE, Dworkin RH. Natural History and Treatment of Herpes Zoster. *J Pain*. 2008 Jan;9(1):3–9.
8. Portella AVT, Gomes JMA, Marques HG, Aguiar LR. Neuralgia pós-herpética em área anatômica pouco usual: relato de caso. *Revista Dor*. 2012 Jun;13(2):187–90.
9. Dworkin RH, Gnann JW, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008 Jan;9(1 Suppl 1):S37-44.
10. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice ASC. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *PLoS Med*. 2005 Jul 26;2(7):e164.
11. Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*. 2007 Mar;128(1–2):148–56.
12. van Oorschot D, Vroiling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1714–32.
13. Ministério da Saúde. Conjuntos de dados - Open Data. 2025 [cited 2025 Jun 2]. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA/SUS. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>

14. Ministério da Saúde. Conjuntos de dados - Open Data. 2025 [cited 2025 Jun 2]. Sistema de Informações Hospitalares do SUS - SIH/SUS. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-sus/>
15. Ministério da Saúde. Conjuntos de dados - Open Data. 2025 [cited 2022 Nov 3]. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>
16. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, Sauver JL St., Kurland MJ, Sy LS. A Population-Based Study of the Incidence and Complication Rates of Herpes Zoster Before Zoster Vaccine Introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1341–9.
17. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jan;7(1):ofaa005.
18. Zhang JX, Joesoef RM, Bialek S, Wang C, Harpaz R. Association of Physical Trauma With Risk of Herpes Zoster Among Medicare Beneficiaries in the United States. *Journal of Infectious Diseases.* 2013 Mar 15;207(6):1007–11.
19. Srivastava R, Katiyar V, Agrawal S. Posttraumatic maxillary and ophthalmic herpes zoster in an immune-competent female – A unique presentation. *Oman J Ophthalmol.* 2020;13(1):46.
20. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of Varicella–Zoster Virus Infection in Severely Immunocompromised Patients. *New England Journal of Medicine.* 1986 Jan 23;314(4):208–12.
21. Nair PA, Patel BC. Herpes Zoster. 2025.
22. Cohen JL. Herpes Zoster. *New England Journal of Medicine.* 2013 Jul 18;369(3):255–63.
23. Hayward AR, Herberger M. Lymphocyte responses to varicella zoster virus in the elderly. *J Clin Immunol.* 1987 Mar;7(2):174–8.
24. Wu CL, Raja SN. An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2008 Jan;9(1 Suppl 1):S19-30.
25. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *Drugs Aging.* 2008;25(12):991–1006.
26. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician.* 2000 Apr 15;61(8):2437–44, 2447–8.
27. Watson CPN. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *CMAJ [Internet].* 2010 Nov 9 [cited 2025 Apr 17];182(16):1713–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921245/>

28. Mesquita M, Froes F. Hospital admissions for herpes zoster in Portugal between 2000 and 2010. *Acta Med Port.* 2013;26(5):531–6.
29. Murray A V., Reisinger KS, Kerzner B, Stek JE, Sausser TA, Xu J, et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin.* 2011 Nov 27;7(11):1130–6.
30. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: An observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain.* 2012 Feb;153(2):342–9.
31. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *Journal of Clinical Virology.* 2010 May;48:S2–7.
32. Kim SH, Park SH, Choi SM, Lee DG. Implementation of Hospital Policy for Healthcare Workers and Patients Exposed to Varicella-Zoster Virus. *J Korean Med Sci.* 2018;33(36).
33. Yang J, Liu J, Xing F, Ye H, Dai G, Liu M, et al. Nosocomial transmission of chickenpox and varicella zoster virus seroprevalence rate amongst healthcare workers in a teaching hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2019 Dec 5;19(1):582.
34. Coelho PAB, Coelho PB, Carvalho N de C, Duncan MS. Diagnóstico e manejo do herpes-zóster pelo médico de família e comunidade. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade.* 2014 Aug 28;9(32):279–85.
35. Roxas M. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: diagnosis and therapeutic considerations. *Altern Med Rev.* 2006 Jun;11(2):102–13.
36. Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2025 Apr 18];14(1):31–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10548128/>
37. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. [cited 2025 Jun 2]. Herpes (Cobreiro). Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/herpes>
38. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Tratamento - Herpes (Cobreiro).
39. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - Volume 1. Vol. 1. Brasília; 2017. 1–250 p.
40. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2087–96.

41. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep 15;375(11):1019–32.
42. Boutry C, Hastie A, Díez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 28;74(8):1459–67.
43. Strezova A, Díez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct;9(10):ofac485.
44. Marra F, Yip M, Cragg JJ, Vadlamudi NK. Systematic review and meta-analysis of recombinant herpes zoster vaccine in immunocompromised populations. *PLoS One*. 2024 Nov 25;19(11):e0313889.
45. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):123.
46. Fiore J, Co-van der Mee MM, Maldonado A, Glasser L, Watson P. Safety and reactogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021;9:25151355211057480.
47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
48. You JHS, Ming W kit, Lee C fei, Tsang OT yin, Chan PK sheung. Potential cost-effectiveness of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine for older adults in Hong Kong. *Vaccine*. 2018 Jul;36(31):4610–20.
49. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis*. 2011 Dec 16;11(1):173.
50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 7]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>

51. Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Lu CY, Shao PL, et al. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine*. 2010 Feb;28(5):1217–20.
52. Saúde BrasilM da, Cruz FO. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;117–117.
53. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
54. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, Medication Use, and Health-Related Quality of Life in Older Persons With Postherpetic Neuralgia: Results From a Population-Based Survey. *J Pain*. 2005 Jun;6(6):356–63.
55. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2022 [cited 2022 Nov 3]. Tabela Unificada do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
56. National Health Service (NHS). Vaccinations. 2023. Shingles vaccine.
57. GOVERNMENT OF CANADA. Vaccination of Specific Populations. 2024 [cited 2025 Apr 29]. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#non-live>
58. Department of Health and Aged Care, National Immunisation Program. Shingles vaccination from September 2024 [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-11/national-immunisation-program-shingles-vaccination-program-advice-for-health-professionals.pdf>
59. Pharmac. Medicine funding and supply. 2025 [cited 2025 Apr 29]. Shingles vaccine: Funding status. Available from: <https://www.pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/medicine-notices/shingrix>
60. Immunisation Advisory Committee. Recombinant varicella zoster virus vaccine – Prevention of herpes zoster in immunocompromised adults [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/2023-11-09-Shingles-vaccine-for-prevention-of-herpes-zoster-when-immunocompromised.pdf>
61. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Ensaios clínicos autorizados [Internet]. [cited 2025 Jul 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>

62. National Library of Medicine (US). ClinicalTrials.gov [Internet] [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
63. Clarivate [Internet] [Internet]. [cited 2025 Apr 10]. Cortellis. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/advsearch/view.do>
64. Brasil. Governo Federal. gov.br. [cited 2022 Nov 30]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
65. European Medicines Agency - Science Medicines Agency. web site. [cited 2022 Nov 30]. Medicines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
66. United States Government. web site. [cited 2022 Nov 30]. U.S. Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/>

APÊNDICES

Apêndice 1

PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 07 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["Shingrix"]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo "Contenha o Número do Pedido" o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão vigentes para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia Shingrix, foram identificados 3 (três) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA. Patentes vigentes para a tecnologia Shingrix depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0607840	Uso de uma composição imunogênica, e, kit	Glaxosmithkline Biologicals S.A. (BE)	01/03/2026	Combinação de medicamentos ^(a)
PI0619795	Composição imunogênica, composição adjuvante, e, uso de uma composição imunogênica e um adjuvante	Glaxosmithkline Biologicals S.A. (BE)	12/12/2026	Terapia biotecnológica ^(b) , formulação ^(c)
PI0810015	Composição, vacina, kit de vacina, métodos para preparar uma vacina contra influenza adjuvada, e para preparar uma vacina, e, uso de um antígeno do vírus da influenza ou preparação antigênica do mesmo e uma emulsão de óleo em água	Glaxosmithkline Biologicals S.A. (BE)	16/04/2028	Formulação ^(c)

^(a)Combinação de medicamentos: uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. ^(b)Terapia biotecnológica: divulgações de abordagens terapêuticas fora da terapia medicamentosa convencional (por exemplo, métodos para vacinação de DNA, vírus para entrega de genes, terapia celular) e com aplicação terapêutica direta. ^(c)Formulação: formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de

impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 23 de mai. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 23 de mai. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 23 de mai. de 2025.

Número do processo	25000.013498/2025-68
Demanda (tecnologia e condição clínica)	Vacina Herpes Zóster (Shingrix®)
Autoria	Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS) Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
Declaração de conflito de interesses	Sem conflito de interesses.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136