

Síndrome de Ramsay-Hunt associada à meningite e vasculite em indivíduo imunocompetente

Ramsay-Hunt syndrome associated with meningitis and vasculitis in an immunocompetent individual



Flávia Carolina Soares Bonato^{1*}
Rene Leandro Magalhães Rivero²
José Ernesto Vidal^{3,4,5}

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Departamento de Doenças Infecciosas - São Paulo - São Paulo - Brasil

² Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Setor de Radiologia, Divisão de Apoio ao Diagnóstico e Terapêutica - São Paulo - SP - Brasil

³ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Departamento de Neurologia - São Paulo - SP - Brasil

⁴ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Divisão de Moléstias Infecciosas - São Paulo - SP - Brasil

⁵ - Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, LIM 49 - São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 24 Fevereiro 2024

Aceito: 16 Março 2024

Publicado: 30 Abril 2024

*Autor para correspondência:

Flávia Carolina Soares Bonato
E-mail: flaviacsb22@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240340

RESUMO

O vírus varicela zoster (VVZ) causa a varicela como infecção primária e sua reativação leva à herpes zóster, que é uma erupção cutânea vesicular dolorosa na distribuição de um dermatomo associado à neuralgia. A sua reativação no sistema nervoso central também é possível e acontece sob a forma de meningite, meningoradiculite, mielopatia, vasculite e síndrome de Ramsay-Hunt. Neste relato, descrevemos o caso de um paciente de 22 anos do sexo masculino e previamente hígido, que apresentou hemiplegia à direita e paralisia facial periférica associada a vesículas dolorosas em pavilhão auditivo ipsilateral, febre e cefaleia. A ressonância magnética de encéfalo com estudo dos vasos arteriais evidenciou achados compatíveis com vasculite em segmento longo da artéria carótida interna à esquerda. Apesar das pesquisas dos vírus da família herpes por biologia molecular terem sido negativas no líquido, pudemos documentar altos títulos de anticorpos IgG para varicela zoster em duas amostras diferentes de sangue periférico. Decorridas duas semanas do início do tratamento com aciclovir parenteral, o paciente já se encontrava assintomático e com melhora expressiva dos déficits neurológicos. O presente relato ressalta a importância de incluir a reativação do VVZ como causa de meningite e vasculite em indivíduos jovens, sem comorbidades e aparentemente imunocompetentes.

Descritores: Herpes zoster da orelha externa; Sistema nervoso central; Vasculite; Meningite viral; Infecção pelo vírus da varicela zoster; Relato de caso.

ABSTRACT

The varicella zoster virus (VZV) causes chickenpox as a primary infection and its reactivation leads to herpes zoster, which is a painful vesicular rash with dermatomal distribution associated with neuralgia. It may also be reactivated in the central nervous system in the form of meningitis, meningoradiculitis, myelopathy, vasculitis and Ramsay-Hunt syndrome. In this report, we describe the case of a previously healthy 22-year-old man who presented with right hemiplegia and peripheral facial paralysis associated with painful vesicles in the ipsilateral auditory pavilion, accompanied by fever and headache. Magnetic resonance imaging of the brain, with a study of the arterial vessels, revealed findings compatible with vasculitis in the long segment of the left internal carotid artery. Although molecular biology tests of cerebrospinal fluid for herpes family viruses were negative, high titers of immunoglobulin G antibodies to varicella zoster in two different peripheral blood samples were observed. Two weeks after initiating treatment with parenteral acyclovir, the patient was asymptomatic and his neurological deficits improved significantly. This report highlights the importance of VZV reactivation as a cause of meningitis and vasculitis in young, immunocompetent individuals without comorbidities.

Headings: Herpes Zoster Oticus; Central Nervous System; Vasculitis; Meningitis, Viral; Varicella Zoster Virus Infection; Case Report.

INTRODUÇÃO

O vírus varicela zoster (VVZ) é um herpes vírus humano que causa a varicela como infecção primária^{1,2}. À medida que a imunidade celular do

hospedeiro diminui, o VVZ pode reativar e causar a herpes zoster e a neuralgia pós herpética³. Quando reativado no sistema nervoso central (SNC), o VVZ pode se manifestar sob a forma de meningite, encefalite, mielopatia, vasculite e síndrome de Ramsay-Hunt (SRH)^{4,5}.

A SRH é caracterizada pela associação do herpes zoster óptico com a paralisia facial periférica^{5,6}. Na vasculite por VVZ, a reativação dos vírus latentes acontece nos gânglios trigeminais até as artérias cerebrais^{1,4,7,8}. As manifestações mais comuns acontecem sob a forma de acidente vascular cerebral (AVC), dissecação ou trombose de seios venosos^{4,6,9,10}.

O diagnóstico das reativações neurológicas é sustentado pela relação temporal entre o início dos sintomas e a presença da erupção cutânea^{11,12}. A confirmação laboratorial consiste na detecção de material genético do VVZ (DNA-VVZ) ou de anticorpos IgG anti-VVZ no líquor^{7,10,13}. Adicionalmente, as neuroimagens podem contribuir com a suspeita diagnóstica¹⁴. O tratamento preferencial das manifestações neurológicas consiste no uso do aciclovir endovenoso e deve ser instituído na fase aguda da doença por estar associado a uma redução na incidência de AVC^{4,5,15,16}.

Neste estudo, relatamos um paciente com quadro de meningite e vasculite pelo VVZ, sucedido pela SRH. Trata-se de uma apresentação incomum tanto pelas características do paciente quanto pelo sítio de reativação, com desfecho favorável após o diagnóstico e a instituição do tratamento antiviral.

RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente do sexo masculino de 22 anos, sem comorbidades conhecidas. Para fins didáticos,

a sequência cronológica dos principais eventos descritos a seguir está apresentada na Figura 1.

Há cerca de 15 dias, o paciente buscou atendimento médico em sua cidade de origem (São Carlos/SP) com queixa de perda de força muscular à direita, onde lhe foi dado o diagnóstico de AVC isquêmico e foram prescritos antiagregantes plaquetários. Depois de uma semana, porém, evoluiu com cefaleia holocraniana associada à febre aferida, vômitos e lesões vesiculares dolorosas no conduto e pavilhão auditivo direito. Nesta ocasião, recebeu diagnóstico de otite média aguda e lhe foi prescrita antibioticoterapia por via oral. Por não ter havido melhora clínica, o paciente procurou outro serviço onde foi realizada uma punção lombar para investigação - lá permaneceu internado por sete dias, até ser transferido para hospital de doenças infecciosas em São Paulo/SP. Na ficha de encaminhamento constava um resultado positivo de tinta da China no líquor acompanhado da prescrição de anfotericina B (sem informação adicional sobre a posologia) para o tratamento de meningite criptocócica. Em São Paulo foi admitido em bom estado geral, hemodinamicamente estável e afebril. A primeira avaliação da equipe de neurologia constatou paralisia facial periférica e hemiparesia completa à direita, assim como reflexo tricipital exaltado e cutâneo plantar em extensão à direita. A ressonância magnética (RM) de crânio demonstrou lesão isquêmica recente na região nucleocapsular esquerda, no território da artéria coroídea anterior (Figura 2, imagens de A a D). Realizada nova punção lombar, a análise do líquor revelou pleocitose linfomonocitária, sem evidência de qualquer agente etiológico (incluindo *Cryptococcus* spp. através do teste de fluxo lateral, o qual também foi negativo em amostra

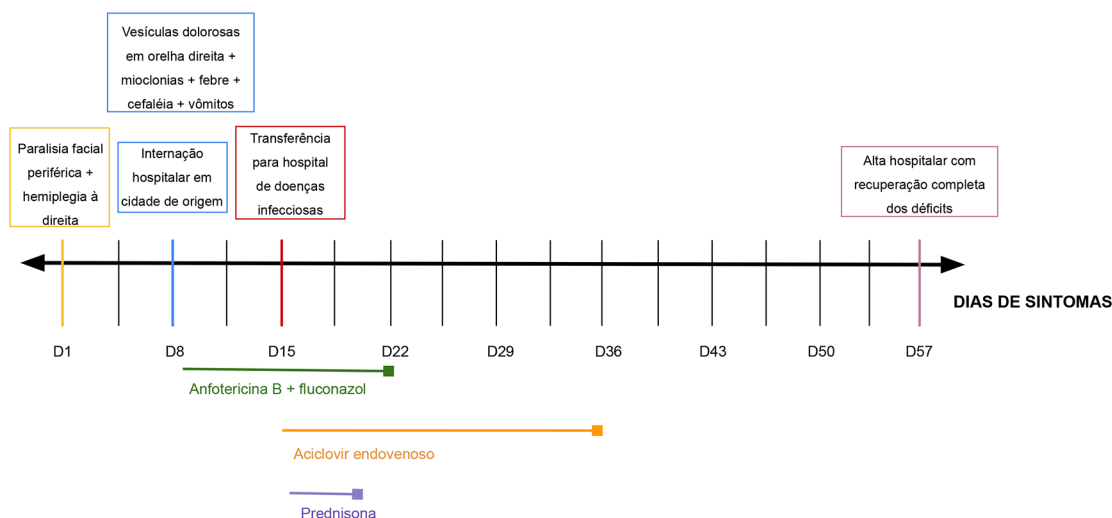


Figura 1. Linha do tempo com os principais eventos ocorridos ao longo do caso relatado.

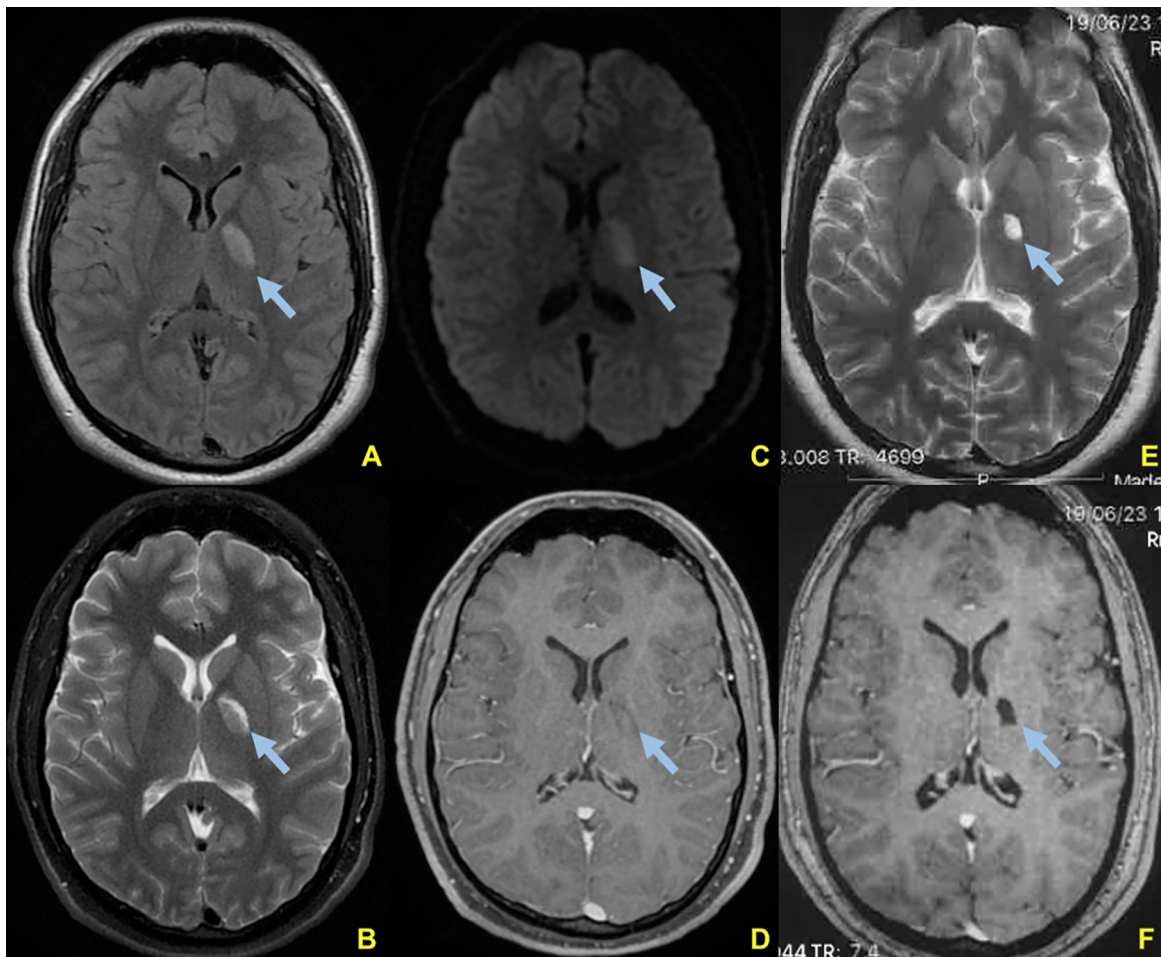


Figura 2. Exame de RM do crânio realizado na primeira semana de internação. Nas duas primeiras fileiras, as setas azuis nas imagens A (FLAIR), B (T2), C (difusão) e D (T1 pós-gadolinio) apontam para a lesão isquêmica recente na região nucleocapsular esquerda, envolvendo o braço posterior da cápsula interna deste lado (território de artéria coroídea anterior). Na terceira fileira, podemos observar as imagens E (T2) e F (T1 pós-gadolinio) do exame de seguimento do paciente, decorridos dois anos do evento relatado, mostrando infarto lacunar crônico instalado na região nucleocapsular esquerda.

sanguínea obtida de punção capilar). Estes resultados negativos foram consistentes nas punções líquóricas subsequentes, assim como as repetidas pesquisas dos vírus da família herpes por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) demonstradas na Tabela 1. As sorologias para sífilis, hepatites e HIV foram não reagentes. A dosagem de anticorpos séricos IgG contra VVZ, por outro lado, alcançou títulos maiores que 4.000mUI/mL (para um valor de referência menor que 150mUI/mL).

Diante do diagnóstico clínico de SRH associada à meningite, sendo ambas possivelmente causadas pelo VVZ (apesar de não confirmadas na análise líquórica), foi iniciado tratamento com aciclovir endovenoso 750mg três vezes ao dia. Também se optou por manter o tratamento de criptococose cerebral com anfotericina B deoxicolato 50mg/dia e fluconazol 200mg duas vezes ao dia, até uma

melhor elucidação diagnóstica do caso. Procedeu-se, então, a uma angioressonância magnética (angioRM) de encéfalo realizada com protocolo de avaliação da parede vascular (“black blood”), a qual evidenciou a presença de processo inflamatório nas camadas médias e muscular do segmento longo da artéria carótida interna (nas porções intra e extracraniana) à esquerda (Figura 3). Os diagnósticos diferenciais que se estabeleceram após tal evidência radiológica foram uma vasculite ou uma dissecação da carótida interna esquerda, sendo esta menos provável. Nos exames de triagem para doenças autoimunes com o intuito de investigar os diagnósticos diferenciais das vasculites de SNC, as pesquisas de autoanticorpos foram negativas.

Após duas semanas do tratamento com o aciclovir parenteral, o paciente já se encontrava com melhora expressiva dos déficits neurológicos iniciais. Diante disto,

Tabela 1. Resultados dos exames do líquido em amostras coletadas ao longo da internação hospitalar em São Paulo/SP.

	2º dia de internação	18º dia de internação	24º dia de internação
Cor Aspecto	Incolor límpido	Incolor límpido	Incolor límpido
Proteínas /mm ³	31	37	24
Glicose /mm ³	51	49	56
Hemácias /mm ³	0	2	20
Leveduras /mm ³	0	0	0
Lactato (mg/dL)	12	12	12
Celularidade total /mm ³	180	22	22
% Neutrófilos Macrófagos Linfócitos Monócitos	0 6% 82% 7%	0 0 92% 6%	0 0 90% 8%
Bacterioscopia (GRAM)	Negativo	Negativo	Negativo
Cultura para aeróbios	Negativo	Negativo	Negativo
Cultura para fungos	Negativo	Negativo	Negativo
Teste de fluxo lateral para <i>Cryptococcus spp.</i>	Negativo	Negativo	Negativo
Tinta da China	Negativo	Negativo	Negativo
Bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)	Negativo	Negativo	Negativo
PCR para <i>M. tuberculosis</i>	Não detectado	Não detectado	Não detectado
PCR para herpes vírus tipo 1	Não detectado	Não detectado	Não detectado
PCR para herpes vírus tipo 2	Não detectado	Não detectado	Não detectado
PCR para varicela	Não detectado	Não detectado	Não detectado
PCR para citomegalovírus	Não detectado	Não detectado	Não detectado
PCR para Epstein-Barr vírus	Não detectado	Não detectado	Não detectado

PCR = Reação em cadeia da polimerase.

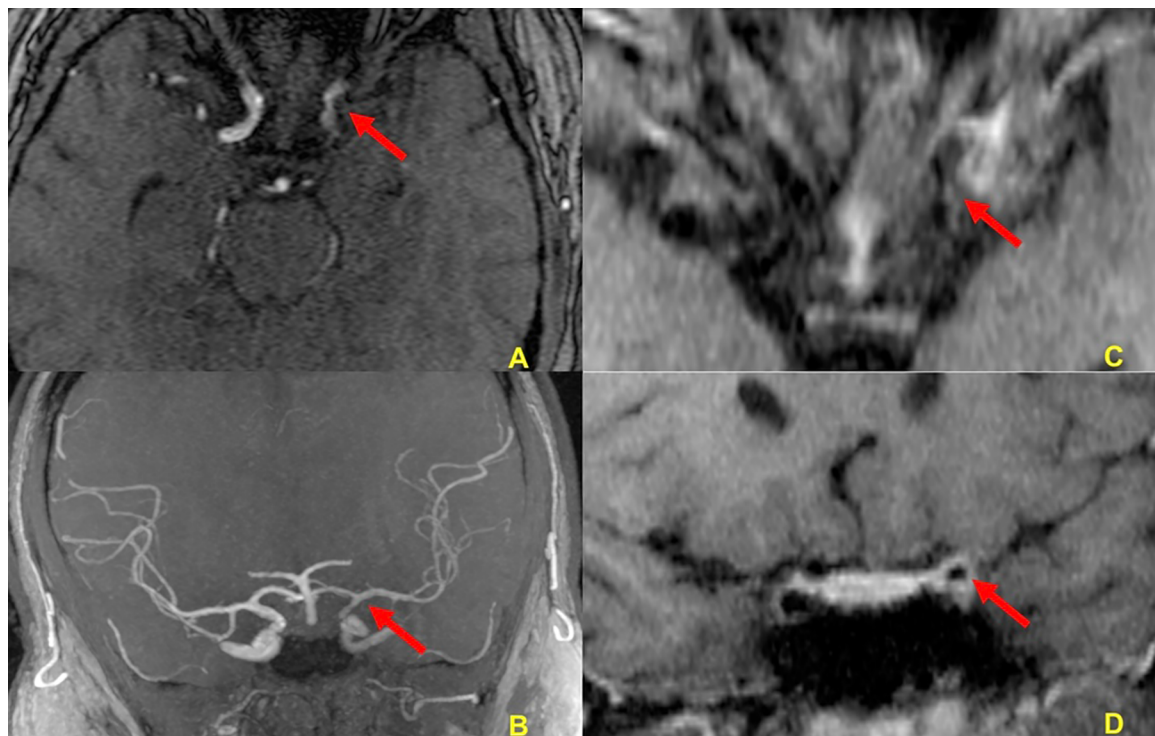


Figura 3. Imagens de angioressonância magnética (angioRM) arterial do crânio com estudo de parede de vasos ("black blood") na época do evento isquêmico. Em A, imagens mostram estenose e irregularidades dos contornos da artéria carótida interna esquerda no segmento supraclinoideo. Em B (plano coronal oblíquo), a imagem mostra redução do sinal de fluxo na artéria carótida interna esquerda, sobretudo no seu segmento supraclinoideo. Em C (plano axial) e D (plano coronal), as imagens demonstram o espessamento parietal com realce pós-gadólíneo de aspecto concêntrico no segmento supraclinoideo da artéria carótida interna esquerda. A artéria coróidea anterior emerge da porção posterior deste segmento. As setas em vermelho apontam para as alterações descritas.

foi questionada a hipótese inicial de criptococose cerebral em discussão multidisciplinar do caso, concluindo-se ter havido um erro de leitura no exame de tinta da China da primeira amostra de líquido, corroborado pela sua negatividade nas demais amostras, além dos achados nas neuroimagens não sugerirem este diagnóstico. Os antifúngicos, portanto, foram suspensos após duas semanas de uso. O paciente completou 20 dias de tratamento com aciclovir (na primeira semana associado à prednisona via oral na dose de 1mg/kg/dia) e, após este período, permaneceu internado no aguardo de, entre outros, reverter lesão renal aguda secundária à medicação. Na sexta semana de internação, recebeu alta hospitalar assintomático, ocasião em que foi coletada nova dosagem de anticorpos séricos IgG contra VVZ para fins de documentação, visto que esta sorologia não representa critério de cura – os títulos de IgG mantinham-se acima de 4.000mUI/mL nesta segunda amostra.

Em seu primeiro retorno ambulatorial, depois de um mês, o paciente permanecia assintomático e sem sequelas motoras ou sensitivas, passando a fazer acompanhamento em sua cidade de origem. Sua mais recente RM de encéfalo (realizada dois anos após o episódio descrito) evidencia a manutenção de lacuna isquêmica entre o joelho e o braço posterior da cápsula interna esquerda (Figura 2, imagens E e F).

DISCUSSÃO

Bases de dados epidemiológicos estimam uma prevalência mundial de 95% de pessoas já expostas ao VVZ^{3,7,13,15}, sendo que esse relato corresponde a um caso de reativação dermatológica e neurológica do VVZ de forma pouco prevalente: a SRH e vasculite arterial^{15,10}. Embora os fatores que interferem na imunidade celular do hospedeiro sejam determinantes na expressão clínica da reativação do VVZ, os fatores de virulência viral também têm sua importância à medida que mutações genéticas induzem as cepas a expressarem diferentes fenótipos nos humanos^{1,3,10,11}. Vale lembrar, assim, que as reativações em SNC podem acontecer mesmo em pacientes imunocompetentes⁵.

É importante salientar a sequência das manifestações apresentadas pelo nosso paciente: primeiramente surgiram sintomas neurológicos focais (diagnosticados como AVC) e, uma semana depois, apareceram as lesões herpéticas em pele. Aproximadamente um de cada três pacientes com vasculite por VVZ não tem quadro dermatológico concomitante^{9,11,12}. Nesse caso, o paciente também apresentou outros achados compatíveis com a meningite herpética, como por exemplo, a pleocitose linfomonocitária no líquido que é uma característica comum neste contexto segundo a literatura^{1,6,9}.

As técnicas de biologia molecular contribuem muito para definir o diagnóstico etiológico. A pesquisa de DNA-VVZ no líquido é frequentemente positiva nas primeiras duas semanas de infecção e se torna indetectável após; se for negativa, portanto, não exclui o diagnóstico em casos de evolução mais arrastada⁸. No nosso caso, a não detecção de DNA-VVZ por técnica de PCR nas punções lombares realizadas (Tabela 1) pode ser justificada pelos respectivos dias de sintomas em que o paciente já se encontrava (Figura 1). A identificação de anticorpos IgG anti-VVZ no líquido, por outro lado, tem valor diagnóstico relevante e superior quando comparado ao diagnóstico molecular, particularmente nos casos de vasculites, quando o início dos sintomas acontece em média quatro semanas após a reativação do vírus^{1,5}. No presente caso, não foi possível realizar a pesquisa de anticorpos IgG anti-VVZ no líquido pela sua indisponibilidade no serviço. No entanto, houve detecção em títulos elevados de anticorpos IgG anti-VVZ em duas amostras diferentes de sangue periférico (na primeira e na sexta semana de internação), o que foi de grande valia para a definição diagnóstica. A maioria dos relatos de casos na literatura não fazem referência a esta ferramenta diagnóstica no sangue, já que a utilizaram no líquido. Contudo, a detecção de anticorpos IgG anti-VVZ em sangue periférico se apresenta como mais uma possível (no nosso caso, a única) evidência laboratorial da presença do VVZ^{6,10}.

Quanto aos aspectos radiológicos, os exames de imagem têm fundamental importância por contribuírem no seguimento evolutivo através de análises comparativas e por auxiliarem a diferenciar os casos de vasculite por VVZ daquelas provocadas por outras etiologias. A neuroimagem nos casos de vasculite por VVZ demonstra lesões superficiais e profundas, especialmente na junção da substância branca com a cinzenta^{1,6,7,16}. Estas alterações devem-se a um remodelamento patológico das artérias cerebrais provocado pela reativação do vírus latente nos gânglios dos nervos cranianos, seguida da disseminação transaxonal para a camada adventícia das artérias cerebrais^{2,4,7,16}. A angiografia cerebral pode demonstrar constrictões nos vasos, seguida de uma dilatação a jusante^{1,14,16}. Já a angioRM com o protocolo “black blood”, como demonstrado neste caso, evidencia o espessamento e o realce dos vasos, os quais estão proporcionalmente relacionados ao grau de inflamação da vasculite do SNC^{1,2,8,10}.

A importância de um tratamento adequado se sustenta em estudos de coorte retrospectiva e revisões sistemáticas que demonstraram que o risco de AVC isquêmico é o dobro nos primeiros 30 dias após a reativação do VVZ^{4,16}, sendo ainda maior nos pacientes que não receberam tratamento antiviral durante a fase aguda¹⁵.

O raciocínio clínico no presente caso foi prejudicado pelo diagnóstico prévio equivocado de neurocriptococose, sem todavia impedir o início da terapêutica direcionada para o VVZ, o que definitivamente trouxe melhores desfechos ao paciente. O tratamento de escolha para os casos de reativação do VVZ em SNC é o aciclovir endovenoso na dose de 10-15mg/kg/dia, três vezes ao dia^{2,3,5}. Alguns pacientes se beneficiam de valaciclovir oral por mais alguns meses após a interrupção do aciclovir, sendo sua suspensão guiada pela resolução dos sintomas⁸. O papel adjuvante da prednisona oral na dose de 1mg/kg/dia no início do tratamento advém do fato das artérias infectadas pelo vírus possuírem grande quantidade de células inflamatórias, entretanto prolongar seu uso não é recomendado por potencializar a replicação viral^{2,13,16}.

Os antecedentes do paciente em relação à varicela na infância e seus dados vacinais eram desconhecidos. As vacinas atualmente disponíveis contra o herpes zoster são a Zostavax[®] (vacina viva atenuada e de dose única) e a Shingrix[®] (vacina inativada e de duas doses, com intervalo de dois a seis meses entre elas). Ambas têm como principal papel a prevenção de novos episódios de herpes zoster e de neuralgia pós herpética¹⁷. No Brasil, a Shingrix[®] está recomendada para indivíduos saudáveis com mais de 50 anos de idade (independentemente se já tiveram episódios de zoster ou se já receberam a vacina atenuada) e também pode ser aplicada em indivíduos maiores de 18 anos que tenham alguma imunodepressão¹⁷. Contudo, até o momento, nenhum estudo demonstrou benefícios da imunização em relação às reativações do vírus no SNC^{2,3,13}. O paciente deste caso não teria indicação de receber a vacina inativada, tanto por ser imunocompetente quanto por não ter a idade mínima recomendada. No momento, a Shingrix[®] está disponível apenas em clínicas privadas de vacinação, pois ainda não se encontra inserida no Programa Nacional de Imunização do Sistema Único de Saúde (SUS).

CONCLUSÃO

O presente relato ressalta a importância de incluir a reativação do VVZ como diagnóstico diferencial nos casos de meningites e vasculites em indivíduos jovens e aparentemente imunocompetentes. Neste caso, a SRH que sucedeu o quadro neurológico permitiu atribuir as manifestações clínicas ao mesmo agente etiológico. Contudo, o espectro das manifestações da reativação do VVZ é amplo, devendo-se lançar mão de todas as ferramentas laboratoriais e de neuroimagens disponíveis para estabelecer o diagnóstico precoce e, desta forma, direcionar o tratamento adequado.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):731-40. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6
2. Marra CM. Infectious and postinfectious vasculopathies. *Neuroimaging Clin N Am*. 2024;34(1):13-21. DOI: 10.1016/j.nic.2023.06.001
3. Maher MD, Douglas VP, Douglas KAA, Collens SI, Gilbert AL, Torun N, et al. Clinical and neuroradiologic characteristics in varicella zoster virus reactivation with central nervous system involvement. *J Neurol Sci*. 2022;437:120262. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120262
4. Gilden D, Nagel M, Cohrs R, Mahalingam R, Baird N. Varicella zoster virus in the nervous system. *F1000Res*. 2015;4(Faculty Rev-1356):1356. DOI: 10.12688/f1000research.7153.1
5. Grahm A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system – Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71(3):281-93. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.004
6. Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):356-60. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000092
7. Bakradze E, Kirchoff KF, Antonello D, Springer MV, Mabie PC, Esenwa CC, et al. Varicella zoster virus vasculitis and adult cerebrovascular disease. *Neurohospitalist*. 2019;9(4):203-208. DOI: 10.1177/1941874419845732
8. Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, Kleinschmidt-DeMasters B, Hedley-Whyte T, Russman A et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology*. 2011;77(4):364-70. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267bfa
9. Gilden D. Varicella-zoster virus infections. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(6):1692-703. DOI: 10.1212/CON.0000000000000246
10. Carod Artal FJ. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(2):205-21. DOI: 10.1586/14737175.2015.1134321

11. Kennedy PG, Mogensen TH. Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV). *J Neurovirol.* 2020;26(4):482-95. DOI: 10.1007/s13365-020-00857-w
12. Chiang F, Panyaping T, Tedesqui G, Sossa D, Costa Leite C, Castillo M. Varicella zoster CNS vascular complications. A report of four cases and literature review. *Neuroradiol J.* 2014;27(3):327-33. DOI: 10.15274/NRJ-2014-10037
13. Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(3):273-8. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000647
14. Cheng-Ching E, Jones S, Hui FK, Man S, Gildden D, Bhimraj A, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging in varicella zoster virus vasculopathy. *J Neurol Sci.* 2015;351(1-2):168-73. DOI: 10.1016/j.jns.2015.02.017
15. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(11):1497-503. DOI: 10.1093/cid/ciu098
16. Nagel MA, Gildden D. Developments in varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(2):12. DOI: 10.1007/s11910-015-0614-5
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [Internet]. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023; [acesso em 31 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais-6a-edicao-2023.pdf>