



---

# VALACICLOVIR COMPARADO COM ACICLOVIR PARA HERPES

---

Parecer Técnico Científico



JULHO DE 2024

COMISSÃO PERMANENTE DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA  
Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso



**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SESMT.

**Participação:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Muller- NATS/HUJM

**Grupo de trabalho:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Helder Cassio de Oliveira; Luci Emília G. de Oliveira; Ternize Guenkka; Daniela Vial; Zenóbia Quinderé; Ariane Hidalgo Mansano Pletsch.

**Conflito de interesse:** os autores declaram ausência de conflito de interesse

**Grupo de trabalho da atualização da CIB nº 50/2018**

Kelli Carneiro de Freitas Nakata - Farmacêutica (CPFT-MT)

Luci Emília Grzybowski de Oliveira - Farmacêutica (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde)

Laura Regina Cavalcante de Moraes Dias (CERMAC)

Laura Alves da Silva (Superintendência de Assistência Farmacêutica)

Valéria Francischini (Superintendência de Vigilância em Saúde)

Maria José Pinheiro dos Santos (Superintendência de Vigilância em Saúde)

Flavio Alexandre dos Santos (Conselho dos Secretários Municipais da Saúde – COSEMS)

Eberson Matheus dos Santos (Conselho dos Secretários Municipais da Saúde – COSEMS)

## **Apresentação**

Este relatório tem por objetivo responder uma das perguntas clínicas interpostas durante o processo de atualização da Resolução CIB nº 50/2018 por ocasião do pedido de incorporação do medicamento valaciclovir para tratamento e supressão de herpes em indivíduos convivendo com HIV no estado de Mato Grosso.

A Resolução CIB nº 50/2018 aprova o elenco mínimo estadual de medicamentos para combater infecções sexualmente transmissíveis e infecções oportunistas em pessoas vivendo com HIV no âmbito do estado de Mato Grosso.

A referida resolução estabelece duas listas de medicamentos, sendo a primeira, constante no anexo I e composta de medicamentos do componente básico de assistência farmacêutica e, portanto, já financiados pelo SUS. Já a segunda lista correspondente ao anexo II, composta por itens que devem ser financiados e disponibilizados pelo estado de Mato Grosso com recurso próprio.

## Resumo executivo

Demandante	Centros de testagens e aconselhamento (CTA) e serviços de assistência especializada (SAEs) por ocasião da atualização da Resolução CIB nº 50/2018
Tecnologia Avaliada	Valaciclovir 500mg comprimido Trata-se de um medicamento antiviral indicado no controle e tratamento de infecções causadas por herpes. Após administrado, o valaciclovir é rapidamente convertido em aciclovir. Sua vantagem em relação ao aciclovir é a comodidade posológica, expressa em termos de redução significativa da quantidade de comprimidos a ser ingerida e frequência de administração reduzida.
Problema de saúde relacionado	A herpes é uma doença causada por vírus, altamente infecciosa e transmitida por meio de saliva, contato direto ou sexual, caracterizada por bolhas, inchaço e úlceras. Os sintomas resolvem-se espontaneamente ou por tratamento medicamentoso. No entanto, o vírus mantém-se em latência ao longo da vida e, portanto, a herpes não tem cura. A manifestação da doença acontece em ciclos intercalados entre doença ativa e períodos assintomáticos; sendo normalmente o primeiro episódio o mais grave. A infecção é tida como herpes labial quando os sintomas afetam a boca ou a face e de herpes genital quando afetam região genital e o ânus. Há ainda a chamada herpes zoster, que está relacionada à reativação do vírus da varicela zoster.
Objetivo	Avaliar a viabilidade de incorporação do medicamento valaciclovir para tratamento de herpes em pacientes convivendo com HIV no âmbito do estado de Mato Grosso
Pergunta de pesquisa	O valaciclovir oral é eficaz, seguro e viável para tratamento ou supressão de herpes em pacientes convivendo com HIV quando comparado ao aciclovir oral?
Evidências	<b>Evidências para herpes genital</b> -O uso do valaciclovir oral para supressão de herpes genital foi semelhante ao aciclovir no quesito segurança e eficácia na população de HIV positivos quando medidos pelos desfechos detecção e carga viral do herpes. -Em indivíduos HIV negativos, o uso do valaciclovir oral para supressão de herpes genital apresentou resultados semelhantes ao aciclovir no quesito segurança e eficácia na quando avaliada a taxa de recorrência. -Em indivíduos imunocompetentes o valaciclovir oral se mostrou semelhante ao aciclovir em relação a duração de sintomas, duração das lesões e eventos adversos. <b>Evidências para herpes zoster</b> - Valaciclovir tem eficácia semelhante à do aciclovir para o desfecho prevenção de complicações oculares do herpes zoster oftálmico com tolerabilidade também semelhante.

	- O valaciclovir parecer ter um pequeno efeito sobre a dor relacionada à herpes zoster quando comparado ao aciclovir.
Parecer de agências de ATS	Não foram encontrados relatórios de avaliação de tecnologias em saúde quando visitado o sítio eletrônico das agências do Reino Unido, Canadá, Inglaterra, Escócia e Argentina.
Análise de custo	Caso o valaciclovir 500mg comprimido seja incorporado para tratamento de herpes em indivíduos convivendo com HIV, o custo estimado, apenas com a aquisição de medicamentos, é de R\$ 18.006,68 para atender uma média de 43 indivíduos/ano. O mesmo tratamento com a droga já incorporada no SUS, aciclovir 200mg, custa em média R\$ 2.337,00
Recomendação	Fraca a favor da tecnologia

## **1.Introdução**

A herpes simples, uma infecção viral ubíqua e frequentemente recorrente, impõe um fardo considerável à saúde pública global. Caracterizada por lesões dolorosas e estigmatizantes, a doença manifesta-se em duas formas principais: herpes labial (HSV-1) e herpes genital (HSV-2). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que 3,7 mil pessoas com menos de 50 anos tenham infecção por HSV-1 em todo mundo e a estimativa do Ministério da Saúde é que entre 13% e 37% das pessoas que contraem esses vírus apresentam sintomas (1).

A herpes simples apresenta uma distribuição global, com prevalência estimada em 67% para HSV-1 e 13% para HSV-2 na população mundial com menos de 50 anos. No Brasil, a prevalência da infecção por HSV-2 é estimada em 12,4%, com maior ocorrência em mulheres e indivíduos com múltiplos parceiros sexuais. A infecção por HSV-1 também é altamente prevalente no país, atingindo cerca de 70% da população adulta (1,2).

A herpes simples, causada pelos vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2), apresenta-se como uma condição crônica e incurável. A transmissão ocorre principalmente através do contato direto com lesões ou secreções infectadas. A infecção primária pode ser assintomática ou manifestar-se com sintomas como febre, mal-estar e o surgimento de vesículas dolorosas que evoluem para úlceras. Após a resolução da infecção inicial, o vírus estabelece latência nos gânglios nervosos, podendo reativar periodicamente, desencadeando episódios recorrentes (2).

A manifestação clínica do herpes é marcada por lesões vesiculares dolorosas, frequentemente acompanhadas por prurido, queimação e sensibilidade na área afetada. Sintomas sistêmicos, como febre e mal-estar, podem ocorrer, especialmente durante a infecção primária. O diagnóstico do herpes baseia-se na avaliação clínica das lesões características e pode ser confirmado por testes laboratoriais, como a cultura viral, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos contra o HSV (1).

O tratamento do herpes visa mitigar os sintomas, reduzir a duração dos episódios, prevenir a transmissão e minimizar a frequência das recorrências. Antivirais como o aciclovir, o famciclovir e o valaciclovir desempenham um papel crucial nesse contexto. O valaciclovir, um pró-fármaco do aciclovir, destaca-se por sua maior biodisponibilidade oral, o que permite uma posologia mais conveniente. Estudos clínicos randomizados têm

demonstrado a eficácia do valaciclovir na redução da duração dos sintomas, aceleração da cicatrização das lesões e supressão da replicação viral (1,2).

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece tratamento para a herpes simples, disponibilizando o aciclovir como antiviral de primeira linha. O valaciclovir e o famciclovir podem ser prescritos em situações específicas, como no herpes neonatal ou em casos de resistência ao aciclovir, mas sua disponibilidade na rede pública pode ser limitada. A garantia do acesso equitativo a terapias eficazes e seguras para o manejo do herpes permanece um desafio no contexto do SUS (2,3).

A coexistência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do herpes simples representa um desafio adicional no manejo clínico. Indivíduos com HIV/AIDS apresentam maior risco de desenvolver herpes e experimentar episódios mais frequentes e graves, devido à imunossupressão. A terapia antirretroviral combinada demonstrou reduzir a incidência e a recorrência do herpes em pessoas vivendo com HIV (3).

A busca por terapias eficazes e seguras impulsiona a demanda por medicamentos como o valaciclovir, um antiviral frequentemente prescrito para o manejo do herpes (3).

## **2.Tecnologia**

### **2.1-Descrição da tecnologia.**

O Valaciclovir é um medicamento antiviral, pertencente a classe dos inibidores análogos do nucleosídeo da enzima DNA polimerase (4), possui nome comercial Valtrex®, está disponível no mercado farmacêutico nacional na forma de comprimidos revestidos, na concentração de 500 mg, em embalagens com 10 ou 42 comprimidos (5).

De acordo com a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, as indicações deste fármaco são (5):

- ✓ tratamento de herpes-zoster;
- ✓ tratamento de infecções de pele e mucosa causadas pelo vírus herpes simples, (herpes genital inicial e recorrente);
- ✓ tratamento de herpes labial (vesículas);
- ✓ prevenção (supressão) de infecções recorrentes por herpes simples de pele e mucosas, entre elas o herpes labial e genital;

- ✓ profilaxia de infecção ou doença causada por citomegalovírus (CMV) ocorridas em pacientes após transplante.

## 2.2-Mecanismo de ação

O cloridrato de valaciclovir é um pró-fármaco éster L-valílico do aciclovir o qual é convertido rapidamente em aciclovir (4).

A atividade inibitória do aciclovir é altamente seletiva devido à sua afinidade pela enzima timidina quinase (TK). Esta enzima viral converte o aciclovir em aciclovir monofosfato, um análogo de nucleotídeos. O monofosfato é posteriormente convertido em difosfato pela guanilato quinase celular e em trifosfato por várias outras enzimas celulares (4).

Em ensaios bioquímicos, o trifosfato de aciclovir inibe a replicação do DNA viral do herpes de 3 maneiras: inibição competitiva da DNA polimerase viral; incorporação e término da cadeia de DNA viral em crescimento e inativação do DNA viral polimerase (6).

## 2.3-Posologia

A posologia do valaciclovir depende da indicação e do propósito do tratamento conforme tabela 1 abaixo.

Tabela 01- Posologia do medicamento valaciclovir segundo indicações terapêuticas

Indicações Terapêuticas	Posologias
Herpes-Zóster e Herpes Oftálmica	1.000 mg (2 comprimidos 500mg) 3 vezes ao dia (8/8 horas) durante 7 dias 500mg (1 comprimido) 2 vezes ao dia (12/12 horas) Duração do tratamento
Infecções causadas por Herpes simples	✓ Inicial: 5 a 10 dias. ✓ Recorrente: 3 ou 5 dias (episódios iniciais mais graves), esse período pode ser estendido para 5 a 10 dias.
Herpes Labial (vesícula)	2g (4 comprimidos) 2 vezes ao dia por 1 dia. A segunda dose deve ser tomada 12 horas (não antes de 6 horas) após a primeira (NÃO EXCEDER 1 DIA) Pacientes adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade)
Prevenção (supressão) da recorrência	<b>Pacientes imunocompetentes:</b> 500 mg (1 Comprimido) 1 vez ao dia. <b>Pacientes imunocomprometidos:</b> 500mg (1 comprimido) 2 vezes ao dia 12/12 horas.



### 2.3- Informações Regulatórias

#### Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

O Valaciclovir foi registrado em 05/06/2003 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o nº 101070174 com o nome comercial de Valtrex®, é comercializado pela GlaxoSmithKline, com a apresentação de comprimidos revestidos de 500 mg, que devem ser conservados em temperatura ambiente (15 e 30°C) (7).

### 2.4-Preço da Tecnologia

O preço do medicamento valaciclovir 500 mg comprimido revestido, do laboratório (RANBAXY) foi extraído do Pregão Eletrônico Nº19-2023, Processo Licitatório Nº76/2023 disponibilizado na ATA da Prefeitura Municipal de Boa Vista do Cadeado RS, sendo o valor unitário ali praticado de R\$ 3,61 (Três reais e sessenta e um centavos) (8,9).

A partir desses dados e das doses recomendadas em bula, foi calculado o custo do valaciclovir por tratamento conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Preço unitário e custo do tratamento anual de valaciclovir conforme posologias e tipo de herpes.

Indicações Terapêuticas	Posologias	Preço unitário Valaciclovir 500 mg	Custo do Tratamento (R\$)
Herpes-Zóster e Herpes Oftálmica	500mg (1 comprimido) 2X ao dia durante 7 dias	R\$3,61	R\$50,54
Infecções causadas por Herpes simples	<b>Tratamento inicial:</b> 500mg (1 comprimido) 2 X ao dia por 5 a 10 dias.	R\$ 3,61	Tratamento inicial: R\$72,20
	<b>Tratamento da recorrência:</b> 500mg 2X ao dia por 3 ou 5 dias.		Tratamento da recorrência: R\$ 36,10
Herpes Labial (vesícula)	2g (4 comprimidos) 2X ao dia horas 1 dia. (NÃO EXCEDER 1 DIA)	R\$3,61	R\$28,88
Prevenção (Supressão) da recorrência	<b>Imunocomprometidos:</b> 500mg (1 comprimido) 2X ao dia	R\$3,61	R\$1.299,60

### 3. Metodologia

Foi elaborada uma pergunta de pesquisa utilizando o acrônimo PICOS conforme discriminado abaixo:

**P**= indivíduos com herpes com idade  $\geq 12$  anos

**I**= valaciclovir oral

**C**= aciclovir oral

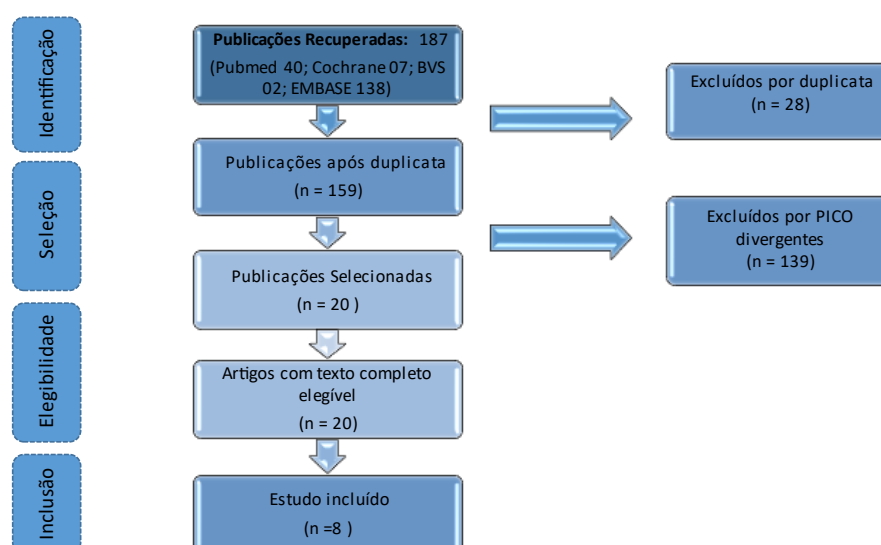
**O**= **Eficácia:** frequência da recorrência; tempo de duração dos sintomas; tempo de resolução do episódio; prevenção de transmissão; dor; adesão ao tratamento.

**Segurança:** eventos adversos; eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento.

**S**= revisão sistemática

Uma estratégia de busca sensível foi montada por dois revisores e adaptada para as bases Pubmed, BVS, Cochrane e Embase (apêndice 1). Não foi aplicada restrição de língua. Foram considerados apenas revisões sistemáticas. Os títulos recuperados foram transferidos para o Mendeley onde as duplicatas foram removidas. A triagem foi realizada no Rayyan por leitura de título e resumo por dois revisores independentes, sendo as divergências resolvidas por consenso. Nos casos em que não houve consenso foi solicitado a opinião de um terceiro revisor. Foram triados 159 títulos, sendo que 139 foram considerados inelegíveis. Dos 20 títulos selecionados para leitura de texto completo, 8 foram incluídos neste parecer conforme figura 1. A lista de excluídos com seus respectivos motivos é apresentada no apêndice 2.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos



Os critérios de inclusão observados foram: estudos correspondentes a revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que compararam valaciclovir com aciclovir oral em qualquer esquema posológico para tratamento ou supressão de herpes em indivíduos imunocompetentes ou não. Os principais critérios de exclusão foram: estudos em animais; revisão de literatura que não revisão sistemática; protocolos; estudos que, embora tivesse avaliado a intervenção valaciclovir, liberaram resultados de eficácia agregados.

A extração de dados foi realizada por um revisor e conferida por um segundo utilizando um formulário padronizado que extraiu as seguintes informações: autores; título; objetivos; amostra; população incluída nos estudos; tipo de herpes estudado; intervenção; controle; desfechos; resultados; conclusão dos autores; conflito de interesse. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR 2 por dois revisores independentes. As características dos estudos incluídos são apresentadas no apêndice 3.

#### 4. Evidências

As evidências apresentadas abaixo são provenientes de oito revisões sistemáticas de literatura e são apresentadas segundo o tipo de herpes.

## Herpes Genital

Quatro revisões sistemáticas (10-13) trataram do uso de valaciclovir para tratamento ou supressão do herpes genital em comparação com o aciclovir.

A revisão conduzida por Heslop R et. al., 2016 teve por objetivo determinar a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos existentes para o primeiro episódio de herpes genital. Para a comparação “valaciclovir *versus* aciclovir” foram incluídos 2 estudos com 671 participantes (homens e mulheres com o primeiro episódio de herpes genital). Este estudo apontou que o valaciclovir oral tem eficácia e segurança semelhante ao aciclovir oral quando avaliados os desfechos duração de sintomas, eventos adversos e duração da lesão (10).

Le Cleach L et. al., 2014 comparou a eficácia e segurança de três medicamentos antivirais orais (aciclovir, famciclovir e valaciclovir) prescritos para suprimir surtos de herpes genital versus placebo ou entre si em pacientes não grávidas. A revisão incluiu indivíduos com herpes genital recorrente (definido como quatro ou mais surtos por ano) e excluiu indivíduos imunossuprimidos. Para a comparação valaciclovir com aciclovir 1 estudo de grupo paralelo com 1.345 participantes foi considerado. Os autores concluíram que valaciclovir não se mostrou diferente do aciclovir para o desfecho recorrência (11).

A revisão de Smith CR et. al., 2018 avaliou ensaios clínicos randomizados na população co-infectada por herpes vírus simplex (HSV) e HIV, com foco no impacto das terapias antivirais supressivas contra HSV na transmissão do HSV, na detecção do HSV e na carga viral do HSV. Para a comparação valaciclovir com aciclovir as evidências foram provenientes de 1 estudo com 34 indivíduos. A referida revisão aponta para ausência de diferença significativa na detecção genital do HSV entre valaciclovir e aciclovir (12).

O estudo de Hollier LM, et. al., 2015 teve por objetivo avaliar os efeitos de diferentes tratamentos antivirais orais versus entre si para um primeiro episódio de herpes genital em pacientes HIV negativos e em pessoas soropositivos. Para a comparação valaciclovir versus aciclovir e população de HIV negativos foi incluído 1 ensaio clínico randomizado, com 643 pessoas com primeiro episódio de herpes genital. Já para a população HIV positiva 1 ensaio clínico randomizado, com 1062 pessoas com HSV e HIV positivo foi considerado (13).

Os resultados de eficácia e segurança de valaciclovir comparado a aciclovir para tratamento ou supressão de herpes genital encontram-se na tabela 3 abaixo. Apenas um estudo incluiu a população HIV positiva.

Tabela 3 – Resultados de eficácia e segurança de valaciclovir versus aciclovir para herpes genital segundo estudo e população incluída.

Estudo	População dos estudos incluídos	Resultado
Heslop R et. al., 2016 (10)	Homens e mulheres com o primeiro episódio de herpes genital.	<p><b>Duração dos sintomas desde o início do tratamento:</b> não houve diferença entre o grupo de valaciclovir oral e o grupo de aciclovir oral na duração dos sintomas Hazard ratio (HR) 1,02, IC 95% 0,85 a 1,22; (1 ECR, 643 participantes). DM 0,30 dias, IC 95% 0,81 a 1,41 (1 ECR, 28 participantes).</p> <p><b>Duração das lesões desde o início do tratamento:</b> não houve diferença significativa entre os grupos na duração das lesões (HR 1,08, IC 95% 0,92 a 1,27; 1 ECR, 643 participantes).</p> <p><b>Eventos adversos:</b> a taxa de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, sendo os eventos mais notificados náuseas e dores de cabeça.</p>
Le Cleach L et. al., 2014(11)	Indivíduos com herpes genital recorrente	<p><b>Recorrência:</b> o risco de pelo menos uma recorrência aumentou com valaciclovir em vez de aciclovir (RR 1,16, IC 95% 1,01 a 1,34).</p> <p><b>Eventos adversos:</b> no geral, foram relatados 331 eventos adversos, incluindo três eventos adversos graves em 561 participantes em grupos antivirais e 115 eventos adversos, incluindo três eventos adversos graves (dois sinais renais e 1 pneumonia fatal) em 291 participantes nos grupos com placebo ou sem tratamento.</p>
Smith CR et. al., 2018 (12)	Participantes HIV positivos virgens de terapia anti retroviral.	<p><b>Deteção de herpes simplex:</b> não houve diferença entre aciclovir e valaciclovir para esse desfecho RR = 0,95(IC 95% 0,66 a 1,37).</p> <p><b>Carga viral do HSV genital:</b> no grupo aciclovir média 3,0 e no grupo valaciclovir média 3,0 p=0,67</p> <p><b>Eventos adversos:</b> dois eventos adversos relacionados a valaciclovir em altas doses foram relatados. Um participante desenvolveu urticária e dois participantes com depressão desenvolveram exacerbações.</p>

<p>Hollier LM, et. al., 2015 (13)</p>	<p>Pessoas HIV negativas que tiveram o primeiro episódio de herpes genital.</p> <p>Pessoas HIV positivas com pelo menos um episódio de herpes genital.</p>	<p><b>HIV Negativos</b></p> <p><b>Tempo para resolução de todos os sintomas:</b> não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de valaciclovir e o grupo de aciclovir no tempo de duração para resolução dos sintomas. Hazard ratio - HR 1,02, IC 95% 0,85 a 1,22.</p> <p><b>Eventos adversos:</b> das 643 pessoas, 12% (74 pessoas) relataram dor de cabeça. Dessas, 41 pessoas usaram valaciclovir oral e 33 pessoas usaram aciclovir. Das 643 pessoas, 6% (38 pessoas) relataram náusea. Dessas, 18 pessoas com valaciclovir oral e 20 pessoas com aciclovir oral.</p> <p><b>Tempo médio para cicatrização das lesões:</b> o tempo médio de cicatrização das lesões foi de 9 dias para ambas as tecnologias (HR de 1,08, IC 95% 0,92 a 1,27, p= 0,35).</p> <p><b>Tempo médio de duração da eliminação viral:</b> o tempo médio de duração da eliminação viral foi de 3 dias para ambas as tecnologias (HR de 1,00, IC 95% 0,84 a 1,18, p= 0,99).</p> <p><b>HIV Positivos</b></p> <p><b>Eventos adversos:</b> os eventos adversos que levam à abstinência, incluindo náusea e dor de cabeça: 11% com valaciclovir (maior ou dose mais baixa), 9% com aciclovir (maior ou dose mais baixa).</p> <p><b>Recorrência de herpes genital em até 48 semanas:</b></p> <p>Para dose mais baixa de valaciclovir e de aciclovir o HR foi de 0,73, IC 95% 0,50 a 1,06, p= 0,10). Já com dose mais alta de valaciclovir e de aciclovir o HR foi de 1,31, IC 95% 0,94 a 11,82, p= 0,11).</p>
---------------------------------------	--	---

## Herpes zoster-HZO

Das 8 revisões sistemáticas que atenderam os critérios de inclusão, 4 (14-17) trataram do uso do valaciclovir para herpes zoster.

Fan S et. al., 2017 conduziu uma revisão sistemática cujo objetivo foi investigar medicamentos antivirais orais utilizados no tratamento do HZO ativo e investigar possível benefício para um agente específico. Para a comparação: valaciclovir *versus* aciclovir foi incluído um ensaio clínico randomizado com 110 indivíduos. Os autores concluíram que

o valaciclovir é tão eficaz quanto o aciclovir para o desfecho prevenção de complicações oculares do herpes zoster oftálmico e que a tolerabilidade das duas drogas é semelhante. Entretanto, o esquema de dosagem do valaciclovir é mais simples (14).

O estudo de Schuster AK et. al., 2016 avaliou os efeitos do valaciclovir *versus* aciclovir no tratamento antiviral sistêmico do herpes zoster oftálmico em pacientes imunocompetentes. Para a comparação de interesse desse parecer, valaciclovir *versus* aciclovir, as evidências foram provenientes de um único ensaio clínico com 110 participantes. A conclusão dos autores foi que há incerteza na evidência de que o valaciclovir como opção de tratamento sistêmico para herpes zoster oftálmico seja diferente ou comparável ao aciclovir (15).

McDonald et al., 2012 buscou avaliar a eficácia dos antivirais no tratamento de herpes zoster. Para a comparação valaciclovir 1000 mg, 3 vezes ao dia, *versus* aciclovir 800 mg 5 vezes ao dia, a revisão incluiu 3 ensaios clínicos com 1.308 indivíduos. Os autores concluíram que o uso do valaciclovir pode reduzir o risco de dor no tratamento de herpes zoster (16).

Tabela 4 – Resultados de eficácia e segurança de valaciclovir versus aciclovir para herpes zoster segundo estudo e população incluída.

Estudo	População dos estudos incluídos	Resultado
Fan S et. al., 2017(14)	Indivíduos imunocompetentes com herpes zoster oftálmico diagnosticados dentro de 72 horas da erupção cutânea	<p><b>- Ocorrência de complicações oculares secundárias ao HZO:</b> uma porcentagem comparável de participantes apresentou complicações oculares: 31% (17/54) no grupo aciclovir e 29% (16/56) no grupo valaciclovir, <math>p = 0,74</math>. No grupo aciclovir a incidência de conjuntivite, ceratite superficial, ceratite estromal, uveíte e elevação da pressão intraocular foi de 52%, 59%; 13%; 17% e 13%, respectivamente. Já no grupo valaciclovir a incidência foi de 54%; 50%; 13%; 13% e 14% respectivamente.</p> <p><b>-Dor associada a zoster:</b> a dor relatada pelos pacientes no grupo valaciclovir reduziu de 91% no início do estudo para 25%; 14%; 5% e 5% nas semanas 4,8,16 e 24 respectivamente. Já no grupo aciclovir a redução foi de 87% na linha de base para 31%; 19%; 11% e 6% nas semanas 4,8, 16 e 24, respectivamente.</p>

		<p><b>-Cicatrização das lesões:</b> no grupo valaciclovir nos dias 1, 7 e 14 a percentagem de pacientes com lesões com crosta ou cicatrizadas foi de 0%, 32% e 83%, respectivamente. Já no grupo aciclovir a percentagem de pacientes com lesões com crosta ou cicatrizadas foi de 2%, 30% e 87%, respectivamente</p> <p><b>-Eventos adversos:</b> os eventos adversos mais frequentes foram vômitos e edema de pálpebras ou face (3%-5%). Ocorreram três eventos adversos graves não vinculados aos medicamentos do estudo.</p>
Schuster AK et. al., 2016 (15)	Adultos imunocompetentes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de herpes zoster acometendo a parte oftálmica do nervo trigêmeo	<p><b>Complicações oculares:</b> foi semelhante entre os dois grupos de estudo tratados com valaciclovir ou aciclovir. No momento da inscrição, 13% (7/56) dos participantes do grupo valaciclovir e 7% (4/54) do grupo aciclovir já apresentavam envolvimento ocular. As complicações oculares primárias no tempo de observação (até seis meses) foram: conjuntivite em 54% (30/56) do grupo valaciclovir e 52% (28/54) do grupo aciclovir (RR 1,03; IC 95% 0,72 a 1,47), ceratite puntiforme em 39% (22/56) e 48% (26/54), respectivamente (RR 0,82 IC 95% 0,53 a 1,25) e ceratite dendrítica em 11% (6 /56 e 6/54) de cada grupo (RR 0,96 IC 95% 0,33 a 2,81); O total do número de participantes com úlcera dendrítica (3/56 e 1/54, respectivamente RR 2,89 IC 95% 0,31 a 26,96) e episclerite (4/56 e 1/54, respectivamente) foram pequenos e não apresentaram diferença estatística entre os dois grupos.</p> <p><b>Lesões oculares persistentes:</b> após seis meses foram relatadas lesões persistentes 2/56 no grupo valaciclovir e 1/54 no grupo aciclovir (RR 1,93 IC 95% 0,18 a 20,65).</p> <p><b>Dor associada ao Zoster:</b> a dor foi comparável entre os dois grupos de estudo em todos os momentos examinados (valaciclovir versus aciclovir na linha de base: 51/56 versus 47/54, semana quatro: 14/56 versus 17/54, semana oito: 8/56 versus 10 / 54, semana 16: 3/56 versus 6/54, semana 24: 3/56 versus 3/54. A dor na semana 24 foi semelhante entre os grupos RR 0,96 (IC 95% 0,2 a 4,57).</p> <p><b>Eventos adversos:</b> os efeitos adversos mais frequentes foram vômitos (5% versus 3%; RR 1,45 IC 95% 0,25 a</p>



		<p>8,32) e edema palpebral ou facial (2% versus 5%; RR 0,32 IC 95% 0,03 a 3,00).</p> <p>Foram observados três eventos adversos graves, dois no grupo valaciclovir (retorragia, cálculo renal; e um no grupo aciclovir (zoster disseminado).</p>
McDonald et al., 2012 (16)	<p>Pacientes imunocompetentes acima de 18 anos com HZ ativo diagnosticados dentro de 72 horas do início dos sintomas.</p>	<p><b>Redução da dor</b> (3 ECR com 927 indivíduos): O risco de dor foi estatisticamente menor com valaciclovir em comparação com aciclovir em todos os estratos entre 1 e 112 dias. Esta redução do risco de dor variou de 8% a 36% com valaciclovir.</p> <p>Redução de dor por estrato de dias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-1 a 10 dias: RR 0,92 (IC 95% 0,88 a 0,97).</li> <li>-11 a 20 dias: RR 0,91 (IC 95% 0,84 a 0,98).</li> <li>-21 a 30 dias: RR 0,64 (IC 95% 0,59 a 0,70).</li> <li>-31 a 60 dias: RR 0,85 (IC 95% 0,73 a 0,99).</li> <li>-61 a 112 dias: RR 0,79 (IC 0,63 a 0,98).</li> </ul> <p><b>Efeitos adversos:</b> não houve diferença significativa no risco de efeitos adversos quando o valaciclovir foi comparado ao aciclovir. Os eventos adversos citados com o uso de valaciclovir 1000mg foram: vômito, diarreia, constipação e tontura.</p>
Liu et al., 2023 (17)	<p>Participantes imunocompetentes com 18 anos ou mais com herpes zoster não complicado (diagnosticado dentro de 72 horas do início dos sintomas)</p>	<p><b><u>Presença de dor aguda</u></b></p> <p><b>Comparação direta</b></p> <p><b>Aciclovir x valaciclovir:</b> não houve diferença entre os grupos OR 1,67 (IC 95% 0,98 a 2,85) (3ECR com 927 indivíduos)</p> <p><b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,56 (CrI 95% 0,40 a 0,81)</p> <p><b>Comparação indireta (SUCRA):</b> Para o alívio da dor aguda, o valaciclovir oral (75,6%), estava associado a OR mais elevado em comparação com o aciclovir oral (61,9%).</p> <p><b><u>Presença de dor subaguda 28-30 dias pós início das lesões herpéticas</u></b></p> <p><b>Comparação direta</b></p> <p><b>Aciclovir x valaciclovir:</b> OR 1,42 (IC 95% 1,08 a 1,85) (3ECR com 927 indivíduos)</p>

		<p><b>Comparação indireta (SUCRA):</b> Nenhum dos tratamentos antivirais incluídos teve melhor efeito na dor do que os placebos 28-30 dias após o início do HZ. Embora o valaciclovir (96%) tenha sido classificado em primeiro lugar em eficácia no SUCRA em comparação com aciclovir (67,4%).</p> <p><b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,78 (CrI 95% 0,59 a 1,02)</p> <p><b><u>Presença de NPH</u></b></p> <p><b>Comparação direta:</b></p> <p><b>Aciclovir versus valaciclovir:</b> OR 1,6 (IC 95% 1,17 a 2,19)</p> <p><b>Comparação indireta (SUCRA):</b> O valaciclovir(66,9%) mostrou superioridade sobre o aciclovir oral (43%) para NPH.</p> <p><b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,46 (CrI 95% 0,23 a 0,94)</p> <p><b><u>Eventos adversos</u></b></p> <p><b>Comparação direta:</b> não houve diferença entre valaciclovir e aciclovir OR 1,23(0,89 a 1,7) (3ECR com 927 indivíduos)</p> <p><b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,74 (CrI 95% 0,27 a 2,01)</p> <p>Nenhum evento adverso grave foi relatado entre os agentes antivirais.</p>
<p>Legenda: HR= hazard ratio, ECR=ensaio clínico randomizado; DM=diferença de média; HSV=vírus do herpes simplex; HZO=herpes zoster oftálmica; RR= Risco relativo; IC=Intervalo de confiança; HIV= Vírus da imunodeficiência humana; HZ= Herpes zoster; NPH= neuralgia pós herpes; SUCRA= Curva de classificação cumulativa (que é a probabilidade relativa cumulativa de um tratamento ser a melhor opção). CrI=intervalo de credibilidade.</p>		

## 5.Posição de Agências de ATS

Não foram localizados relatórios de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) para o medicamento valaciclovir em consulta aos sítio eletrônicos das seguintes agências: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO) – Inglaterra; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); Centre for Reviews and Dissemination – Canadá; Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia; European Network for Health

Technology Assessment (EUnetHTA); Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) – Argentina.

6.Monotoramento do Horizonte Tecnológico

Para elaboração desta seção de Monitoramento do Horizonte Tecnológico-MHT foram realizadas buscas estruturadas na base de dados “*Clinical Trials*” com o objetivo de localizar estudos com medicamentos para a herpes. No dia 10/07/2024 essa pesquisa revelou 40 ensaios clínicos com os descritores “herpes” com filtro apenas para estudos de fase 03 e 04 e que tinham iniciado após 01/01/2020. Destes, somente quatro ensaios tratavam da comparação entre medicamentos ou com placebo, o restante estava direcionado para estudos com vacina, o qual não se adequa ao objetivo deste MHT.

As tecnologias identificadas são apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 1- Tecnologias em teste para herpes segundo tipo de encontradas na base de dados *Clinical trials*.

Vírus herpes simples						
ID clinical trilas	Título	Fase	Intervenção e comparador	Status	Finalização do estudo	Concluído
NCT03073967	Trial on Efficacy and Safety of Pritelivir Tablets for Treatment of Acyclovir-resistant Mucocutaneous HSV (Herpes Simplex Virus) Infections in Immunocompromised Subjects	03	Pritelivir X foscarnet ou cidofovir	Recrutando	01/2025	Não
Herpes labial						
ID clinical trilas	Título	Fase	Intervenção e comparador	Status	Finalização do estudo	Concluído
NCT04065971	Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of 2LHERP® in Orofacial Herpes Infections.	04	2LHERP x placebo	Recrutando	30/06/2024	Não
Herpes genital						
ID clinical trilas	Título	Fase	Intervenção e comparador	Status	Finalização do estudo	Concluído
NCT04235322	Study of 2LHERP® in Genital Herpes Infections	04	2LHERP® x Placebo	Completo	18/04/2023	Sim

Herpes zoster						
ID clinical trilas	Título	Fase	Intervenção e comparador	Status	Finalização do estudo	Concluído
NCT05806918	Non-inferiority Study of ZK-A03 in Treatment of Herpes Zoster Before and After the Alteration of the Active Ingredient Manufacturer	03	Gel de Interferon $\alpha$ -2b Humano Recombinante (Após a Alteração) x Gel de interferon $\alpha$ -2b humano recombinante (antes da alteração)	Não recrutando	Sem previsão	Não

## 7. Análise de custo

### 7.1-Metodologia

A análise de custo considerou apenas custos diretos médicos referentes a aquisição da intervenção, valaciclovir 500mg comprimido.

A população de interesse foi obtida com dados de vida real em consulta ao sistema SINAN usando a média, dos últimos 5 anos, do registro de indivíduos HIV positivos; HIV positivos com herpes simples e HIV positivos com herpes zoster conforme tabela 5 abaixo (18).

Tabela 5 – Número de indivíduos HIV positivos; HIV positivos com herpes simples e herpes zoster segundo ano de notificação. Mato Grosso.

Ano	HIV	Herpes simples	Herpes zoster
2019	1.151	11	38
2020	891	16	28
2021	1.031	12	21
2022	1.074	11	22
2023	1.160	18	34

Fonte: SINAN

O cálculo dos custos com o valaciclovir foram obtidos considerando a posologia e a duração do tratamento recomendada em bula; o preço do medicamento praticado no SUS, bem como a indicação de uso do valaciclovir, se tratamento de episódio isolado ou supressão. Também ponderou-se a probabilidade de recorrência em herpes simples e a

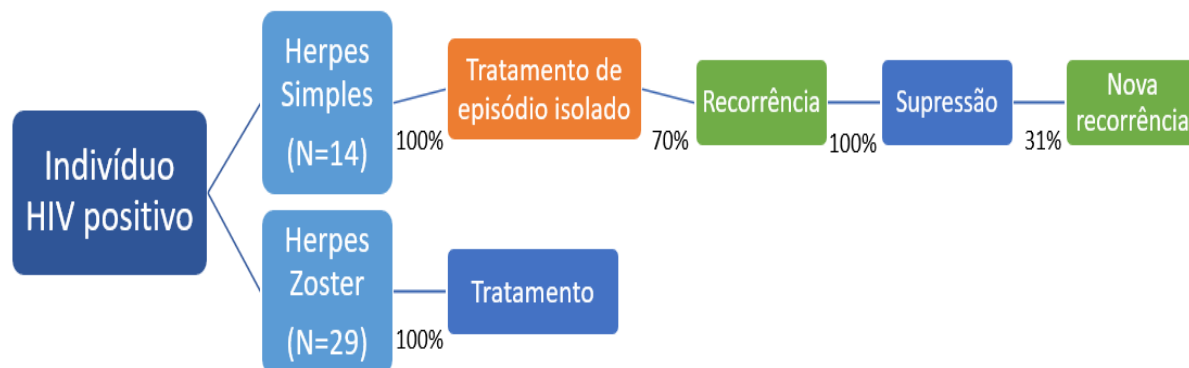
probabilidade de uma nova ocorrência mesmo após supressão (5,6,8,9). Os parâmetros considerados são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 6 – Parâmetros utilizados no modelo de custos

Parâmetro	Dado	Fonte
Probabilidade de recorrência de herpes labial em indivíduos HIV positivos	20% a 50%	Dynamed (19)
Probabilidade de recorrência de herpes genital em indivíduos HIV positivos	70% a 90%	Dynamed (19)
Probabilidade de recorrência mesmo em tratamento supressivo	31%	Brantley JS et. al., 2006(20)
Duração da supressão	180 dias	Consulta a especialistas
Crítérios para supressão	Apenas indivíduos com recorrência	Consulta a especialistas
Custo de aciclovir/comprimido	R\$0,20	Pregão eletrônico (9)
Custo de valaciclovir/comprimido	R\$03,61	Pregão eletrônico (9)

Os custos foram calculados para um cenário hipotético desenhado com base no curso clínico dos pacientes conforme figura 2 abaixo.

Figura 2 – Modelo de custo segundo curso clínico



## 7.1-Resultado

Os custos diretos médicos com a aquisição de valaciclovir 500mg comprimido para tratamento e supressão de herpes em indivíduos HIV positivos é apresentado em comparação com aciclovir 200mg na tabela abaixo.

Tabela 7 – Volume de comprimidos e custo segundo tecnologia utilizada no tratamento de herpes.

Descrição do tratamento	Número de comprimidos				Custo	
	Aciclovir 200mg		Valaciclovir 500mg		Aciclovir	Valaciclovir
	Diário	Total	Diário	Total	(R\$)	(R\$)
Tratamento Herpes simples	5	25	2	10	85,00	613,70
Supressão herpes simples	4	720	2	360	1.440,00	12.996,00
Tratamento herpes zoster	20	140	6	42	812,00	4.396,98
<b>Total</b>					<b>2.337,00</b>	<b>18.006,68</b>

## 8.Perspectiva do paciente

A adesão inadequada à medicação está consistentemente ligada a resultados de saúde subótimos e maior mortalidade. A Organização Mundial da Saúde (2003) ressalta a crescente multimorbidade mundial e a importância crucial da adesão medicamentosa para o manejo eficaz de doenças crônicas. A adesão adequada pode reduzir a incapacidade, aumentar a qualidade de vida e prolongar a expectativa de vida, além de diminuir taxas de re-hospitalização, utilização de serviços de saúde e custos associados ao tratamento (21).

Um estudo realizado na Índia para determinar os fatores relacionados a não adesão no tratamento em pessoas com AIDS identificou o esquecimento, falta de medicamentos, distância e custo de transporte para o centro de saúde, abuso de álcool, ocultação do status de HIV da família, estigma, sintomas depressivos e medo dos efeitos colaterais da medicação como os principais fatores de não adesão terapêutica (22). Zheng et al descobriram que a alta carga de medicamentos causada pela polifarmácia, medida pelo Living with Medicines Questionnaire (LMQ), teve um impacto negativo nas pontuações de adesão autorrelatadas à tratamento anti retroviral (23).

Deste modo, alternativas de tratamento que possam minimizar os riscos de uma não adesão terapêutica é válida. Quando se compara a posologia do aciclovir com a do valaciclovir observa-se, no caso do herpes zoster uma diferença de 7 comprimidos a mais com o primeiro tratamento, o que pode teoricamente influenciar na adesão terapêutica.

## **9. Considerações finais**

- A herpes é um problema frequente em indivíduos convivendo com HIV. A doença é incurável e cursa com episódios sintomáticos alternados com latência exigindo tratamento e, por vezes, supressão das recidivas.
- O valaciclovir é um antiviral que inibe a replicação do DNA viral do herpes pela inibição competitiva da DNA polimerase viral com eficácia e segurança semelhante ao aciclovir.
- O custo do valaciclovir é 7,7 maior que o com aciclovir no tratamento do herpes. Entretanto, sua vantagem em relação ao aciclovir é a comodidade posológica expressa na redução do número de comprimidos e na frequência de tomadas.
- Estudos demonstram que, entre indivíduos convivendo com HIV, a probabilidade de adesão ao tratamento é reduzida na dependência da quantidade de medicamentos a serem tomados.

## **10. Recomendação**

Recomendação FRACA a favor da incorporação da tecnologia.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
2. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140765.
3. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 1:S3-28.
4. Valaciclovir). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (versão eletrônica). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, EUA. Disponível em: <https://www.dynamed.com> (citado: 14 de junho de 2024)
5. Valaciclovir [Bula]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
6. Valaciclovir. [Bula]. Greenville: GlaxoSmithKline;2008.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consultas - [cited 2024 Mai 15]. Available from <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351027090200388/?substancia=3178&monodroga=S&situacaoRegistro=V>
8. Aciclovir [Bula]. Índia: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.;2021.
9. Prefeitura Municipal de Boa Vista do Cadeado RS. (Brasil). Processo N°.: 76/2023, de 26 de 2023. Pregão Eletrônico nº. 19/2023, Ata de Registro de Preços [ata na internet]. [acesso em 26 jun 2024]. Disponível em: [file:///C:/Users/lucioliveira/Downloads/ATA\\_SRP\\_102023\\_MEDICAMENTOS\\_1\\_14.pdf](file:///C:/Users/lucioliveira/Downloads/ATA_SRP_102023_MEDICAMENTOS_1_14.pdf)
10. Heslop\_R, Roberts\_H, Flower\_D, Jordan\_V. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010684. DOI: 10.1002/14651858.CD010684.pub2.
11. Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Maruani A, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD009036. DOI: 10.1002/14651858.CD009036.pub2. Accessed 10 June 2024.
12. Smith CR, Pogany L, Auguste U, Steben M, Lau TTY. Does suppressive antiviral therapy for herpes simplex virus prevent transmission in an HIV-positive population? A systematic review. *Can Comm Dis Rep* 2016;42-2:37-44.



<https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i02a03>

13. Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid*. 8 de abril de 2015;2015:1603.
14. Fan S, Stojanovic D, Malvankar-Mehta MS, Hutnik C. Treatment of herpes zoster ophthalmicus: a systematic review and Canadian cost-comparison. *Can J Ophthalmol*. 2018 Apr;53(2):117-123. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.08.005. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29631821.
15. Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, Jarczok MN, Tesarz J. Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD011503. DOI: 10.1002/14651858.CD011503.pub2.
16. McDonald, Elissa M et al. "Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials." *Antiviral therapy* vol. 17,2 (2012): 255-64. doi:10.3851/IMP2011
17. Liu, Yidan et al. "A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials to Assess the Efficacy and Safety of Antiviral Agents for Immunocompetent Patients with Herpes Zoster-Associated Pain." *Pain physician* vol. 26,4 (2023): 337-346.
18. SINAN. Pessoa vivendo com HIV e/ou Aids (PVHA). Acesso em jul 2024.
19. DynaMed. Genital Herpes. EBSCO Information Services. Accessed 15 de julho de 2024. <https://www.dynamed.com/condition/genital-herpes>
20. Brantley JS, Hicks L, Sra K, Tying SK. Valacyclovir for the treatment of genital herpes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Jun;4(3):367-76.
21. Tan JP, Cheng KKF, Siah RCJ. A systematic review and meta-analysis on the effectiveness of education on medication adherence for patients with hypertension, hyperlipidaemia and diabetes. *J Adv Nurs*. 2019;75(11):2478–94.
22. Saurav Basu, Marimuthu Y, Garg S, Ganesh VSB. Anti - retroviral therapy adherence in India ( 2012 - 18 ): A systematic review and meta - analysis. *Indian Journal of Sex Transm Dis AIDS*. 2024;45(1):2–7.
23. Zheng C, Meng J, Xiao X, Xie Y, Zhao D, Wang H. Polypharmacy, Medication-Related Burden and Antiretroviral Therapy Adherence in People Living with HIV Aged 50 and Above: A Cross-Sectional Study in Hunan, China. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:41–9.

## Apêndice 1 – Estratégia de busca

Data da busca	Base de dados	Estratégia de busca	Número de títulos recuperados
20/05/2024	Pubmed	Search: (((("Valacyclovir"[Mesh] OR Valaciclovir OR BW256U87 OR Valacyclovir, (D)-isomer OR L-Valylacyclovir OR Valtrex) OR ("Famciclovir"[Mesh] OR Famvir OR BRL 42810)) AND (((("Herpes Genitalis"[Mesh] OR Genital Herpes OR Herpes, Genital OR Herpes Simplex Virus Genital Infection OR Herpes Simplex, Genital OR Genital Herpes Simplex) OR ("Herpes Labialis"[Mesh] OR Fever Blister OR Fever Blister OR Blister, Fever OR Blisters, Fever OR Fever Blisters OR Herpes Simplex, Labial OR Labial Herpes Simplex OR Cold Sore OR Cold Sores OR Sore, Cold OR Sores, Cold)) OR ("Herpes Zoster"[Mesh])) OR ("Herpes Simplex"[Mesh] OR Herpes Simplex Virus Infection))) AND ("Acyclovir"[Mesh] OR 9-((2-Hydroxyethoxy)methyl)guanine OR Aciclovir OR Acycloguanosine OR Herpoviric OR Aciclobeta OR Aciclostad OR Isavir OR Laciken OR Mapox OR Maynar OR Milavir OR Ophthavir OR Supraviran OR Viclovir OR Vipral OR Virax-Puren OR Virax Puren OR ViraxPuren OR Virherpes OR Virmen OR Virolex OR Virupos OR Virzin OR Wellcome-248U OR Wellcome 248U OR Wellcome248U OR Zoliparin OR Zovirax OR Zyclir OR Aciclovir Alonga OR Alonga, Aciclovir OR Acifur OR Acipen Solutab OR Solutab, Acipen OR Acivir OR Activir OR Acyclo-V OR Acyclo V OR Acyclovir Sodium OR Sodium, Acyclovir OR Antiherpes Creme OR aciclovir von ct OR Avirax OR Cicloferon OR Clonorax OR Cusiviral OR Genvir OR Herpetad OR Herpofug OR Herpotern OR Aci-Sanorania OR Aci Sanorania OR Aciclovir-Sanorania OR Aciclovir Sanorania OR Acic) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent	40
05/02/2024	BVS	(( ( mh:("Valaciclovir"))) OR (( mh:("Famciclovir"))) AND (( mh:("Herpes Zoster"))) AND (( mh:("Herpes Labial"))) AND (( mh:("Herpes Simples"))) AND (( mh:("Aciclovir"))))	02
05/02/2024	Cochrane	#1 - MeSH descriptor: [Valacyclovir] explode all trees #2 - MeSH descriptor: [Famciclovir] explode all trees #3 - MeSH descriptor: [Acyclovir] explode all trees #4 - MeSH descriptor: [Herpes Zoster] explode all trees #5 - MeSH descriptor: [Herpes Simplex] explode all trees # 6 - MeSH descriptor: [Herpes Labialis] explode all trees #7#1 OR #2 #8- #4 OR #5 OR #6 #9- #3 AND # 7 AND #8	07
05/02/2024	Embase	#10 #9 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) #9 #3 AND #7 AND #8 #8 #1 OR #2 #7 #4 OR #5 OR #6 #6 'herpes labialis'/exp #5 'herpes zoster'/exp	138

		#4 'herpes simplex'/exp #3 'aciclovir'/exp #2 'famciclovir'/exp #1 'valaciclovir'/exp	
<b>Nº total de artigos</b>			187

## EMBASE

No.	Query	Results
#10	#9 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	138
#9	#3 AND #7 AND #8	3720
#8	#1 OR #2	12211
#7	#4 OR #5 OR #6	73356
#6	'herpes labialis'/exp	2663
#5	'herpes zoster'/exp	33972
#4	'herpes simplex'/exp	43389
#3	'aciclovir'/exp	46828
#2	'famciclovir'/exp	4357
#1	'valaciclovir'/exp	10225

## BVS

( mh:("Valaciclovir"))

( mh:("Famciclovir"))

( mh:("Aciclovir"))

( mh:("Herpes Zoster"))

( mh:("Herpes Labial"))  
 ( mh:("Herpes Simples"))  
 (( mh:("Valaciclovir"))) OR (( mh:("Famciclovir")))  
 (( mh:("Herpes Zoster"))) AND (( mh:("Herpes Labial"))) AND (( mh:("Herpes Simples")))  
 ((( mh:("Valaciclovir"))) OR (( mh:("Famciclovir")))) AND ((( mh:("Herpes Zoster"))) AND ((  
 mh:("Herpes Labial"))) AND (( mh:("Herpes Simples")))) AND (( mh:("Aciclovir"))) – 02  
 artigos

## COCHRANE

Search Name:

Date Run: 20/05/2024 17:43:15

Comment:

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Valacyclovir] explode all trees 315
#2	MeSH descriptor: [Famciclovir] explode all trees 96
#3	MeSH descriptor: [Acyclovir] explode all trees 1493
#4	MeSH descriptor: [Herpes Zoster] explode all trees 780
#5	MeSH descriptor: [Herpes Simplex] explode all trees 1172
#6	MeSH descriptor: [Herpes Labialis] explode all trees 221
#7	#1 OR #2 400
#8	#4 OR #5 OR #6 1899
#9	#3 AND # 7 AND #8 209 E 07 REVISÕES

## Apêndice 2

Lista de estudos excluídos segundo motivo de exclusão

Estudo	Motivo da exclusão	Referência
Glenny AM et.al., 2009	O estudo não incluiu a comparação valaciclovir versus aciclovir para tratamento de herpes. Há uma comparação de valaciclovir com aciclovir para profilaxia de herpes em pacientes imunossuprimidos devido ao câncer.	Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, Walsh T. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD006706. doi: 10.1002/14651858.CD006706.pub2. PMID: 19160295.
Fangman Chen et. al., 2016	O estudo liberou resultados de eficácia agregados para vários medicamentos antivirais nucleosídeos, incluindo penciclovir,	Chen F, Xu H, Liu J, Cui Y, Luo X, Zhou Y, Chen Q, Jiang L. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic

	famciclovir e valaciclovir. As análises de subgrupo que trazem resultados por droga o comparam com placebo.	review and meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2017 Sep;46(8):561-568. doi: 10.1111/jop.12534. Epub 2017 Jan 25. PMID: 27935123.
Bruxelle J et. al, 2021	Trata-se de revisão de literatura	Bruxelle J, Pinchinat S. Effectiveness of antiviral treatment on acute phase of herpes zoster and development of post herpetic neuralgia: review of international publications. Med Mal Infect. 2012 Feb;42(2):53-8. doi: 10.1016/j.medmal.2011.11.001. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22169279.
Dworkin, RH et. al., 2007	Trata-se de revisão de literatura e consenso de especialistas	Robert H. Dworkin, Robert W. Johnson, Judith Breuer, John W. Gnann, Myron J. Levin, Miroslav Backonja, Robert F. Betts, Anne A. Gershon, Maija L. Haanpää, Michael W. McKendrick, Turo J. Nurmikko, Anne Louise Oaklander, Michael N. Oxman, Deborah Pavan Langston, Karin L. Petersen, Michael C. Rowbotham, Kenneth E. Schmader, Brett R. Stacey, Stephen K. Tying, Albert J. M. van Wijck, Mark S. Wallace, Sawko W. Wassilew, Richard J. Whitley, Recommendations for the Management of Herpes Zoster, <i>Clinical Infectious Diseases</i> , Volume 44, Issue Supplement_1, January 2007, Pages S1–S26, <a href="https://doi.org/10.1086/510206">https://doi.org/10.1086/510206</a>
Tubridy E et. al., 2014	Trata-se de uma resposta baseada em evidência	Tubridy E, Kelsberg G, St Anna L. Clinical Inquiry: which drugs are most effective for recurrent herpes labialis? J Fam Pract. 2014 Feb;63(2):104-5. PMID: 24527475.
Deng YX et al., 2022	Trata-se de estudo que comparou diferentes doses de valaciclovir em pacientes imunocomprometidos com herpes zoster	Deng YX, Hu J, Li HM. [Efficacy and safety of different doses of antiviral agents in the treatment of herpes zoster: a meta-analysis]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2022 Nov 1;102(40):3192-3200. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220603-01237. PMID: 36319173.
Prescrire	Trata-se de um informativo da revista “Prescrire” sobre o valaciclovir	Valacyclovir New indication: for genital herpes, simpler administration. Canadian Family Physician Le Medecin defamille canadien * VOL45: JULY * JULLET 1999
Nikkels AF et.al., 2022	Trata-se de revisão de literatura	Nikkels AF, Piérard GE. Oral antivirals revisited in the treatment of herpes zoster: what do they accomplish? Am J Clin Dermatol. 2002;3(9):591-8. doi: 10.2165/00128071-200203090-00001. PMID: 12444801.
Schuster AK et. al 2015	Trata-se de um protocolo	Schuster AK, Tesarz J, Harder BC, Schlichtenbrede FC, Jarczok MN, Jonas JB. Valaciclovir versus aciclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD011503. DOI: 10.1002/14651858.CD011503.

Opstelten W et. al. 2003	Trata-se de uma revisão de literatura	Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Herpes zoster. Huisarts en Wetenschap (2003) 46:920–923 DOI 10.1007/BF03083589
Lebrun-Vignes et al., 2007	O estudo tinha como objetivo comparar as eficácias clínicas do aciclovir, valaciclovir e fanciclovir com placebo. Não há dados de valaciclovir com aciclovir.	Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume JC, Lechat P, Chosidow O. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. Journal of the American Academy of Dermatology. 1º de agosto de 2007;57(2):238–46.
Martinez, Caumes e Chosidow, 2008	Trata-se de uma revisão de literatura	Martinez, Valérie, Eric Caumes, and Olivier Chosidow. "Treatment to prevent recurrent genital herpes." <i>Current Opinion in Infectious Diseases</i> 21.1 (2008): 42-48.

### Apêndice 3

#### Característica dos estudos incluídos

Estudo	Heslop R et. al., 2016
Título	Interventions for men and women with their first episode of genital herpes (Review)
Objetivos	Determinar a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos existentes para o primeiro episódio de herpes genital com base na duração dos sintomas e no tempo até a recorrência.
Amostra	-Para todas as comparações da revisão: 26 ensaios clínicos randomizados (ECR) com 2.084 participantes. -Para a comparação valaciclovir x aciclovir: 2 estudos com 671 participantes.
População incluída nos estudos	Homens e mulheres com o primeiro episódio* de herpes genital * O herpes genital de primeiro episódio é a primeira apresentação clínica de herpes que uma pessoa apresenta.
Tipo de herpes estudado	Herpes genital
Intervenção	<b>Estudo Fife (1997)</b> Valaciclovir: 5 cápsulas orais de placebo e 4 comprimidos por dia com 500 mg de valaciclovir por 10 dias duas vezes ao dia (1000 mg) <b>Estudo Lai (2000)</b> Valaciclovir: 600 mg por dia/duas doses de 300 mg por dia durante 7 a 10 dias
Controle	<b>Estudo Fife (1997)</b> Aciclovir: 5 cápsulas orais com 200 mg de aciclovir e 4 comprimidos de placebo diariamente por 10 dias 5x ao dia (200mg) <b>Estudo Lai (2000)</b> Aciclovir: 1 g/dia, 5 doses de 200 mg por dia durante 7 a 10 dias
Desfechos	<b>Desfechos primários</b> -Duração dos sintomas desde o início do tratamento -Eventos adversos <b>Desfechos secundários:</b> - Duração das lesões desde o início do tratamento
Resultados	<b>Duração dos sintomas desde o início do tratamento:</b> dois estudos relataram que não houve diferença entre o grupo de valaciclovir oral e o grupo de aciclovir oral na duração dos sintomas hazard ratio (HR) 1,02, 95% IC 0,85 a 1,22; (1 ECR, 643 participantes. DM 0,30 dias, 95% IC -0,81 a 1,41 (1 ECR, 28 participantes). <b>Eventos adversos</b>

	<p>A taxa de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, sendo os eventos mais notificados náuseas e dores de cabeça.</p> <p><b>Duração das lesões desde o início do tratamento</b></p> <p>O estudo de Fife(1997) relatou não haver diferença significativa entre os grupos na duração das lesões (HR 1,08, IC 95% 0,92 a 1,27; 1 ECR, 643 participantes).</p>
Conclusão dos autores	O valaciclovir oral mostrou uma duração de sintomas, eventos adversos e duração da lesão semelhante à do aciclovir
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Revisão de alta qualidade
Referência	Heslop_R, Roberts_H, Flower_D, Jordan_V. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 8. Art. No.: CD010684. DOI: <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2">10.1002/14651858.CD010684.pub2</a> .
Estudo	Le Cleach L et. al., 2014
Título	Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients (Review)
Objetivos	<p>Comparar a eficácia e segurança de três medicamentos antivirais orais (aciclovir, famciclovir e valaciclovir) prescritos para suprimir surtos de herpes genital versus placebo ou entre si em pacientes não grávidas.</p> <p>* Tratamento supressivo foi definido como um tratamento contínuo por vários meses que visa prevenir a recorrência do herpes.</p>
Amostra	<p><b>-Para todas as comparações:</b> 26 ensaios incluídos com 1.437 participantes.</p> <p><b>-Para a comparação valaciclovir com aciclovir:</b> 1 estudo de grupo paralelo com 1.345 participantes.</p>
População incluída nos estudos	<p>-Indivíduos com herpes genital recorrente (definido como quatro ou mais surtos por ano). Já estudos que avaliaram apenas o tratamento intermitente não foram elegíveis.</p> <p>-O único estudo que avaliou a comparação valaciclovir vs aciclovir não incluiu indivíduos imunossuprimidos.</p>
Tipo de herpes estudado	Herpes genital
Intervenção	Valaciclovir: valaciclovir 250 x 2 (274); valaciclovir 1000 mg x 1 (269); valaciclovir 500 x 1 (266); valaciclovir 250 x 1 (250); aciclovir 400 x 2 (267); placebo (134)
Controle	Aciclovir: 400 mg duas vezes ao dia.
Desfechos	<p>-Recorrência de herpes</p> <p>-Eventos adversos</p>
Resultados	<p><b>-Recorrência:</b> o risco de pelo menos uma recorrência aumentou com valaciclovir em vez de aciclovir (RR 1,16, IC 95% 1,01 a 1,34).</p> <p><b>- Pelo menos uma recorrência (metanálises de rede):</b> a diferença entre os tratamentos valaciclovir, famciclovir e aciclovir não foi estabelecida. Para a comparação valaciclovir vs aciclovir o risco relativo foi de RR= 0,94 (IC 95% 0,65 a 1,38); para famciclovir vs aciclovir o risco relativo foi de RR=1,27 (IC 95% 0,78 a 2,06) e para famciclovir vs valaciclovir) foi de RR= 1,37 (IC 95% 0,86 a 2,11).</p> <p><b>- Pelo menos uma recorrência confirmada virologicamente (por cultura)</b></p> <p><b>-Eventos adversos:</b> No geral, foram relatados 331 eventos adversos, incluindo três eventos adversos graves (uma crise de hipertensão, uma obstrução intestinal e um angor) em 561 participantes em grupos antivirais e 115 eventos adversos, incluindo três eventos adversos graves (dois sinais renais e 1 pneumonia fatal) em 291 participantes nos grupos com placebo ou sem tratamento.</p>
Conclusão dos autores	<p>Valaciclovir não se mostrou diferente do aciclovir para o desfecho recorrência.</p> <p>A metanálise em rede das poucas comparações diretas e indiretas não mostrou superioridade de um medicamento sobre outro.</p>
Conflito de interesse	Declarado

Avaliação AMSTAR 2	Revisão de qualidade moderada
Referência	Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Maruani A, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD009036. DOI: 10.1002/14651858.CD009036.pub2. Accessed 10 June 2024.
Estudo	Smith CR et. al., 2018
Título	Does suppressive antiviral therapy for herpes simplex virus prevent transmission in na HIV-positive population? A systematic review
Objetivos	Avaliar ensaios clínicos randomizados na população co-infectada por HSV e HIV, com foco no impacto das terapias antivirais supressivas contra HSV na transmissão do HSV, na detecção do HSV e na carga viral do HSV
Amostra	<b>-Para a comparação valaciclovir com aciclovir:</b> 1 estudo com 34 indivíduos
População incluída nos estudos	Participantes virgens de terapia anti retroviral.
Tipo de herpes estudado	Herpes genital
Intervenção	Aciclovir supressivo (400 mg duas vezes ao dia)
Controle	Valaciclovir supressivo em altas doses (1.000 mg duas vezes ao dia)
Desfechos	- Detecção genital de HSV-2 - Carga viral genital do HSV-2  -Eventos adversos
Resultados	<b>Detecção de herpes simplex:</b> não houve diferença entre aciclovir e valaciclovir para esse desfecho RR = 0,95(IC 95% 0,66 a 1,37) <b>Carga viral do HSV genital:</b> no grupo aciclovir média 3,0 e no grupo valaciclovir média 3,0 p=0,67 <b>Eventos adversos:</b> dois eventos adversos relacionados a valaciclovir em altas doses foram relatados. Um participante desenvolveu urticária e dois participantes com depressão desenvolveram exacerbações.
Conclusão dos autores	Não houve diferença significativa na detecção genital do HSV entre os grupos valaciclovir e aciclovir
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Qualidade baixa
Referência	Smith CR, Pogany L, Auguste U, Steben M, Lau TTY. Does suppressive antiviral therapy for herpes simplex virus prevent transmission in an HIV-positive population? A systematic review. Can Comm Dis Rep 2016;42-2:37-44. <a href="https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i02a03">https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i02a03</a>
Estudo	Fan S et. al., 2017
Título	Treatment ofherpeszosterophthalmicus: A systematic review and Canadiancost-comparison
Objetivos	investigar medicamentos antivirais orais utilizados no tratamento do HZO ativo e determinar se existe benefício para um agente específico.
Amostra	Para a comparação valaciclovir versus aciclovir: 1 ECR com 110 indivíduos
População incluída nos estudos	<b>Para a comparação valaciclovir versus aciclovir:</b> 110 pacientes imunocompetentes com herpes zoster oftálmico diagnosticados dentro de 72 horas da erupção cutânea foram tratados; 56 foram alocados no grupo valaciclovir e 54 no grupo aciclovir.
Tipo de herpes estudado	Herpes zoster oftálmica
Intervenção	Aciclovir oral 800 mg 5 vezes ao dia por 7 dias
Controle	Valaciclovir 500 mg 3 vezes ao dia por 7 dias
Desfechos	- Ocorrência de complicações oculares secundárias ao HZO



	-Dor associada a zoster -Efeitos adversos
Resultados	<p>- <b>Ocorrência de complicações oculares secundárias ao HZO:</b> uma porcentagem comparável de participantes apresentou complicações oculares: 31% (17/54) no grupo aciclovir e 29% (16/56) no grupo valaciclovir, <math>p = 0,74</math>. No grupo aciclovir a incidência de conjuntivite, ceratite superficial, ceratite estromal, uveíte e elevação da pressão intraocular foi de 52%, 59%; 13%; 17% e 13%, respectivamente. Já no grupo valaciclovir a incidência foi de 54%; 50%; 13%; 13% e 14% respectivamente.</p> <p>- <b>Dor associada a zoster:</b> a dor relatada pelos pacientes no grupo valaciclovir reduziu de 91% no início do estudo para 25%; 14%; 5% e 5% nas semanas 4,8,16 e 24 respectivamente. Já no grupo aciclovir a redução foi de 87% na linha de base para 31%; 19%; 11% e 6% nas semanas 4,8, 16 e 24, respectivamente.</p> <p>- <b>Cicatrização das lesões:</b> no grupo valaciclovir nos dias 1, 7 e 14 a porcentagem de pacientes com lesões com crosta ou cicatrizadas foi de 0%, 32% e 83%, respectivamente. Já no grupo aciclovir a porcentagem de pacientes com lesões com crosta ou cicatrizadas foi de 2%, 30% e 87%, respectivamente</p> <p>- <b>Eventos adversos:</b> Os eventos adversos mais frequentes foram vômitos e edema de pálpebras ou face (3%-5%). Ocorreram três eventos adversos graves não vinculados aos medicamentos do estudo.</p>
Conclusão dos autores	O valaciclovir é tão eficaz quanto o aciclovir na prevenção de complicações oculares do herpes zoster oftálmico, incluindo conjuntivite, ceratite superficial e estromal e dor. A tolerabilidade das duas drogas é semelhante, mas o esquema de dosagem do valaciclovir é mais simples.
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Qualidade moderada
Referência	Fan S, Stojanovic D, Malvankar-Mehta MS, Hutnik C. Treatment of herpes zoster ophthalmicus: a systematic review and Canadian cost-comparison. Can J Ophthalmol. 2018 Apr;53(2):117-123. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.08.005. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29631821.
Estudo	Schuster AK et. al., 2016
Título	Valaciclovir versus aciclovir para o tratamento do herpes zoster oftálmico em pacientes imunocompetentes (Revisão)
Objetivos	Avaliar os efeitos do valaciclovir versus aciclovir no tratamento antiviral sistêmico do herpes zoster oftálmico em pacientes imunocompetentes.
Amostra	1 ECR com 110 participantes
População incluída nos estudos	<p>Adultos imunocompetentes, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de herpes zoster acometendo a parte oftálmica do nervo trigêmeo</p> <p>Obs- Excluímos estudos com participantes que apresentavam sistema imunológico comprometido, como pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou pacientes tratados com medicamentos imunossupressores</p>
Tipo de herpes estudado	Herpes Zoster Oftálmico
Intervenção	Estudo Colin (2000) - Valaciclovir 1.000 mg três vezes ao dia durante sete dias. Os participantes foram alocados aleatoriamente para receber valaciclovir (1 g três vezes ao dia durante 7 dias) ou aciclovir (800 mg cinco vezes ao dia durante 7 dias), os outros comprimidos do regime de cinco vezes ao dia foram substituídos por comprimidos placebo.
Controle	Tratamento com Aciclovir 800 mg cinco vezes ao dia durante 7 dias.
Desfechos	<p><b>Desfecho primário</b></p> <p>- <b>Ocorrência de envolvimento ocular</b> (ponto no tempo: 12 meses após a infecção), definido como sinais de quaisquer manifestações oculares (por exemplo, conjuntivite, ceratite superficial, ceratite estromal, úlcera dendrítica, esclerite, uveíte, vasculite, neurite óptica, coriorretinite, necrose retiniana aguda)</p> <p><b>Desfecho secundário</b></p>

	<p>- Ocorrência de manifestação ocular grave, Ocorrência de manifestação ocular simples, ocorrência de perda de visão, Ocorrência e gravidade (intensidade da dor) de neuralgia pós-herpética, Envolvimento do segundo olho na manifestação ocular de herpes zoster oftálmico, Qualidade de vida</p>
Resultados	<p><b>Complicações oculares:</b> foi semelhante entre os dois grupos de estudo tratados com valaciclovir ou aciclovir. No momento da inscrição, 13% (7/56) dos participantes do grupo valaciclovir e 7% (4/54) do grupo aciclovir já apresentavam envolvimento ocular. As complicações oculares primárias no tempo de observação (até seis meses) foram: conjuntivite em 54% (30/56) do grupo valaciclovir e 52% (28/54) do grupo aciclovir (RR 1,03; IC 95% 0,72 a 1,47), ceratite puntiforme em 39% (22/56) e 48% (26/54), respectivamente (RR 0,82 (IC 95% 0,53 a 1,25) e ceratite dendrítica em 11% (6 /56 e 6/54) de cada grupo (RR 0,96 (IC 95% 0,33 a 2,81); O total do número de participantes com úlcera dendrítica (3/56 e 1/54, respectivamente RR 2,89 IC 95% 0,31 a 26,96) e episclerite (4/56 e 1/54, respectivamente) foram pequenos e não apresentaram diferença estatística entre os dois grupos. Os participantes com complicações oculares de esclerite, vasculite, neurite óptica, coriorretinite ou necrose retiniana aguda não foram relatados na publicação incluída (Colin 2000) e, portanto, estas complicações não puderam ser analisadas.</p> <p><b>Lesões oculares persistentes:</b> após seis meses foram relatadas lesões persistentes 2/56 no grupo valaciclovir e 1/54 no grupo aciclovir (RR 1,93 IC 95% 0,18 a 20,65).</p> <p><b>Dor associada ao Zoster:</b> a dor foi comparável entre os dois grupos de estudo em todos os momentos examinados (valaciclovir versus aciclovir; apresentação: 51/56 versus 47/54, semana quatro: 14/56 versus 17/54, semana oito: 8/56 versus 10 / 54, semana 16: 3/56 versus 6/54, semana 24: 3/56 versus 3/54. A dor na semana 24 foi semelhante entre os grupos RR 0,96 (IC 95% 0,2 a 4,57).</p> <p><b>Eventos adversos:</b> os efeitos adversos mais frequentes foram vômitos (5% versus 3%; RR 1,45 IC 95% 0,25 a 8,32) e edema palpebral ou facial (2% versus 5%; RR 0,32 IC 95% 0,03 a 3,00).</p> <p>Foram observados três eventos adversos graves, dois no grupo valaciclovir (retorragia, cálculo renal; e um no grupo aciclovir (zoster disseminado).</p>
Conclusão dos autores	Na prática há incerteza na evidência de que o valaciclovir como opção de tratamento sistêmico para herpes zoster oftálmico seja diferente ou comparável ao aciclovir. O valaciclovir pode oferecer vantagens teóricas, especialmente nos casos em que a adesão do paciente não é consistente.
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Revisão de alta qualidade.
Referência	Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, Jarczok MN, Tesarz J. Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD011503. DOI: 10.1002/14651858.CD011503.pub2.
Estudo	Hollier LM, Eppes C. (2015)
Título	Genital herpes: oral antiviral treatments
Objetivos	Responder às seguintes questões clínicas: Quais são os efeitos de diferentes tratamentos antivirais orais versus entre si para um primeiro episódio de herpes genital em pacientes HIV negativos? E quais são os efeitos dos diferentes tratamentos antivirais para o herpes genital em pessoas soropositivas?
Amostra	<p><b>HIV negativas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ECR, com 643 pessoas com primeiro episódio de herpes genital (Fife et al., 1997): Valaciclovir (duas vezes ao dia) vs. Aciclovir (5 vezes ao dia), durante 10 dias.</li> </ul> <p><b>HIV positivas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aciclovir vs. Placebo: 3 ECR, com 954 pessoas HIV positivo.</li> <li>- Valaciclovir vs. Placebo: 3 ECR, com 439 pessoas HIV positivo.</li> </ul>

	- Valaciclovir vs. Aciclovir: 1 ECR, com 1062 pessoas com HSV e HIV positivo (Conant et al., 2002).
População incluída nos estudos	HIV Negativas: Pessoas HIV negativas que tiveram o primeiro episódio de herpes genital.  HIV positivas: Pessoas HIV positivas com pelo menos um episódio de herpes genital.
Tipo de herpes estudado	Herpes genital
Intervenção	Fife et al., 1997 10 dias de Valaciclovir (1000 mg, duas vezes ao dia)  Conant et al., 2002 48 semanas de Valaciclovir (500mg, duas vezes ao dia e 1000mg, uma vez ao dia)
Controle	Fife et al., 1997 10 dias de Aciclovir (200mg, 5 vezes ao dia)  Conant et al., 2002 48 semanas de Aciclovir (400mg, duas vezes ao dia)
Desfechos	Desfechos primários - Tempo de duração para resolução de todos os sintomas - Eventos adversos  Desfechos secundários: - Recorrência de herpes genital - Tempo médio para cicatrização de lesões - Tempo de duração da eliminação viral
Resultados	<b>HIV Negativos (Fife et al., 1997)</b> - <b>Tempo de duração para resolução de todos os sintomas</b> Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de valaciclovir e o grupo de aciclovir no tempo de duração para resolução dos sintomas. Hazard ratio - HR 1,02, IC 95% 0,85 a 1,22.  - <b>Eventos adversos</b> Das 643 pessoas, 12% (74 pessoas) relataram dor de cabeça. Dessas, 41 pessoas usaram valaciclovir oral e 33 pessoas usaram aciclovir. Resultado relatado como não significativo, sem valor p informado. Das 643 pessoas, 6% (38 pessoas) relataram náusea. Dessas, 18 pessoas com valaciclovir oral e 20 pessoas com aciclovir oral. Resultado relatado como não significativo, sem valor p informado.  - <b>Recorrência de herpes genital</b> Não relatado.  - <b>Tempo médio para cicatrização das lesões</b> O tempo médio de cicatrização das lesões foi de 9 dias para ambas as tecnologias (HR de 1,08, IC 95% 0,92 a 1,27, p de 0,35).  - <b>Tempo médio de duração da eliminação viral</b> O tempo médio de duração da eliminação viral foi de 3 dias para ambas as tecnologias (HR de 1,00, IC 95% 0,84 a 1,18, p de 0,99).  <b>HIV Positivos (Conant et al., 2002)</b> - <b>Tempo de duração para resolução de todos os sintomas</b> Não relatado.  - <b>Eventos adversos</b> Eventos adversos que levam à abstinência, incluindo náusea e dor de cabeça: 11% com valaciclovir (maior ou dose mais baixa), 9% com aciclovir (maior ou dose mais baixa), significância não avaliada.

	<p><b>- Recorrência de herpes genital</b> Em até 48 semanas Com dose mais baixa de valaciclovir e de aciclovir: resultado absoluto não relatado (HR de 0,73, IC 95% 0,50 a 1,06, p de 0,10). Com dose mais alta de valaciclovir e de aciclovir: resultado absoluto não relatado (HR de 1,31, IC 95% 0,94 a 11,82, p de 0,11).</p> <p><b>- Tempo médio para cicatrização das lesões</b> Não relatado.</p> <p><b>- Tempo médio de duração da eliminação viral</b> Não relatado.</p>
Conclusão dos autores	<p><b>HIV negativo</b> O valaciclovir oral e o aciclovir oral são igualmente eficazes na redução do tempo de cura e na redução do tempo de resolução de todos os sintomas dos primeiros episódios de herpes genital em pessoas HIV negativas O valaciclovir oral e o aciclovir oral são igualmente eficazes na redução da duração da eliminação viral nos primeiros episódios de herpes genital em pessoas HIV negativas. Sobre os eventos adversos, o valaciclovir é um pró-fármaco que é convertido in vivo em aciclovir e tem maior biodisponibilidade oral que o aciclovir. Isso permite menos dosagem frequente de valaciclovir, o que pode melhorar a adesão do paciente.</p> <p><b>HIV positivo</b> O valaciclovir oral diário e o aciclovir oral diário parecem igualmente eficazes na redução do tempo até a recorrência de lesões genitais em até 48 semanas em pessoas HIV positivas.</p>
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Revisão de <b>qualidade baixa</b> .
Referência	Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. BMJ Clin Evid. 8 de abril de 2015;2015:1603.
Estudo	McDonald et al., 2012.
Título	Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials
Objetivos	Fornecer uma melhor compreensão da eficácia dos antivirais no tratamento de herpes zoster.
Amostra	<p><b>Valaciclovir 1000 mg, 3 vezes ao dia, versus aciclovir 800 mg 5 vezes ao dia</b> - Beutner et al. – 1141 pessoas acima de 50 anos diagnosticados com HZ dentro de 72 horas do início dos sintomas. - Colin et al. – 110 pessoas, acima de 18 anos diagnosticados com HZ dentro de 72 horas do início dos sintomas. - Lin et al. – 57 pessoas, acima de 18 anos diagnosticados com HZ dentro de 72 horas do início dos sintomas.</p> <p><b>Fanciclovir 250, 500, 750mg 3 vezes ao dia, versus aciclovir 800 mg 5 vezes ao dia</b> - Degreef – 545 pessoas acima de 50 anos diagnosticados com HZ dentro de 72 horas do início dos sintomas. - Shafran et al., - 559 pessoas, acima de 18 anos que apresentaram HZ em 72 horas. - Shen et al., - 55 pessoas, acima de 18 anos que apresentaram HZ em 72 horas. - Tying et al. 13 – 454 pessoas, acima de 18 anos que apresentaram HZ em 72 horas. - Xu et al., - 88 pessoas, acima de 18 anos que apresentaram HZ em 72 horas.</p>
População incluída nos estudos	Pacientes imunocompetentes acima de 18 anos com HZ ativo diagnosticados dentro de 72 horas do início dos sintomas.

Tipo de herpes estudado	Herpes zoster
Intervenção	Valaciclovir 1000 mg, 3 vezes ao dia Fanciclovir 250 mg, 3 vezes ao dia Fanciclovir 500 mg, 3 vezes ao dia Fanciclovir 750mg, 3 vezes ao dia
Controle	Aciclovir 800mg, 5 vezes ao dia
Desfechos	Desfechos primários - Proporção de pacientes com redução da dor.  Desfechos secundários: - Taxa de cicatrização da lesão - Efeitos adversos
Resultados	<b>Valaciclovir 1000 mg, 3 vezes ao dia, versus aciclovir 800 mg 5 vezes ao dia</b> <b>- Redução da dor</b> (3 ECR com 927 indivíduos): O risco de dor foi estatisticamente menor com Valaciclovir em comparação com Aciclovir em todos os estratos entre 1 e 112 dias. Esta redução do risco de dor variou de 8% a 36% com Valaciclovir. Redução de dor por estrato de dias - 1 a 10 dias: RR 0,92 (IC 95% 0,88 a 0,97). - 11 a 20 dias: RR 0,91 (IC 95% 0,84 a 0,98). - 21 a 30 dias: RR 0,64 (IC 95% 0,59 a 0,70). - 31 a 60 dias: RR 0,85 (IC 95% 0,73 a 0,99). - 61 a 112 dias: RR 0,79 (IC 0,63 a 0,98).  <b>- Efeitos adversos</b> Não houve diferença significativa no risco de efeitos adversos quando o valaciclovir ou o fanciclovir foram comparados ao aciclovir. - Os eventos adversos citados com o uso de valaciclovir 1000mg foram: vômito, diarreia, constipação e tontura.
Conclusão dos autores	Evidências de ensaios de qualidade demonstraram redução significativa no risco de dor com valaciclovir e fanciclovir no tratamento de herpes zoster, incluindo oftálmico. A farmacocinética superior e os regimes posológicos mais convenientes com o uso de valaciclovir e fanciclovir tornam-se a opção de tratamento preferida.
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Revisão de qualidade <b>criticamente baixa</b> .
Referência	McDonald, Elissa M et al. "Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials." Antiviral therapy vol. 17,2 (2012): 255-64. doi:10.3851/IMP2011
Estudo	Liu et al., 2023.
Título	A network meta-analysis of randomized clinical trials to assess the efficacy and safety of antiviral agents for immunocompetent patients with Herpes Zoster-associated pain
Objetivos	Comparar a eficácia e os eventos adversos de vários agentes antivirais utilizados para o tratamento da dor associada ao HZ através de uma meta-análise de rede
Amostra	<b>Valaciclovir 1000mg 3 vezes ao dia versus aciclovir 800 mg 5 vezes ao dia</b> - WR Lin, 2001 – 57 pessoas apresentando HZ (zoster localizado) em até 72 horas.  <b>Fanciclovir 250, 500, 750mg 3 vezes ao dia versus aciclovir 800mg 5 vezes ao dia</b> - H. Grauf, 1994 – 545 pessoas apresentando HZ (zoster não complicado) em 72 horas.
População incluída nos estudos	Participantes imunocompetentes com 18 anos ou mais com herpes zoster não complicado (diagnosticado dentro de 72 horas do início dos sintomas); tratado por 7 dias.
Tipo de herpes estudado	Herpes Zoster

Intervenção	Medicamentos antivirais
Controle	Medicamentos antivirais e placebo
Desfechos	Primário: presença de dor aguda ao final do tratamento antiviral. Secundários: presença de dor subaguda 28-30 dias pós início das lesões herpéticas; presença de neuralgia pós herpes (NPH).
Resultados	<p><b>Presença de dor aguda</b>  <b>Comparação direta</b>  <b>Aciclovir x valaciclovir:</b> não houve diferença entre os grupos OR 1,67 (IC 95% 0,98 a 2,85) (3ECR com 927 indivíduos)  <b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,56 (CrI 95% 0,40 a 0,81)</p> <p><b>Comparação indireta (SUCRA):</b> Para o alívio da dor aguda, o fanciclovir oral (84,3%), seguido pelo valaciclovir oral (75,6%), estavam associados a OR mais elevadas em comparação com o aciclovir oral (61,9%).</p> <p><b>Presença de dor subaguda 28-30 dias pós início das lesões herpéticas</b>  <b>Comparação direta</b>  <b>Aciclovir x valaciclovir:</b> OR 1,42 (IC 95% 1,08 a 1,85) (3ECR com 927 indivíduos)  <b>Comparação indireta (SUCRA):</b> Nenhum dos tratamentos antivirais incluídos teve melhor efeito na dor do que os placebos 28-30 dias após o início do HZ. Embora o valaciclovir (96%) tenha sido classificado em primeiro lugar em eficácia no SUCRA em comparação com aciclovir (67,4%) e fanciclovir (64,7%).  <b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,78 (CrI 95% 0,59 a 1,02)</p> <p><b>Presença de NPH</b>  <b>Comparação direta:</b>  <b>Aciclovir versus valaciclovir:</b> OR 1,6 (IC 95% 1,17 a 2,19)  <b>Comparação indireta (SUCRA):</b> O fanciclovir (77,3%) e o valaciclovir (66,9%) mostraram superioridade sobre o aciclovir oral (43%) para NPH.  <b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,46 (CrI 95% 0,23 a 0,94)</p> <p><b>Eventos adversos</b>  <b>Comparação direta:</b> não houve diferença entre valaciclovir e aciclovir OR 1,23 (0,89 a 1,7) (3ECR com 927 indivíduos)  <b>Comparação indireta valaciclovir com aciclovir:</b> OR 0,74 (CrI 95% 0,27 a 2,01)</p> <p>Nenhum evento adverso grave foi relatado entre os agentes antivirais.</p>
Conclusão dos autores	Para o tratamento da dor aguda e NPH, o fanciclovir oral foi o tratamento mais eficaz entre todos os antivirais orais. Para aliviar a dor após 28-30 dias, o valaciclovir oral pareceu ser o mais eficaz entre todos os agentes antivirais. Além disso, todos os agentes antivirais orais foram bem tolerados.
Conflito de interesse	Declarado
Avaliação AMSTAR 2	Revisão de baixa qualidade
Referência	Liu, Yidan et al. "A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials to Assess the Efficacy and Safety of Antiviral Agents for Immunocompetent Patients with Herpes Zoster-Associated Pain." Pain physician vol. 26,4 (2023): 337-346.
<p>Legenda: HR= hazard ratio, ECR=ensaio clínico randomizado; DM=diferença de média; HSV=vírus do herpes simplex; HZO=herpes zoster oftálmica; RR= Risco relativo; IC=Intervalo de confiança; HIV= Vírus da imunodeficiência humana; HZ= Herpes zoster; NPH= neuralgia pós herpes; SUCRA= Curva de classificação cumulativa (que é a probabilidade relativa cumulativa de um tratamento ser a melhor opção). CrI=intervalo de credibilidade.</p>	