

HERPES GENITAL

GENITAL HERPES

Angelo M Penello¹, Bianca C Campos¹, Marcela S Simão¹, Michelle A Gonçalves¹,

Pedro MT Souza¹, Roberto S Salles², Edilbert Pellegrini³

RESUMO

O herpes genital é uma doença infectocontagiosa sujeita a recidivas, tendo como agente etiológico duas cepas diferentes do vírus herpes simples (HSV), o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2). A grande maioria dos casos de herpes genital é causada pelo HSV-2, embora a prevalência do HSV-1 esteja em ascensão, principalmente na população jovem e devido à prática de sexo oral. A manifestação clínica pode ser primária ou recorrente, esta última acontecendo por reativação viral. O diagnóstico é feito pelas características clínicas associadas às confirmações laboratoriais da infecção. Diversos estudos clínicos e epidemiológicos demonstram a sinergia entre herpes genital e aids. Na gravidez, a grande preocupação acerca da infecção pelo HSV refere-se à morbidade e à mortalidade associadas à infecção neonatal. Atualmente não existe nenhum tratamento eficaz na cura do herpes genital, mas alguns medicamentos antivirais são capazes de diminuir o tempo da doença e prevenir as erupções. A maioria dos esforços para combater a infecção herpética genital concentra-se no desenvolvimento de vacinas.

Palavras-chave: herpes genital, HSV, HIV, DST, vacinas

ABSTRACT

Genital herpes is an infectious disease subject to recurrent crises, with the etiologic agent of two different strains of herpes simplex virus (HSV), the type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2). The vast majority of genital herpes cases is caused by HSV-2, although the prevalence of HSV-1 is on the rise, especially in young population and due to oral sex. The clinical manifestations may be primary or recurrent, the latter going on viral reactivation. The diagnosis is made by the clinical characteristics associated with laboratory confirmation of infection. Several epidemiological and clinical studies demonstrate the synergy between genital herpes and aids. In pregnancy, the major concern about HSV infection refers to the morbidity and mortality associated with neonatal infection. Currently, there is no treatment capable of curing genital herpes, but some antiviral drugs are able to decrease the duration of the disease and prevent flares. Most efforts to combat genital herpes infection are focused on vaccine development.

Keywords: genital herpes, HSV, HIV, STD, vaccines

CONCEITO

O herpes genital ou herpes febril é uma doença infectocontagiosa sujeita a recidivas, tendo como agentes etiológicos duas cepas diferentes do vírus herpes simples (HSV), o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2). Ambas estão relacionadas com a causa da doença, mas a grande maioria dos casos tem como etiologia o HSV-2¹⁻³.

O herpes simples (HSV)

O HSV é um DNA-vírus, termolábil, sensível a éter, fenol e formol, sendo parcialmente inativado pela radiação ultravioleta, porém resiste bem ao resfriamento. Possui grandes dimensões (150-250 nm) e apresenta quatro componentes básicos: a membrana lipídica mais externa (envelope), o capsídeo icosaédrico que envolve a estrutura helicoidal de DNA em dupla hélice, que por sua vez é circundada por uma substância amorfa (tegumento)⁴. O DNA dos herpesvírus é composto principalmente por bases pirimidínicas, fato que aumenta a estabilidade do genoma viral. Neste envelope, que é derivado das membranas celulares das células previamente infectadas, expressam-se, integralmente, as glicoproteínas de superfície próprias dos herpesvírus. Além disto, a replicação do DNA viral (genoma viral) e do capsídeo ocorre dentro do núcleo da célula infectada. A própria carioteca, estruturalmente modificada, participa da formação do envelope viral. Todos os herpesvírus

apresentam um padrão arquitetural similar e produzem um grande número de enzimas, capazes de agir no metabolismo dos ácidos nucleicos e no processamento proteico celular (timidina cinase, DNA polimerase, helicase, ribonucleotídeo redutase)⁵.

O vírus herpes simples pertence à família Hesperiviridae e à subfamília alfa-Herpesvirinae, cujos membros acometem um espectro de hospedeiros muito amplo, apresentando ciclo reprodutivo curto, crescimento rápido em cultura de células e efeito citopático muito eficiente da célula infectada. Contém os gêneros *Simplexvirus* e *Varicellovirus* englobando, além do HSV-1 e do HSV-2, o vírus varicela-zoster^{5,6}. Estes vírus são filogeneticamente semelhantes, mas apresentam diferenças genotípicas bem definidas. Produzem uma primoinfecção aguda, seguida da latência viral nos gânglios sensoriais com episódios de recidiva de características variadas, sempre acompanhada da destruição irreversível da célula hospedeira infectada.

O HSV encontra-se disseminado na natureza, infectando os mais diversos grupos humanos^{4,5}. Tem como principal característica biológica a capacidade de latência no tecido nervoso (gânglios sensitivos), transformando o portador do HSV em um potencial propagador da moléstia durante os períodos de reativação da doença e da viremia.

Período de incubação

Seu período de incubação varia de 1 a 26 dias após o contágio, tendo uma média de 7 dias. A grande maioria das pessoas com herpes genital não sabe que tem a doença, uma vez que a infecção e a reativação podem ser tipicamente assintomáticas⁸.

¹ Interno do Curso de Medicina da UFF.

² Professor associado da Disciplina de Virologia do Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

³ Professor Auxiliar de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Campos, Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense, Título de Especialista em Dermatologia, Hanseníase e Dersetologia.

Transmissão

A transmissão ocorre predominantemente pelo contato sexual (inclusive orogenital), podendo também ser transmitido da mãe para o filho durante o parto⁷. Em muitos casos, a fonte de contaminação não é definida. O contato com lesões ulceradas ou vesiculadas é a via mais comum, mas a transmissão também pode ocorrer através do paciente assintomático. Pode também haver ainda a autoinoculação.

A ocorrência de transmissão em períodos assintomáticos é inegável, sendo mais comum nos 3 primeiros meses após a doença primária por HSV-2, na ausência de anticorpos contra o HSV-1. Reinfecção por diferentes cepas é incomum. Além disso, o herpes genital está associado a um risco duas a três vezes maior de aquisição do HIV, podendo ser responsável por 40 a 60% das novas infecções pelo HIV em uma população com alta prevalência pelo HSV-2⁸⁻¹³.

Epidemiologia

O herpes genital é uma infecção comum e ascendente, tanto em países industrializados como naqueles em desenvolvimento. A grande maioria dos casos é causada pelo HSV-2¹, embora a prevalência do HSV-1 encontre-se em ascensão, principalmente na população jovem e devido à prática de sexo oral. Superinfecção por HSV-1 e HSV-2 também tem sido relatada¹⁴. A maioria das pessoas com sorologia positiva para herpes genital não sabe que possui o vírus¹⁵, embora o paciente seja capaz de reconhecer as lesões após orientação e conhecimento das características da doença¹⁶.

O estudo epidemiológico de doenças como o herpes genital, com padrão assintomático ou com sintomas inespecíficos, subestima o número total de indivíduos acometidos¹⁷. O estudo torna-se possível apenas através da detecção do microrganismo ou de antígenos específicos para estes¹⁸ e, por isso, encontramos estudos relativamente pequenos e limitados a grupos específicos. A incidência anual da doença nos EUA é de 1,75 em cada 1.000 habitantes, enquanto na Inglaterra é de cerca de um para 1.000 habitantes.

Um estudo publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que reuniu artigos relacionados com prevalência e incidência do HSV-2, estimou o número total de indivíduos acometidos por herpes genital no mundo, no ano de 2003, apresentando uma prevalência de aproximadamente 536 milhões de casos, prevalecendo a infecção no sexo feminino¹⁸. A menor prevalência ocorreu no Oeste Europeu, com prevalência de 18% entre mulheres e 13% nos homens, enquanto na África Subsaariana, maior prevalência mundial, houve aproximadamente 70% de casos de HSV nas mulheres 55% entre os homens. A incidência estimada foi de 23,6 milhões na faixa dos 15 aos 49 anos, sendo desses, 12,8 milhões em mulheres¹⁸.

Estudo realizado por Lupi *et al.*, na cidade do Rio de Janeiro – Brasil, atestou uma soroprevalência de 29,1% em população de doadores voluntários de sangue⁴. Acredita-se que a maior prevalência no sexo feminino deve-se a diferenças anatômicas entre o sexo, favorecendo a infecção feminina, bem como a tendência a relação de jovens mulheres com homens mais velhos, cuja prevalência do herpes é maior¹⁹.

Garnett *et al.* concluíram que existe uma chance seis vezes maior de transmissão do herpes do homem para a mulher, comparada com a da mulher para o homem²⁰. A incidência foi maior nos

mais jovens, sendo que nos locais com alta prevalência e grande número de jovens infectados, a incidência torna-se baixa nas idades mais avançadas. No Brasil, a notificação das doenças causadas pelo herpes simples vírus não é obrigatória, sendo os dados provenientes, no geral, de estudos-sentinelas isolados que têm como fontes as clínicas de DST do sistema público de saúde²¹.

A presença de úlceras genitais cria solução de continuidade, favorecendo a transmissão do HIV e outras DST. As lesões por herpes aumentam o risco de transmissão do HIV em duas a três vezes^{3,8,17-20}. Análise soropidemiológica realizada no Brasil com 100 pacientes HIV-positivo demonstrou uma prevalência de 73% para o HSV-2⁴.

Muitos são os fatores de risco descritos na aquisição do HSV-2, entre eles estão: iniciação sexual precoce, história prévia de DST, como uretrite e sífilis, história prévia de abortos e número de abortos provocados e multiplicidade de parceiros sexual. Veronesi acrescenta, ainda, baixo nível socioeconômico, idade avançada, raça negra ou hispânica²¹. A infecção prévia pelo HSV-1 atua como fator protetor, provavelmente devido à imunidade cruzada⁴, reduzindo a incidência de HSV-2, bem como aumentando em três vezes a taxa de infecção assintomática. O estudo da epidemiologia e o impacto de doenças como o herpes é importante para estimular o interesse governamental e a distribuição de recursos, de acordo com sua importância na morbimortalidade da população¹⁸.

Manifestações clínicas

As manifestações dependem, principalmente, das características do vírus, da imunidade do hospedeiro e da predisposição genética do paciente. A primoinfecção herpética é, geralmente, assintomática ou manifesta-se por meio de sintomatologia inespecífica. Até 95% dos pacientes expostos primariamente ao HSV não apresentam sintomatologia suficiente para uma plena caracterização do quadro⁴.

Podemos dividir o tipo de manifestação clínica em primária e recorrente, esta acontecendo por reativação viral. A maioria dos primeiros episódios de infecção genital por HSV-1 é primária, pois as recorrências do HSV-1 genital são incomuns.

O quadro clássico de primoinfecção herpética é frequentemente precedido por febre, cefaleia, mialgias e adinamia^{4,21}. Aparecem precocemente durante o curso da doença e, geralmente, desaparecem antes da cura das lesões. Posteriormente, há formação de vesículas eritematosas, ulceração e reepitelização, durando todo o quadro cerca de 2 ou 3 semanas. A formação de cicatriz é incomum. Pode ocorrer disúria, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens. Ocorre micropoliadenomegalia regional em até 75% dos casos, com linfonodos firmes e não flutuantes. As lesões por herpes genital, em geral, são muito dolorosas e podem estar associadas a uma morbidade psicológica³. Em crianças, esta manifestação é mais frequentemente relacionada à autoinoculação a partir de doença primária em outro sítio (geralmente orolabial). Entretanto, a possibilidade de abuso sexual deve sempre ser considerada e investigada de maneira sensível.

A infecção recorrente tem a mesma história natural da infecção inicial, manifestando-se, quase sempre, na mesma topografia: sulco balanoprepucial, corpo do pênis, bolsa escrotal e região perigenital. Os sintomas são mais discretos, com ardor e dor, e as lesões

tendem a ser unilaterais e em menor número. A duração de todo o processo é, em média, de 1 semana. A adenite regional restringe-se a 5% dos casos⁴.

Mais de metade dos pacientes apresenta sintomas prodrômicos até 5 dias antes da recorrência. Estes sintomas são devido à neuralgia sacral, variando desde pruridos leves até dores lancinantes nas nádegas e coxas. A sequência das recorrências associa-se, raramente, ao desenvolvimento de eritema polimorfo somente controlável pela introdução de antivirais, como o aciclovir, por via sistêmica⁴.

A complicação local mais comum no herpes genital é a infecção bacteriana secundária; nos homens não circuncidados podem ocorrer os quadros de fimose ou parafimose. Complicações sistêmicas são raras, acometendo pacientes imunodeprimidos e gestantes. O herpes neonatal é a principal complicação da infecção recorrente pelo HSV-2, aumentando os casos de infecção intrauterina, abortamentos e partos prematuros provocados pelo HSV⁴.

A taxa de recorrência é bastante variável entre os indivíduos, até naqueles portadores das mesmas cepas, podendo ser parcialmente determinada por influências genéticas sobre a resposta imune. Os fatores associados a maior taxa de recorrência são: duração do primeiro episódio maior que 34 dias, agente causal HSV-2, sexo masculino e aquisição em idade precoce. A infecção prévia por HSV-1 reduz a prevalência de doença recorrente, exceto se houver infecção superposta por HSV-2. Com o desenvolvimento de técnicas sorológicas e de detecção de DNA viral mais específicas, foi possível reconhecer, ainda, manifestações atípicas do herpes genital. Lesões anteriormente interpretadas como fissuras traumáticas ou furúnculos, bem como qualquer alteração da superfície mucosa e/ou cutânea, devem ser investigadas para HSV.

Pacientes imunodeprimidos, especialmente os que apresentam falha na imunidade celular, portadores de dermatoses eritemato-descamativas extensas como eczema atópico, pênfigo foliáceo, síndrome de Sézary, doença de Darier, doença de Hailey-Hailey, cursam com infecção herpética mais grave e recorrente, podendo apresentar-se de maneira extensa (erupção variceliforme de Kaposi), com disseminação visceral e complicações neurológicas. Corticoterapia sistêmica crônica associa-se a eclosão de HSV e VZV⁴.

O herpes genital no curso da aids pode manifestar-se por lesões ulceradas de grandes dimensões, sem tendência à cicatrização espontânea, envolvendo diversas áreas e com duração maior que nos pacientes imunocompetentes. Sua frequência extremamente elevada neste grupo deu origem ao aforisma de que “toda lesão genital em paciente HIV-positivo é herpes, até que se prove o contrário”⁷⁴. É típica de um período avançado da linfopenia, quando a contagem de células CD4+ é inferior a 50 células/mm³⁴. As lesões podem tornar-se crônicas, causando um aspecto verrucoso, sendo necessária a diferenciação com carcinoma epidermoide e donovanose⁴.

Herpes simples visceral e encefalite herpética também são mais comuns nos pacientes com aids, gravemente imunodeprimidos. Os órgãos mais acometidos são pulmão, esôfago, fígado e glândulas adrenais. Cerca de 25% das moléstias de localização retal na aids são decorrentes do HSV-2, seguido de perto pelo CMV e por sarcoma de Kaposi⁴.

Existe, ainda, apresentação do HSV em sítios específicos, como cérvix uterina e região anal. Além das lesões genitais características, a maior parte das mulheres com primeiro episódio de herpes genital

primário e recorrente transmite o vírus a partir da cérvix, podendo ser sintomáticas, apresentando uma descarga purulenta. Esta pode apresentar de leve eritema focal até lesão necrótica com ulceração. A proctite herpética primária manifesta-se através de dor retal grave de início súbito, tenesmo e corrimento. Os sintomas constitucionais e a febre são comuns, podendo haver evidência de disfunção autonômica pélvica, o que ajuda na diferenciação do diagnóstico com gonorreia. Lesões perianais estão presentes em metade dos casos. A proctoscopia, quando possível, revela desde uma mucosa inflamada até ulcerações discretas. No homem, está relacionada à relação sexual anal.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial inclui várias doenças que cursam com lesões dolorosas e/ou ulceradas na região anogenital. O principal diagnóstico a ser considerado é a sífilis precoce, que cursa com úlceras e adenomegalias, mas essas são indolores. No cancroide há presença de úlceras grandes e dolorosas associadas, comumente, com supuração dos linfonodos. No linfogranuloma venéreo a ulceração é rara, ocorrendo principalmente adenomegalia. A candidíase pode-se apresentar como fissuras recorrentes dolorosas, porém não há vesículas e o corrimento vaginal é comum.

A coinfeção com o HSV é uma possibilidade para qualquer um dos anteriores. Outras causas, não associadas à transmissão sexual, são menos prováveis, mas também devem ser avaliadas, como a doença inflamatória intestinal, em que há úlceras maiores, mais profundas e persistentes, variando com a gravidade dos sintomas gastrointestinais. Na doença de Behçet também há úlceras maiores, mais profundas e persistentes, além da presença de ulceração oral, conjuntivite, manifestações neurológicas e hepatite. No herpes zoster as lesões dolorosas se restringem a um dermatômo. O trauma local deve ser avaliado como um diagnóstico diferencial, bem como uma lesão associada à recorrência do HSV. O acometimento extragenital do HSV abre um novo leque de diagnósticos diferenciais, de acordo com a sua localização²¹.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pelas características clínicas associadas às confirmações laboratoriais da infecção. O diagnóstico laboratorial para o HSV tem aplicação complementar para as manifestações comuns causadas pelo vírus, destacando-se sua importância em indivíduos imunocomprometidos, transplantados, gestantes, recém-nascidos e em suspeita de encefalite²².

Diagnóstico clínico

Em geral, a inspeção clínica deve incluir toda a região genital, perigenital e perianal do paciente, observando-se lesões características que podem apresentar-se em diferentes fases evolutivas como máculas eritematosas e vesículas agrupadas, erosões, crosta e reparação. As vesículas agrupadas, inicialmente de conteúdo claro, nem sempre estarão íntegras, podendo haver infecção bacteriana associada, que é a principal complicação local do herpes genital. A extensão e gravidade das lesões estão diretamente relacionadas a inóculo viral, imunidade do hospedeiro e predisposição genética do paciente infectado, podendo haver manifestações sistêmicas graves⁵.

Diagnóstico laboratorial

Em relação ao diagnóstico laboratorial, o isolamento viral, apesar de lento e trabalhoso, ainda é considerado o método padrão para diagnóstico do HSV, por sua boa sensibilidade, e baseia-se na observação de uma cultura de células sob microscópio óptico à procura do efeito citopático do vírus (formação de degeneração balonzante nas células infectadas) sobre a célula²². Esta técnica utiliza o citodiagnóstico de Tzank, que consiste em coleta de material do interior das vesículas íntegras, corado com o método de Giemsa, e visível ao microscópio como células epiteliais gigantes multinucleadas com inclusões intracelulares²³. A coleta de material deve ser realizada com *swab* de algodão ou de dacron, nunca com alginato de cálcio, por ser letal para o vírus.

A técnica de imunofluorescência direta é utilizada para confirmação e sorotipagem do HSV proveniente de isolamento do vírus em cultura de células²². É também possível realizar biópsia das lesões, seguida do exame histopatológico, observando-se as alterações induzidas pelo vírus (degeneração balonzante). Entretanto, nas infecções recorrentes a cultura do vírus é pouco sensível, havendo necessidade de associar testes de detecção de DNA²⁴. Ademais, em pacientes assintomáticos os métodos tradicionais são limitados²⁵.

O método de reação em cadeia da polimerase (PCR) é o mais sensível para detecção do vírus, tanto em pacientes sintomáticos quanto em assintomáticos. Em um recente estudo global realizado com 36.000 pacientes que apresentavam herpes genital, homens e mulheres, HIV-positivo e HIV-negativo, com diferentes histórias clínicas e na presença ou ausência de lesões, a PCR mostrou-se quatro vezes mais sensível que a cultura na detecção da infecção pelo HSV²⁵.

O estudo mostrou que os testes de ácidos nucleicos apresentam uma sensibilidade maior que a da cultura, especificidade de 100%²⁵, inclusive quando as lesões já não se apresentam no estágio vesicular, sendo muito menos afetados por formas de armazenamento do material, contaminação bacteriana e outros fatores que reduzem a viabilidade viral²⁵. O uso de PCR no LCR é o método de escolha para o diagnóstico da encefalite pelo HSV²⁶. Apesar disso, as culturas ainda são muito utilizadas, pelo baixo custo e pela técnica sistematizada, enquanto a PCR é mais cara e requer um laboratório especializado.

No entanto, as técnicas de detecção de anticorpo vêm apresentando vantagens adicionais no diagnóstico, principalmente por sua maior sensibilidade e rapidez na detecção viral que, nos casos graves e sistêmicos da infecção, tornam-se vitais. Os testes de

sorologia específica para HSV são uma ferramenta importante de segunda linha, principalmente quando os métodos de detecção de antígeno, cultura e PCR não estão disponíveis ou não podem confirmar o diagnóstico clínico. Mesmo com o avanço dos testes diagnósticos específicos, ainda há dificuldade em se diferenciar os anticorpos para HSV-1 e HSV-2, respectivamente herpes labial e genital, pelas reações cruzadas²⁵. Utiliza-se o método de ELISA para detectar um episódio de infecção aguda, demonstrando IgM específica para a gG HSV (IgM-anti-gG HSV). De modo semelhante, a detecção da IgG-anti-gG HSV permite identificar a existência de infecção prévia pelo vírus, mesmo em pacientes com latência ou recorrência do HSV. A técnica de *western blot* fornece especificidade de até 100% na detecção da gG HSV-2⁵. A sensibilidade do método é de 95%, podendo ser ampliada quando a análise sorológica utiliza a densitometria⁵.

Um estudo realizado por Sen e Barton, em 2008²⁷, afirma que a utilização do teste de sorologia específica para HSV é válido apenas em situações específicas como para rastreio do parceiro sexual assintomático de paciente com diagnóstico de herpes genital, ou na vigência de úlceras genitais atípicas recorrentes com testes de PCR e cultura negativos. Também são válidos na triagem de indivíduos com alto risco de doenças sexualmente transmissíveis e em mulheres grávidas com diagnóstico prévio de herpes genital. Contudo, ressaltam que esses testes não são úteis quando se pretende diferenciar o HSV-1 do HSV-2, ou em crianças menores de 14 anos, pois neste grupo têm uma baixa sensibilidade e especificidade²⁷. A comparação entre os métodos de detecção para HSV em lesões clínicas é descrita na **Tabela 1**.

HSV e HIV

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos demonstram a sinergia entre herpes genital e aids. Infecções por HSV são regularmente associadas a depressão transitória da imunidade mediada por células, já que há uma íntima relação entre a infecção pelo vírus e a competência imunológica celular do hospedeiro²⁸, como ocorre com os pacientes infectados pelo HIV.

O herpes simples recorrente, com mais de 1 mês de duração, é doença definidora da aids. Admite-se que a quase totalidade destes casos é fruto da reativação do HSV latente⁵. As recidivas costumam ser mais frequentes, mais extensas, e de maior duração que em pacientes imunocompetentes²⁹. Herpes simples visceral e encefalite herpética também são mais comuns nos pacientes com aids gravemente imunodeprimidos.

Tabela 1 - Comparação dos métodos de detecção para HSV em lesões clínicas.

	Esfregaço de Tzank	Cultura Viral	Detecção de Antígeno (IF ou ELISA*)	PCR
Sensibilidade	Baixa	Alta	Baixa	Muito alta
Especificidade	Baixa	Alta	Alta	Alta
Tipo viral	Não	Sim	Não	Sim
Comentários	Mostra células gigantes das lesões, prova presuntiva de infecção	Teste ideal, porém há declínio de sensibilidade em lesões curadas	Testes rápidos e de baixo custo	Rápido, porém caro. Teste de escolha em exame do LCR. Útil em assintomáticos. Usada em estudos de investigação

*IF = Imunofluorescência / ELISA = ensaio imunoenzimático.

Pelo menos três mecanismos podem ser importantes no aumento da transmissão de HIV associada a atividade sexual em pacientes infectados por HSV^{30,31}. O primeiro mecanismo mostra que úlceras genitais herpéticas sintomáticas frequentemente causam inflamação local e rompimento da mucosa do trato genital, o que pode facilitar a entrada do HIV durante a exposição aos fluidos genitais³². Outro mecanismo defende que úlceras genitais herpéticas aumentam seletivamente o recrutamento local de células CD4+, que podem servir como alvos para o HIV no tecido da mucosa. Também foi observado que HIV capazes de replicação foram isolados em lesões de HSV-2³³.

Essa associação entre o HIV e a aquisição de infecção pelo HSV, principalmente recente infecção pelo HSV, foi confirmada em um estudo caso-controle em pacientes que frequentam clínicas de DST da Tanzânia³⁴. Porém, de acordo com Lupi, não está clara a exata importância da coinfeção do HIV com o HSV, já que não há uma explicação clara para o fato de que a soroprevalência do HSV-2 dobra quando comparamos indivíduos sexualmente promíscuos soronegativos para o HIV e outros já HIV-positivos⁵.

Blower *et al.* reforçam a necessidade de intervenções eficazes na aplicação das estratégias de controle de infecção de HSV-2 destinadas a limitar a transmissão do HIV. Os ensaios clínicos avaliando o impacto do tratamento antiviral em indivíduos infectados por HSV-2 com o aciclovir ou valaciclovir sobre a incidência da transmissão sexual do HIV pode fornecer a informação essencial sobre como implementar terapias de intervenção em escala global^{35,36}. Há também dados promissores sobre o uso de um gel intravaginal que possui atividade antiviral contra o HIV e o HSV³⁷.

HSV Gestacional e Neonatal

O herpes simples vírus (HSV) é prevalente em todo o mundo entre as mulheres em idade fértil. O herpes genital pode causar desconforto significativo e ansiedade para a maioria das mulheres infectadas. Durante a gravidez, no entanto, a grande preocupação acerca da infecção pelo HSV refere-se à morbidade e mortalidade associadas à infecção neonatal.

A aquisição de herpes genital durante a gravidez está associada a aborto espontâneo, prematuridade, herpes congênito e neonatal. Cerca de 2% de mulheres suscetíveis a adquirir infecção herpética infectam-se durante a gestação⁷.

Alguns fatores devem ser levados em conta na transmissão vertical: a taxa de transmissão é de 30% a 50% com infecção primária inicial materna, em comparação com cerca de 3% com infecções recorrentes; a taxa de anticorpos da mãe antes do parto influencia tanto a gravidade da infecção quanto a probabilidade de transmissão; ruptura prolongada das membranas (superior a 6 horas) aumenta o risco de aquisição da infecção como consequência da infecção ascendente do colo do útero; e monitores fetais intraútero podem ser um sítio de inoculação do vírus³⁸.

A infecção de um recém-nascido ocorre através de diferentes maneiras, sendo a mãe a fonte mais comum de infecção em todos os casos. A primeira é a infecção no útero, é rara e exige rigorosos critérios de diagnóstico (identificação dos recém-nascidos infectados dentro das primeiras 48 horas de vida por meio de cultura viral). A segunda via de infecção é o contato do feto com secreções genitais maternas contaminadas durante o parto. É provável que

cerca de 75 a 80% dos neonatos adquiram a infecção pelo HSV por esta via. A terceira via de transmissão é a aquisição pós-natal, devendo-se levar em conta que parentes e funcionários do hospital com herpes orolabial são reservatórios de infecção por HSV em recém-nascidos³⁸. Por isso, a classificação precisa do tipo de infecção, se primária ou recorrente, é especialmente importante durante a gravidez, já que a infecção primária adquirida perto do parto é o principal determinante do risco de transmissão ao recém-nascido.

Em recente estudo em gestantes, a soroprevalência do HSV-1 foi de 63% e a do HSV-2 foi de 22%³⁹. O herpes simples vírus tipo 2 (HSV-2) é responsável pela maioria dos casos de infecções por herpes genital virologicamente confirmada. Entretanto, HSV-1 aumentou em frequência e é estimado por ser responsável por cerca de 30 a 50% das novas infecções genitais por HSV. Menos de 10% de indivíduos HSV-2 soropositivos relataram uma história de infecção por herpes genital⁴⁰⁻⁴¹. Como resultado, podemos inferir que a capacidade de identificar as mulheres grávidas com herpes genital apenas pela história do paciente é limitada.

Os recém-nascidos apresentam frequência de infecção do sistema nervoso central e visceral. O herpes neonatal disseminado é responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade devido ao acometimento do SNC. Na tentativa de se evitar a infecção neonatal, o parto cesáreo está indicado no herpes genital primário (lesões presentes) ou se tiver ocorrido de 4 a 6 semanas antes do parto, não apenas por reduzir a exposição neonatal ao HSV, mas também por diminuir a morbidade materna associada ao parto por via vaginal (ulcerações vaginais). Não existe consenso sobre a via do parto nos casos de recorrências durante o trabalho de parto a termo. No caso de história de doença recorrente sem lesões presentes, não se indica o parto cesáreo, uma vez que o risco de transmissão é mínimo. Ressalta-se que o parto cesáreo não impede todas as possíveis infecções neonatais⁴².

As experiências com o uso do aciclovir em infecção pelo HSV sugerem que esta droga é segura na gravidez, incluindo o primeiro trimestre, embora os dados sejam limitados⁴³. De acordo com Brown *et al.*, a abstinência de relações sexuais ou o uso de preservativos durante o último trimestre também poderiam ser recomendados quando a mulher está em risco para a aquisição de HSV-1 ou HSV-2⁷. A recomendação mais adequada à realidade brasileira é considerar o uso de preservativos, não só no último trimestre, mas ao longo de toda a gestação, com o intuito de prevenir tanto a infecção por HSV quanto outras doenças sexualmente transmissíveis.

Tratamento

Atualmente, não existe nenhum tratamento com capacidade de curar o herpes genital, mas alguns medicamentos antivirais são capazes de diminuir o tempo da doença e prevenir as erupções. Além disso, a terapia diária em pacientes sintomáticos pode reduzir o risco de transmissão para o parceiro sexual. Esses medicamentos antivirais funcionam ao diminuir a taxa de replicação do vírus, dando mais oportunidade para o sistema imunológico interferir. Os antivirais aciclovir, famciclovir e valaciclovir parecem ter eficácia semelhante no tratamento da infecção primária pelo herpes e na supressão de recorrências^{44,45}. A segurança e a tolerância das três medicações são excelentes.

O aciclovir (ACV) é um análogo nucleosídeo que penetra em todas as células humanas, infectadas ou não, e é um inibidor seletivo da replicação do HSV. Requer, no seu mecanismo de ação, a conversão para trifosfato de ACV. A primeira etapa é catalisada pela enzima timidina quinase (TK). Ressalta-se que a HSV TK apresenta uma maior afinidade ao ACV, fazendo com que apenas as células infectadas acumulem a droga ativa. As quinases celulares completam a fosforilação, sendo então o ACV-TP incorporado a uma cadeia de DNA viral (DNA-polimerase) em replicação, interrompendo-a. Apresenta poucos efeitos colaterais, tais como exantema, alterações gastrointestinais, cefaleia; psicose e coma (este na apresentação endovenosa); não há, entretanto, dados sobre a segurança durante a gestação, mas parece não ter efeito teratogênico. Os portadores de insuficiência renal devem ter a dose corrigida pelo *clearance* da creatinina.

O valaciclovir é o éster L-valina do aciclovir (pró-droga). Apresenta uma melhor biodisponibilidade que o ACV oral. Após sua absorção, é rapidamente convertido em ACV pela enzima valaciclovir-hidrolase, sintetizada no fígado. Pacientes com insuficiência renal devem ter sua dose corrigida pelo *clearance* da creatinina, enquanto a insuficiência hepática não implica em correção da dose. O famciclovir é a pró-droga do penciclovir. Sofre hidroxilação e oxidação hepática. Pode-se incorporar ao genoma humano, com potencial ação oncogênica.

Tratamento da primoinfecção pelo HSV

Todos os agentes disponíveis são eficientes no tratamento da primoinfecção genital pelo HSV. O início da terapia oral com menos de 72 horas do aparecimento da lesão pode diminuir a duração e a severidade da doença⁴⁶. A terapia antiviral pode diminuir o risco de complicação da infecção primária⁴⁷. A terapia antiviral tópica oferece pouco benefício clínico⁴⁸.

A terapia parenteral pode ser usada em pacientes com infecção primária pelo herpes genital acompanhadas de manifestações clínicas severas, como meningite asséptica, complicações neurológicas, imunossuprimidos e herpes neonatal. Quanto mais precoce o início do antiviral, maior é o benefício clínico, preferencialmente antes de 72 horas. Porém, se o paciente apresenta depois desse tempo o desenvolvimento de novas lesões ou dor significativa, a terapia antiviral deve ser oferecida.

Segundo o *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* (CDC) de 2006, as opções de tratamento são⁴⁹:

- aciclovir: 400 mg três vezes ao dia ou 200 mg cinco vezes ao dia;
- famciclovir: 250 mg três vezes ao dia;
- valaciclovir: 1.000 mg duas vezes ao dia.

O valaciclovir é administrado com menos frequência, porém o aciclovir é o medicamento mais barato e portanto, a primeira escolha. A duração usual do tratamento varia de 7 a 10 dias.

Tratamento para os casos de recorrência do HSV genital

As opções incluem:

Terapia de supressão crônica: administração diária da medicação. Mais apropriada para pacientes com infecções muito frequentes (mais de seis episódios ao ano) ou paciente HSV soropositivo com parceiro sexual sem a infecção.

Terapia episódica: o paciente é aconselhado a começar a terapia antiviral no início da apresentação dos pródromos da doença, como prurido e parestesia.

Não intervenção: para pacientes com episódios pouco frequentes ou mínimos sintomas.

Há poucos estudos sobre a melhor estratégia a ser adotada, por isso é extremamente importante conversar com o paciente e individualizar o tratamento, levando em consideração a escolha do paciente. Deve-se discutir os seguintes aspectos: frequência da recorrência, a severidade dos sinais e sintomas, a necessidade de aderência, o risco de toxicidade e de transmissão para o parceiro sexual não infectado e o custo da terapia, esclarecendo os anseios, dúvidas e expectativas do paciente.

O tempo e as doses de cada medicação ainda são discutíveis, porém o Guia dos CDC de 2006 sugere as seguintes prescrições para a terapia episódica⁴⁹:

- aciclovir: 800 mg três vezes ao dia por 2 dias;
- famciclovir: 100 mg duas vezes ao dia por 1 dia ou 125 mg duas vezes ao dia por 5 dias;
- valaciclovir: 500 mg duas vezes ao dia por 3 dias.

No caso de terapia de supressão crônica (uso contínuo) o Guia dos CDC de 2006 sugere⁴⁹:

- aciclovir: 400 mg duas vezes ao dia;
- famciclovir: 250 mg duas vezes ao dia;
- valaciclovir: 500 mg uma vez ao dia.

A eficácia das medicações, segundo alguns estudos, é semelhante tanto na terapia episódica como na terapia de supressão crônica, por isso a escolha fica atrelada à posologia e ao custo de cada medicação.

Terapia antiviral supressora crônica em casais discordantes

A terapia antiviral ajuda a diminuir a probabilidade de transmissão do herpes. Um estudo randomizado realizado com valaciclovir 500 mg uma vez ao dia durante 8 meses demonstrou redução das taxas de infecção em casais heterossexuais imunocompetentes com sorologias para HSV-2 discordantes, quando comparados com o grupo que recebeu placebo. A suscetibilidade do parceiro foi acompanhada mensalmente com sinais clínicos e sintomas de herpes genital. Todos os casais foram aconselhados a manter relações sexuais com preservativo⁵⁰. A combinação de terapia antiviral com uso de preservativos reduz em torno de 75% o risco de transmissão.

Resistência às drogas antivirais

A emergência de infecção clínica por HSV-2 resistente ao aciclovir durante a terapia de supressão crônica é relativamente rara⁵¹⁻⁵⁸. Em dois grandes estudos, a taxa de resistência encontrada foi de 0,18% e 0,32%, respectivamente^{55,56}. Quando esse HSV-2 resistente a aciclovir é encontrado em imunocompetentes, normalmente não apresenta repercussões clínicas.

O foscarnet (ácido fosfonofórmico trissódico), um inibidor da DNA-polimerase viral, é a opção no caso dos HSV resistentes ao aciclovir. Existem dois esquemas posológicos do foscarnet que oferecem bons resultados, o primeiro com 40 mg/kg/dose EV, correndo em 2 horas, a cada 8 horas. O outro utiliza doses de 60 mg a cada 12 horas e o tempo de tratamento para ambos os esquemas

é de 14 a 26 dias. Foi introduzida recentemente a apresentação em creme a 1%, aplicada cinco vezes ao dia, com até 90% de resposta clínica do herpes genital recorrente em HIV-positivo.

Mecanismo de resistência

Três mecanismos de resistência foram observados para os medicamentos antivirais que atuam contra o HSV⁵⁹:

- Redução ou ausência da enzima timidina quinase;
- Alteração da atividade da timidina quinase, resultando em decréscimo na fosforilação do aciclovir;
- Alteração na enzima DNA polimerase viral com consequente diminuição da afinidade do trifosfato de aciclovir.

Geralmente, o HSV é resistente a aciclovir, valaciclovir e famciclovir simultaneamente.

Outras drogas

Outras drogas encontram-se ainda sob avaliação da sua eficácia, como a trifluorotimidina, a vidarabina e o cidofovir, podendo ser utilizadas em casos especiais.

Devido às suas propriedades, o fitoterápico *Uncaria tomentosa* tem sido indicado, em apresentação de gel com 50 mg/g aplicado topicamente nas lesões herpéticas, três vezes ao dia⁶⁰⁻⁶⁸.

Terapia adjuvante na infecção genital primária pelo HSV

Analgésicos podem ser usados em pacientes com múltiplas lesões dolorosas na região genital ou sacra. Banhos de assento com chá de camomila em temperatura ambiente ou levemente resfriado são úteis para mulheres com disúria severa, secundária a múltiplas ulcerações.

Uso de *Uncaria tomentosa* (50 mg/g em gel) tópico, três vezes ao dia, melhora o quadro algico e inflamatório das lesões. Todavia, não recuperamos estudo sobre diminuição do número de recidivas.

Em alguns casos, como na retenção urinária secundária a ruptura do nervo sacral, pode ser necessária cateterização vesical.

Prevenção

As medidas de prevenção do HSV genital incluem educação em saúde para o paciente, uso de métodos de barreira e terapia de supressão crônica.

Aconselhamento e educação

O aconselhamento e a educação são fundamentais no manejo do paciente com HSV genital. Muitas questões irão surgir e o médico deve estar apto para atender às demandas do paciente. É necessário estar atento aos aspectos psicossociais da infecção e possíveis sentimentos que o paciente possa desenvolver ao saber da infecção⁶⁹.

Deve-se esclarecer ao paciente sobre a possibilidade de recorrência, como reduzir o risco de transmissão para o parceiro sexual^{70,71}, encorajá-lo a informar seu atual e futuros parceiros⁷², ensiná-lo a reconhecer os sintomas da fase prodromica, período em que ocorre transmissão, e evitar ter relações sexuais durante os períodos de maior transmissibilidade (fase dos pródromos e fase com lesões ativas)⁷³.

Uso de método de barreira – preservativo masculino

O uso de camisinha está associado a uma redução de aproximadamente 50% na infecção pelo HSV-2⁷⁴. As lesões podem estar presentes na região genital de homens e mulheres, não coberta pelo preservativo. Por isso, o preservativo somente pode reduzir o risco de transmissão do herpes genital quando envolve toda a área infectada.

Outras medidas de prevenção

Outras medidas sugeridas para diminuição do risco de contágio são:

- controle do estresse;
- sono e nutrição adequada;
- evitar a infecção de outros lugares do corpo quando as bolhas do herpes estiverem presentes;
- deve-se evitar compartilhar toalhas (fômites) de alguém com lesões de herpes ativas;
- alguns estudos mostraram um efeito protetor da circuncisão^{75,76}.

Microbicidas tópicos, como detergentes, surfactantes, agentes antivirais, que foram testados até o momento, não mostraram nenhum efeito na diminuição da transmissão do HSV-2^{77,78}.

Vacinas futuras contra herpes

Atualmente, a maioria dos esforços para combater a infecção herpética genital concentra-se no desenvolvimento de vacinas. O *National Institutes of Health* (NIH), nos Estados Unidos, está atualmente na terceira fase de testes para uma vacina contra o herpes tipo 2. A vacina só se tem mostrado eficiente para mulheres que nunca foram expostas ao herpes tipo 1. De um modo geral, a vacina tem 48% de eficiência em prevenir a contaminação por herpes tipo 2 e 78% de eficiência em prevenir a infecção por herpes tipo 2 com sintomas. Durante os testes, a vacina não mostrou evidências de prevenir a infecção de herpes tipo 2 em homens⁷⁹.

Outro estudo de 2002 testou uma vacina com a glicoproteína D como adjuvante. O estudo mostrou que as mulheres soronegativas tanto para HSV-1 e HSV-2 apresentaram maior taxa de proteção do que quando comparadas com as mulheres soropositivas para HSV-1. Tal vacina também não mostrou proteção para os homens⁸⁰.

Diante de vários resultados mostrando que a vacina não confere proteção aos homens, foram realizados estudos tendo como fator preponderante a presença do estradiol. Uma pesquisa mostrou que apesar não ter uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de infecção, o estradiol diminui a severidade dos sintomas⁸¹.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and 1-sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 69:19-36.
2. Pickering JM, Whitworth JA, Hughes P, Kasse M, Morgan D, Mayanja B et al. Aetiology of sexually transmitted infections and response to syndromic treatment in southwest Uganda. *Sex Transm Infect* 2005; 81:488-93.

3. Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, Scott LL, Spruance SL, Aoki FY et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis* 2000; 30:549-66.
4. Lupi O, Pereira Jr AC. Herpes Simples. In: Lupi O, Silva AG, Pereira Jr AC. Herpes: Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.
5. Lupi O. Herpes Simples. *An Bras Dermatol* 2000; 75(3):261-77.
6. Silva AG. Diagnóstico dos Herpesvírus Humanos. In: Lupi O, Silva AG, Pereira Jr AC. Herpes: Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.
7. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337:509-15.
8. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185:45-52.
9. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1-infected persons. *Clin Infect Dis* 2006; 43:347-56.
10. Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bull World Health Organ* 2004; 82:447-53.
11. Serwadda D, Gray RH, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Chen MZ, Quinn TC et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2003; 188:1492-7.
12. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20:73-83.
13. Reynolds SJ, Quinn TC. Developments in STD/HIV interactions: the intertwining epidemics of HIV and HSV-2. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:415-25.
14. Löwhagen GB, Tunback P, Bergstrom T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:118-20.
15. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *BMJ* 1994; 309:1325-9.
16. Wald A, Ashley-Morrow R. Serologic testing for herpes simplex virus HSV-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S173-82.
17. Glasier A, Gulmezoglu AM, Schmid GP, Moreno CG, Van Look PF. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet* 2006; 368:1595-607.
18. Looker K, Garnett G. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. Public health reviews. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86:805-12.
19. Duncan ME, Tibaux G, Pelzer A, Reimann K, Peutherer JF, Simmonds P et al. 31. First coitus before menarche and risk of sexually transmitted disease. *Lancet* 1990; 335:338-40.
20. Garnett GP, Dubin G, Slaoui M, Darcis T. The potential epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. *Sex Transm Infect* 2004; 80:24-37.
21. McCormack S, Walsh JC, Barton SE, Kiffer CRV. Herpes Simples. In: Focaccia R, editor. 3ª ed. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, p. 549-67, 2005.
22. Varella RB, Pires IL, Saraiva CA, Guimarães ACC, Guimarães MAAM. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus herpes simples (HSV) em pacientes transplantados e não-transplantados. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(4).
23. de la Peña JG, Suau AM. Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior. *Medicina Balear* 2009; 24(2):47-48.
24. Duque V, Malcata L, Serra E et al. Doenças infecciosas: o desafio da clínica. 2008; 53-56,130-131.
25. Ratnam S, Severini A, Zahariadis G, Petric M, Romanowski B. The diagnosis of genital herpes – beyond culture: An evidence based guide for the utilization of polymerase chain reaction and herpes simplex virus type-specific sorology. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18(4):233-240.
26. Velasco R, Ensink G, Capurro H. Herpes Simple Neonatal. *Nacer Latinoamericano. Med Práct Mat Fet Neo* 2007.
27. Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management. *BMJ* 2007; 334:1048-52.
28. Rinaldo CR Jr. Immune suppression by herpesviruses. *Annu Rev Med* 1990; 41:331-8.
29. Foley E, Patel R. Treatment of genital herpes infections in HIV-infected patients. *J HIV Ther* 2004; 9:14-8.
30. Cortina AH. Infeccion por herpes simple genital. *Revision Global. Rev haban cienc méd* 2008; 7.
31. Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000; 342:844-50.
32. Koelle DM, Abbo H, Peck A et al. Direct recovery of herpes simplex virus (HSV)-specific T lymphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions. *J Infect Dis* 1994; 169:956-61.
33. Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J et al. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280:61-6.
34. Todd J, Grosskurth H, Chagalucha J et al. Risk factors influencing HIV infection incidence in a rural African population: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2006; 193(3): 458-66.
35. Blower S, Ma L. Calculating the contribution of herpes simplex virus type 2 epidemics to increasing HIV incidence: treatment implications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:240-7.
36. Celum CL, Robinson NJ, Cohen MS. Potential effect of HIV type 1 antiretroviral and herpes simplex virus type 2 antiviral therapy on transmission and acquisition of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191:107-14.
37. Keller MJ, Zerhouni-Layachi B, Cheshenko N et al. PRO 2000 Gel Inhibits HIV and Herpes Simplex Virus Infection Following Vaginal Application: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis* 2006; 193:27-35.
38. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex virus. *CID* 1998; 26:541-53.
39. Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, Berman SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:43.e1-6.
40. Mertz GJ, Coombs RW, Ashley R et al. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study. *J Infect Dis* 1988; 157:1169-77.
41. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:916-20.
42. Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289:203-9.
43. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:201-7.
44. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995; 50:396.
45. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996; 52:754.
46. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168:1137.
47. Corey L, Fife KH, Benedetti JK et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med* 1983; 98:914.
48. Corey L, Benedetti J, Critchlow C et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: results of

- topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl. B):79.
49. Workowski KA, Berman MS. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006 (RR-11); 55:1-95.
 50. Corey L, Wald A, Patel R et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350:11.
 51. Gupta R, Wald A, Krantz E et al. Valacyclovir and Acyclovir for Suppression of Shedding of Herpes Simplex Virus in the Genital Tract. *J Infect Dis* 2004; 190:1374.
 52. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998; 26:541.
 53. Balfour HH. Resistance of herpes simplex to acyclovir. *Ann Intern Med* 1983; 98:404.
 54. Parker AC, Craig JIO, Collins P et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infection due to altered DNA polymerase. *Lancet* 1987; 2:1461.
 55. Reyes M, Shaik NS, Graber JM et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2003; 163:76.
 56. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004; 42:242.
 57. Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM et al. Herpes simplex virus resistant to acyclovir: A study in a tertiary care center. *Ann Intern Med* 1990; 112:416.
 58. Mertz GJ, Jones CC, Mills J et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988; 260:201.
 59. Chatis PA, Crumpacker CS. Minireview: Resistance of herpes viruses to antiviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1589.
 60. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(2):107-21.
 61. Gilbert S, Corey L, Cunningham A, Malkin JE, Stanberry L et al. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. *Herpes* 2007; 14 (Suppl. 1):13A-18A.
 62. Hull C, Spruance S. Situational antiviral drug prophylaxis for HSV type 1 recurrences. *Herpes* 2007; Sep; 14(2): 37-40.
 63. Saller R, Buechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of herpes labialis. *Forsch Komplex Klass Naturheilkd* 2001; 8: 373-82.
 64. Allen-Hall L, Cano P, Arnason JT, Rojas R, Lock O, Lafrenie RM. Treatment of THP-1 cells with *Uncaria tomentosa* extracts differentially regulates the expression of IL-1beta and TNF-alpha. *Regional Cancer Program, Sudbury Regional Hospital, Sudbury, Ont, Canada. J Ethnopharmacol* 2007; 19; 109(2): 312-7. Epub 2006 Aug 3.
 65. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama NN, Roberts J, Krenovba Z et al. Cat's Claw inhibits TNF alpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radicals Biol Med* 2000; 29(1): 71-8.
 66. Reis SR, Valente LM, Sampaio AL, Siani AC, Gandini M et al. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(3): 468-76.
 67. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. D.O.U., Brasília, 25 fev. 2000.
 68. Caldas LQA, Olej B, Slomp H, Timóteo MO, Velarde LG et al. *Uncaria tomentosa* in the treatment of the herpes labialis: randomized double-blind trial. *J bras Doenças Sex Transm* 2010; 22(2): xx-xx. Ahead of print.
 69. Reeves WC, Corey L, Adam HG et al. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med* 1981; 305:315.
 70. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999; 131:14.
 71. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 1999; 341:1432.
 72. Wald A, Benedetti J, Davis G et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high-and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:174.
 73. Rana RK, Pimenta JM, Rosenberg DM et al. Sexual behaviour and condom use among individuals with a history of symptomatic genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006; 82:69.
 74. Corey L. Challenges in genital herpes simplex virus management. *J Infect Dis* 2002; 186 (Suppl. 1):S29.
 75. Weiss HA. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006; 82:101.
 76. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009; 360:1298.
 77. Corey L, Bodsworth N, Mindel A et al. An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis. *Herpes* 2007; 14 (Suppl. 1):5A.
 78. Karim SA, Coletti A, Richardson B et al. Safety and Effectiveness of Vaginal Microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel for the Prevention of HIV Infection in Women: Results of the HPTN 035 Trial. The 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canada, February 8-11, 2009.
 79. Cullen B. Herpevac Trial for Women. Disponível em: <http://www.niaid.nih.gov/dmid/stds/herpevac>. Acessado em: 24/04/2010.
 80. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL et al. for the GlaxoSmith-Kline Herpes Vaccine Efficacy Study Group. Glycoprotein-D-Adjuvant Vaccine to Prevent Genital Herpes. *N Engl J Med* 2002; 347:1652-1661.
 81. Pennock JW, Stegall R, Bell B, Vargas G, Motamedi M, Milligan G et al. Estradiol improves genital herpes vaccine efficacy in mice. *Vaccine* 2009; 27(42):5830-5836.

Endereço para correspondência:

EDILBERTO PELLEGRINI

Av. Pelinca nº 336/sala 204

Parque Tamandaré, Campos dos Goytacazes, RJ

CEP: 28035-053

E-mail: pellegrini@clinicapelle.com.br

Recebido em: 25.05.2010

Aprovado em: 12.06.2010