

Panorama da infecção pelo HSV: uma revisão integrativa da literatura

Overview of HSV infection: an integrative literature review

Descripción general de la infección por VHS: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 04/10/2022 | Revisado: 21/10/2022 | Aceitado: 03/11/2022 | Publicado: 10/11/2022

Isaias Sena Moraes de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7296-9660>
Faculdade Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: isaiassena130@gmail.com

Laura Maria de Araújo Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-9475>
Faculdade Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: lauramaricota93@gmail.com

Talyta Valeria Siqueira do Monte Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8730-3244>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: talyta.valeria@gmail.com

Janemary Malheiro de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2507-9574>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: janemalheiro.nutricao@gmail.com

Ana Lucila dos Santos Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7618-2371>
Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil
E-mail: anafar2@yahoo.com.br

Rafaell Batista Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4358-4029>
Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil
E-mail: rafaell_85@hotmail.com

Hallysson Douglas Andrade de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-1655>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: hallysson.douglas@ufpe.br

Ricardo Marques Nogueira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7423>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: rmfilho@uneb.br

José Adelson Alves do Nascimento Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5498-228X>
Faculdade de Medicina de Garanhuns, Brasil
E-mail: junior.aalves@live.com

Nadine Gabryella Pontes Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-3414>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: nadinepontes23@gmail.com

José Guedes da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-2333>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: zeguedescrizant@gmail.com

Resumo

O presente trabalho teve por objetivo a realização de uma revisão integrativa da literatura a respeito da infecção pelos vírus causadores do herpes (HSV-1 e HSV-2), visando a elucidação de aspectos clínicos e complicações associadas à infecção, bem como a apresentação de dados epidemiológicos, formas de transmissão, características do patógeno e o cenário atual sobre o desenvolvimento de imunobiológicos, apresentado de uma maneira superficial. Além disso, há a apresentação de dados da enfermidade no Brasil entre o mês de janeiro de 2019 a abril de 2020 (em um momento pré-pandemia do SARS-CoV-2) e entre janeiro de 2021 a abril de 2022 (em um momento pós desenvolvimento de vacinas para o SARS-CoV-2). As bases de dados internacionais PubMed, SciELO e LILACS, foram utilizadas durante as buscas, bem como informações provenientes da Organização Mundial de Saúde, foram selecionadas. Dessa forma, houve a seleção de 30 artigos científicos para compor a base bibliográfica da vigente revisão, segundo os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

Palavras-chave: Herpes genital; Herpes labial; Herpes simples; Vacinas contra o vírus do herpes simples.

Abstract

The present research aims to carry out an integrative review of the literature regarding the infection by the herpes viruses (HSV-1 and HSV-2), aiming at the elucidation of clinical aspects and complications associated with the infection, as well as the presentation of epidemiological data, forms of transmission, characteristics of the pathogen, and the development of vaccines, discussed superficially in this review. In addition, data on the disease in Brazil are presented between January 2019 and April 2020 and between January 2021 and April 2022. The international databases PubMed, SciELO and LILACS were used during the searches, as well as information from the World Health Organization were selected. Thus, 30 scientific articles were selected to compose the bibliographic base of the current review, according to the pre-established inclusion and exclusion criteria.

Keywords: Genital herpes; Lip herpes; Herpes simplex; Herpes simplex virus vaccines.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión integradora de la literatura sobre la infección por los virus del herpes (HSV-1 y HSV-2), con el objetivo de dilucidar los aspectos clínicos y las complicaciones asociadas a la infección, así como la presentación de datos epidemiológicos, formas de transmisión, características del patógeno y el escenario actual sobre el desarrollo de inmunobiológicos, presentados de manera superficial. Además, está la presentación de datos sobre la enfermedad en Brasil entre el mes de enero de 2019 y abril de 2020 (en un tiempo pre-pandemia del SARS-CoV-2) y entre enero de 2021 y abril de 2022 (en un tiempo post desarrollo). de vacunas para el SARS-CoV-2). Durante las búsquedas se utilizaron las bases de datos internacionales PubMed, SciELO y LILACS, así como se seleccionó información de la Organización Mundial de la Salud. Así, 30 artículos científicos fueron seleccionados para componer la base bibliográfica de la presente revisión, según los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos.

Palabras clave: Herpes genital; Herpes labial; Herpes simple; Vacunas contra el virus del herpes simple.

1. Introdução

A doença herpética é causada por vírus específicos da família *herpesviridae*, o HSV-1 e o HSV-2, gerando uma infecção latente caracterizada por reativações periódicas, bem como transmissão subclínica, não sendo eliminada pelo sistema imunológico do indivíduo infectado (James et al., 2020; Johnston et al., 2011; Almukdad et al., 2021). O HSV-2 é quase que exclusivamente transmitido via contato sexual, levando ao quadro de herpes genital, enquanto o HSV-1 apresenta transmissão primariamente pelo contato oral, porém também pode ser transmitido pelo contato genital, realidade cada vez mais frequente em países desenvolvidos.

Segundo dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde, há uma estimativa de que 3,7 bilhões de pessoas abaixo da idade dos 50 anos estejam infectadas pelo HSV-1 e que 491 milhões de pessoas com idade entre 15 e 49 anos, apresentam-se infectadas pelo HSV-2 (WHO, 2022). Além disso, uma revisão sistemática apresentou que apenas no ano de 2016, cerca de 23,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HSV-2, sendo o continente africano o que manifestou o maior número de casos da infecção viral (James et al., 2020).

A infecção primária por tais vírus geralmente manifesta-se com o aparecimento de lesões genitais ou orais, a depender do local em que ocorreu o contato original entre mucosa e vírus. Em seguida, o indivíduo infectado se tornará assintomático, pois o vírus entrará em latência em células nervosas sensitivas (Almukdad et al., 2021; Johnston et al., 2011; Sadowski et al., 2021). Entretanto, mesmo em latência, o patógeno pode ser excretado e transmitido para outras pessoas, caracterizando um processo de transmissão subclínica ativa (Almukdad et al., 2021; Aebi-popp, 2016).

Cabe apresentar que a infecção pode levar ao desenvolvimento de quadros clínicos severos, com elevada chance de óbito, como meningite asséptica, encefalite e sepse viral, porém as chances são significativamente baixas e o vírus permanece latente, predominantemente, durante toda a vida do indivíduo infectado. Entretanto, o patógeno pode ser transmitido verticalmente para o recém-nascido, com a ocorrência do herpes neonatal, letal em aproximadamente 30% dos casos, mesmo quando há tratamento adequado (Almukdad et al, 2021; Harfouche, 2021; Patterson, 2011).

Um dos fatores de preocupação relacionados à infecção herpética apresenta-se no fato de que é bem documentado na literatura a estreita ligação e sinergia manifestada entre o HSV-2 e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A infecção

pelo HSV-2 eleva a suscetibilidade do indivíduo a desenvolver lesões ulcerativas e inflamações na pele e mucosa, aumentando significativamente as chances de adquirir e transmitir o HIV de/para parcerias sexuais (WHO, 2022; Johnston e Corey, 2016; Almukdad et al, 2021; Sivarajah et al, 2017). Além disso, o HIV pode alterar o curso natural da infecção pelo HSV-2 e levar a uma reativação mais frequente e grave do mesmo, ademais, diversos estudos epidemiológicos apontam que a infecção pelo HSV-2 eleva em até 3 vezes as chances de adquirir o HIV (Mohraz et al., 2018).

Com base no que foi exposto, é de grande relevância global o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura, profilática e/ou preventiva, para a infecção herpética, tendo em vista a estreita relação entre o HSV-2 e o HIV, bem como os quadros de herpes neonatal, que manifestam uma morbimortalidade significativamente elevada pelo mundo. Este trabalho teve por objetivo a realização de uma revisão a respeito da infecção pelo HSV-1 e pelo HSV-2, visando a elucidação de aspectos clínicos e complicações associadas à infecção, bem como a apresentação de dados epidemiológicos, formas de transmissão, características dos patógenos, fármacos empregados no tratamento e o cenário atual sobre o desenvolvimento de imunobiológicos. Além disso, há a apresentação de dados da enfermidade no Brasil entre o mês de janeiro de 2019 a abril de 2020 e entre janeiro de 2021 a abril de 2022).

2. Metodologia

Esta pesquisa caracteriza-se como uma revisão bibliográfica integrativa, com análise de artigos científicos sobre os vírus HSV-1 e HSV-2. As pesquisas selecionadas tratam sobre: aspectos clínicos e complicações associadas à infecção, dados epidemiológicos ao redor do mundo, formas de transmissão, características inerentes aos patógenos, fármacos empregados no tratamento e o cenário atual a respeito do desenvolvimento de vacinas (abordados de forma superficial). Foram realizadas buscas em bancos de dados internacionais, *Pubmed* e *SciELO*, empregando os seguintes termos: “hsv epidemiology; hiv hsv coinfection; hiv hsv coinfection brazil; herpes Brasil; hsv vaccines”.

Trata-se de um estudo bibliográfico, descritivo e exploratório, focado na abordagem qualitativa de 30 artigos científicos nos idiomas inglês e português. Houve, também, a utilização de dados secundários, públicos, visando a complementação dos achados, disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde, bem como de dados provenientes da plataforma TabNet Win32 3.0, mantido pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O SINAN possui como objetivos principais a coleta, transmissão e disseminação das informações geradas pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica nacional, permitindo a realização de análises, estudos epidemiológicos e tomadas de decisão pelo poder público e privado no que diz respeito aos diversos agravos que afligem o país (<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>).

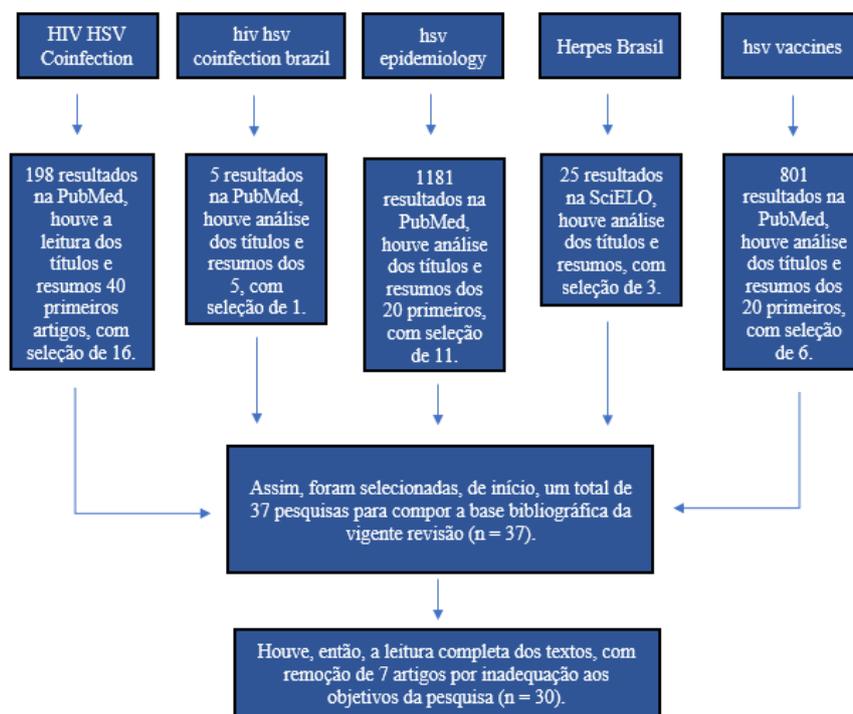
O trabalho (seleção de artigos e confecção do documento) ocorreu entre junho e julho de 2022. Não foi definido um recorte temporal na seleção dos trabalhos disponíveis nas bases de dados selecionadas, visando um amplo alcance dos estudos. Durante as buscas, não houve o emprego de operadores booleanos. Dentre as pesquisas encontradas, foram excluídas aquelas que não apresentaram um título ou resumo de interesse, coincidente com os objetivos da presente revisão. Além disso, todos os estudos selecionados apresentam-se na categoria “*Free Full Text*”, sendo assim, estão disponíveis na íntegra e sem custos associados ao leitor para consulta e utilização como base bibliográfica.

Durante as buscas, foram avaliadas as seguintes características para inclusão à base bibliográfica: relevância, segundo a base de dados; contextualização; disponibilidade na íntegra; tipo de estudo; resultados e conclusões. Desta forma, houve a análise de conteúdo, discurso e metodologia, com seleção de artigos relevantes à vigente revisão integrativa.

3. Resultados e Discussão

Na busca inicial pelos estudos que iriam compor a base desta pesquisa, foi encontrado um elevado número de publicações que tratavam sobre o tema abordado ou semelhante ($n = 2210$). Assim, a coleta de informações e documentos perpassou da análise do título de 100 artigos, com seleção de 37 pesquisas, das quais foram removidas 7, por inadequação aos objetivos da presente revisão ($n = 30$). Desta maneira, a base bibliográfica da presente revisão integrativa baseia-se da análise e interpretação de informações provenientes de 30 artigos científicos, disponíveis na íntegra, e informações disponibilizadas por instituições internacionais e nacionais, como a Organização Mundial de Saúde e o SINAN do Ministério da Saúde. A Figura 1 apresenta um fluxograma que sintetiza e ilustra as bases de dados utilizadas e o processo de seleção, com posterior inclusão ou exclusão, dos artigos analisados.

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa.



Fonte: Autores.

Além disso, os autores desenvolveram a Tabela 1, que possui informações relativas aos autores, metodologia, objetivos e resultados e/ou conclusões, encontradas nos principais artigos selecionados para compor a base bibliográfica do presente trabalho.

Tabela 1. Informações relativas aos autores, métodos, objetivos e resultados e/ou conclusões encontradas nos principais artigos selecionados.

| Autor (Ano) | Metodologia | Objetivos | Resultados e/ou Conclusões |
|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Johnston, Christine, and Lawrence Corey. (2016) | Revisão Sistemática | Apresentar os métodos de diagnóstico da infecção pelo HSV, e a importância da excreção do HSV. | HSV genital permanece como um agente infeccioso altamente prevalente com um impacto significativo na saúde sexual e risco para aquisição do HIV. |
| Xu, Xingli et al. (2019) | Revisão Bibliográfica | Explorar possíveis estratégias para desenvolver novas vacinas efetivas para o HSV | A vacina candidata para o HSV deve: ter um ciclo de replicação que mimetiza o ciclo do HSV; ser capaz de induzir a expressão das principais moléculas efeitos patológicos e expô-las; ser projetada para ser prontamente absorvida por células APCs, incluindo DCs e/ou ILCs e macrófagos; não deve ser neurotrópica. |
| Sadowski, Lauren A et al. (2020) | Revisão Sistemática | Explorar todos os fármacos clinicamente aprovados utilizados no tratamento do HSV-1 e HSV-2. | Embora o arsenal de armas farmacológicas que temos para tratar infecções por HSV seja substancial, sempre há espaço para melhorias. |
| Sivarajah, Vishalini et al. (2017) | Revisão Sistemática | Quantificar a relação entre a coinfeção HSV-2 e HIV, associada à transmissão do HIV para o feto. | A coinfeção materna por HSV-2 parece estar associada ao aumento da transmissão perinatal do HIV. É necessário um estudo mais aprofundado do efeito do tratamento com HSV-2 na transmissão vertical. |
| AlMukdad, Sawsan et al. (2021) | Revisão Sistemática | Caracterizar a epidemiologia do HSV-2 na Ásia. | Mais de 1 em cada 10 indivíduos está infectado com HSV-2, mas a soroprevalência está diminuindo. |
| Harfouche, Manale et al. (2021) | Revisão Sistemática | Caracterizar a epidemiologia do HSV-2 na África Subsaariana. | A soroprevalência está diminuindo em 2% ao ano, mas um terço da população está infectada. A idade e a geografia desempenham papéis profundos na epidemiologia do HSV-2. |
| Patterson, Janna et al. (2011) | Estudo Sorológico | Comparar a excreção genital de HSV entre mulheres HIV-positivas e HIV-negativas. | Nosso estudo demonstrou que mulheres coinfectadas com HIV e HSV-2 são mais propensas a liberar HSV no parto. |
| James, Charlotte et al. (2020) | Estudo Comparativo | Gerar estimativas globais e regionais para a prevalência e incidência de infecção pelo vírus herpes simplex (HSV) tipo 1 e tipo 2 para 2016. | Estima-se que meio bilhão de pessoas tiveram infecção genital por HSV tipo 2 ou tipo 1, e vários bilhões tiveram infecção oral por HSV tipo 1. |
| Tan, Darrell Hoi-San et al. (2013) | Revisão Sistemática | O vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) é uma co-infecção comum entre adultos infectados pelo HIV que, segundo a hipótese, acelera a progressão da doença pelo HIV. | Apesar de uma observação de que a atividade do HSV-2 está associada ao aumento da carga viral do HIV, faltam evidências definitivas ligando a soropositividade do HSV-2 à progressão acelerada da doença do HIV. |
| Aebi-Popp, Karoline et al. (2016) | Estudo Sorológico | Explorar fatores associados à soropositividade para HSV-2 entre mulheres HIV-positivas na Ucrânia e seu impacto na transmissão vertical do HIV. | Não foi detectado aumento do risco de transmissão vertical do HIV entre os 68% das mulheres HIV-positivas com anticorpos para HSV-2, nesta população com uma taxa geral de transmissão vertical do HIV de 2,8%. |
| Chemaitelly, Hiam et al. (2020) | Metanálise | Investigação da utilidade da soroprevalência do vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) como um preditor do potencial epidêmico do HIV entre mulheres trabalhadoras do sexo globalmente. | A vigilância do HSV-2 pode informar a preparação para o HIV em países onde a prevalência do HIV entre as mulheres trabalhadoras do sexo ainda é limitada ou está em nível zero. |
| Des Jarlais, Don C et al. (2014) | Estudo Clínico Randomizado | Examinar a coinfeção por vírus herpes simplex 2 (HSV-2) / HIV como um fator que contribui para o aumento da infecção por HIV entre usuários de heroína e cocaína não injetáveis na cidade de Nova York. | O aumento da infecção pelo HIV entre esses usuários de drogas não injetáveis é melhor considerado como um aumento na co-infecção HSV-2/HIV do que simplesmente um aumento na prevalência do HIV. |
| Johnston, Christine et al. (2011) | Revisão Sistemática | Revisar a patogênese do HSV-2, com foco no novo entendimento da imunobiologia da mucosa do HSV-2 e os esforços de vacinas até o momento, em uma tentativa de estimular o pensamento sobre as direções futuras para o desenvolvimento de vacinas profiláticas e terapêuticas eficazes para o HSV-2 | Se o objetivo de uma vacina é modificar a história natural naqueles já infectados, ou alterar o curso da infecção naqueles com HSV-2 recém-adquirido, acreditamos que as vacinas devem focar nas mudanças na frequência e quantidade de excreção de HSV naqueles que se infectar, em paralelo aos estudos de vacinas contra o HIV destinados a modificar o ponto de ajuste viral. |

| | | | |
|----------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mohraz, Mínoo et al. (2018) | Estudo Sorológico | Determinar a soroprevalência do HSV-2 em pacientes virgens de HIV e controles normais e também investigar a relação da carga viral do HIV e contagem de CD4 com a soropositividade do HSV-2 | Parece que a co-infecção HIV/HSV2 não tem nenhum papel na aceleração da infecção pelo HIV. |
| Pinninti, Swetha G, and David W Kimberlin. (2014) | Revisão Sistemática | Apresentar características relativas ao desenvolvimento e ocorrência do herpes neonatal. | Embora as infecções por herpes genital permaneçam comuns em todo o mundo, a infecção por HSV no recém-nascido é felizmente rara, mas quando presente contribui para uma morbidade significativa a longo prazo. |
| Stanfield, Brent A et al. (2021) | Revisão Sistemática | Revisar os avanços no desenvolvimento de vacinas contra herpes simplex e o estado atual dos ensaios clínicos em andamento na busca de uma vacina eficaz contra infecções pelo vírus herpes simplex e doenças associadas. | Uma abordagem vacinal eficaz é necessária para proteger sem exacerbar a reativação do vírus latente, sugerindo que tanto as vias inflamatórias e imunorregulatórias quanto os meios celulares devem ser considerados. |
| Varo, Rosauro et al. (2016) | Estudo Sorológico | Examinar a prevalência de soromarcadores para infecções por citomegalovírus (CMV), vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) e vírus da hepatite B (HBV) entre crianças infectadas pelo HIV, virgens de tratamento antirretroviral (ART) em Lilongwe, Malawi | A infecção por CMV ocorreu no início da vida e poucas crianças apresentaram sinais específicos de infecção por CMV no momento do início da TARV. A infecção por HBV não reconhecida representa oportunidades para testagem e tratamento de crianças co-infectadas por HIV/HBV. |
| Domercant, Jean Wysler et al. (2017) | Estudo Sorológico | Descrever as taxas de HSV-2 entre gestantes no Haiti e a realização do teste de HSV-2 nesta população. | A prevalência do HSV-2 é relativamente alta entre as mulheres grávidas no Haiti. Intervenções de saúde pública para aumentar o acesso à triagem de HSV-2 em serviços pré-natais são justificadas. |
| Munawwar, Arshi et al. (2018) | Estudo Prospectivo | Avaliar a soroprevalência desses vírus em homens infectados pelo HIV, de modo a fornecer dados de linha de base da Índia e relatar a prevalência de GUD associada ao HSV em homens infectados pelo HIV | Ambas as infecções por HSV-1 e HSV-2 foram associadas com GUD em pacientes infectados pelo HIV. A prevalência da co-infecção HIV-HSV entre pacientes com GUD é alta. |
| Khadr, Lara et al. (2019) | Metanálise | Acessar a epidemiologia do vírus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) na Ásia. | A epidemiologia do HSV-1 está em transição na Ásia. O HSV-1 provavelmente desempenha um papel significativo como infecção sexualmente transmissível, explicando um quinto dos casos de herpes genital. |
| Kim, Hyeon Cheol, and Heung Kyu Lee. (2020) | Revisão Sistemática | Discutir o estado atual do desenvolvimento da vacina contra o herpes genital. | Ao considerar os alvos, as proteínas envolvidas na entrada viral são candidatas a vacinas preventivas; no entanto, os estudos de vacinas preventivas do herpes genital não foram completamente bem sucedidos. Assim, novas vacinas que visam moléculas geradas precocemente ou moléculas de evasão imune estão sendo desenvolvidas. Ainda não temos uma vacina altamente eficaz para combater o herpes. Com pesquisas contínuas, espera-se que um dia o HSV e o herpes genital sejam evitáveis. |
| Egan, Kevin et al. (2020) | Revisão Sistemática | Discutir sobre o histórico de vacinas para o HSV e imunobiológicos em desenvolvimento para o patógeno. | As lições aprendidas de estudos anteriores de vacinas e vacinas candidatas selecionadas são discutidas, incluindo uma vacina de mRNA modificada por nucleosídeo trivalente que nosso laboratório está buscando. Estamos otimistas de que uma vacina eficaz para a prevenção do herpes genital surgirá nesta década. |
| Clemens, Sue Ann Costa and Farhat, Calil Kairalla (2010) | Estudo Transversal | Estimar a soroprevalência de anticorpos por vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e analisar fatores associados no Brasil. | As soroprevalências para HSV-1 e para HSV-2 variam com a idade e entre as regiões do Brasil. História pregressa de DST é importante fator de risco para aquisição de infecção por HSV-2. |
| Pereira, Valeska S S et al. (2012) | Estudo Sorológico | Avaliar a prevalência de HSV-1 e HSV-2 em mulheres sexualmente ativas que participaram do programa de rastreamento do câncer do colo do útero em Natal, Brasil. | O HSV-1 foi a principal causa de infecção genital pelo vírus Herpes simplex nas mulheres incluídas neste estudo. Não foi encontrada associação entre a infecção pelo HSV e as características sociodemográficas ou alguns fatores de risco clássicos para doenças sexualmente transmissíveis. |

Fonte: Autores.

3.1 Características do HSV e dados clínicos da infecção

Os vírus da família herpesviridae são caracterizados por manifestarem a presença de um envelope lipídico, com diversas glicoproteínas que atuam no processo de adsorção viral, e o DNA como material genético, que contém as informações relativas à produção de proteínas e replicação viral nas células hospedeiras. A infecção por tais patógenos é conhecida como latente, crônica, incurável e caracterizada por reativação periódica.

Além disso, a maior parte dos indivíduos infectados não têm consciência da infecção, levando à transmissão inadvertida do patógeno à(s) parceria(s) sexual(is), realidade que intensifica significativamente a capacidade de disseminação do HSV (Kim e Lee, 2020). Por se tratar de uma infecção conhecidamente autolimitada e com períodos de latência extensos, seu tratamento frequentemente não ocorre (Almukdad et al, 2021). Mais de 80% dos indivíduos soropositivos para HSV-2 nos Estados Unidos da América, não estão cientes da infecção pelo HSV-2 (Johnston e Corey, 2016). Cabe apresentar que diversos estudos apontam que indivíduos infectados, porém assintomáticos, transmitem os vírus de forma subclínica, potencializando, também, a transmissão viral (Harfouche, 2021; Egan et al, 2020).

Durante a infecção primária, o HSV infecta células da pele ou de superfícies mucosas locais e, então, acessa nervos via transporte retrógrado, para estabelecer infecção persistente nos gânglios nervosos dorsais, região onde os vírus encontram-se protegidos da ação imunológica do hospedeiro e estabelecem latência (Johnston e Corey, 2016; Johnston et al, 2011). O ciclo de vida do HSV pode ser dividido em fases líticas e latentes. Enquanto as células epiteliais são destruídas durante a replicação lítica do HSV, células nervosas permanecem intactas e fornecem um reservatório ideal para tais patógenos em sua fase de latência.

Uma vez que o HSV chega ao corpo celular do neurônio infectado, o DNA viral é transferido ao núcleo da célula, onde será mantido como um episossoma, sendo capaz de se replicar autonomamente no citoplasma da célula hospedeira, podendo ser reativado periodicamente. Durante o processo de reativação, o vírus transporta-se dos gânglios dorsais para a pele, tornando possível a detecção do patógeno em superfícies epiteliais, processo conhecido como excreção viral (Johnston et al, 2011). Tal reativação pode ocorrer caso o indivíduo infectado seja exposto a estímulos específicos, os quais podem desencadear a replicação viral, nomeadamente: luz solar; estresse; febre; hormônios; e depressão imunológica (Kim e Lee, 2020).

O HSV possui um total de 12 glicoproteínas em seu envelope, das quais 5 (gB, gC, gD, gH/gL), apresentam interações com receptores celulares para promover a entrada do vírus nas células. As glicoproteínas gD, gB, e gH/gL estão envolvidas no processo de adsorção e entrada do patógeno nas células epiteliais que serão infectadas e foram objeto de estudo de diversas pesquisas, visando o desenvolvimento de vacinas para o HSV (Xu, 2019; Kim e Lee, 2020).

Primariamente, a glicoproteína gD irá se conectar ao complexo HVEM/nectina 1, sinalizando para a dissociação da gH/gL, liberando-as. A interação gH-integrina leva à conexão gB-HER2, possibilitando a entrada do vírus na célula (Xu, 2019; Kim e Lee, 2020). Em seguida, os vírus irão utilizar a maquinaria celular e se multiplicar no interior da mesma, causando sua lise. O ciclo se reinicia, porém, alguns vírus irão acessar os nervos locais via transporte retrógrado, para estabelecer infecção persistente nos gânglios nervosos dorsais.

Diante da ocorrência do primeiro contato com o HSV-1 ou HSV-2, a depender do local da infecção, os pacientes podem experimentar múltiplas úlceras genitais, e sintomas como disuria, cervicite, e linfadenopatia inguinal, bem como manifestações orais da infecção viral. Além disso, quadros clínicos sistêmicos como febre, mialgias, dores de cabeça, encefalite e meningite asséptica podem ocorrer, ainda que em uma frequência significativamente baixa e rara (Johnston e Corey, 2016; Khadr et al, 2019). A infecção pelo HSV manifesta significativa relevância tendo em vista a sua coinfeção com o HIV e a ocorrência do herpes neonatal, quando a mãe infectada transmite o vírus ao recém-nascido.

No primeiro cenário, apresenta-se bem documentado na literatura a sinergia estabelecida entre os 2 patógenos (Chemaitelly et al, 2020). O HSV é responsável por intensificar e facilitar a disseminação do HIV, devido à sua capacidade de desenvolver processos inflamatórios e lesões ulcerativas na pele e mucosas, promovendo rupturas físicas, acumulando células como linfócitos T CD4+ e macrófagos, que podem ser infectadas pelo HIV, bem como abre portas de entrada para o mesmo (Johnston e Corey, 2016; Harfouche, 2021; Des jarlais et al, 2014; Sivarajah et al, 2017; Looker, et al, 2017).

O HSV-2 é um patógeno que se apresenta coinfestado em mais da metade dos adultos portadores de HIV, podendo acelerar a progressão do HIV por meio da elevação da carga viral do mesmo no plasma sanguíneo. Alguns estudos foram conduzidos, no entanto, não sendo demonstrada tal relação (Mohraz et al, 2018; Tan et al, 2013). Além disso, gestantes com a coinfeção mencionada, possuem maiores chances de transmitir o HSV verticalmente ao recém-nascido, principalmente diante de uma infecção primária durante a gestação, elevando significativamente as chances da ocorrência do herpes neonatal (Domercant et al, 2017; Sivarajah et al, 2017; Johnston et al, 2011).

Um estudo que visou comparar a excreção do HSV entre mulheres positivas e negativas para o Vírus da Imunodeficiência Humana, apontou que o HSV foi detectado no trato genital de aproximadamente 31% das mulheres HIV positivas e em 9.5% das mulheres HIV negativas, demonstrando relação significativa (Patterson, 2011). Assim, é possível afirmar que a coinfeção HIV/HSV-2 eleva a taxa de excreção do HSV, potencializando as chances de ocorrência do herpes neonatal.

Cabe apresentar que um estudo clínico randomizado apontou que aproximadamente metade dos casos de HIV adquirido entre mulheres estava diretamente relacionado à infecção pelo HSV-2 (Des jarlais et al, 2014). Além disso, as manifestações clínicas do HSV-2 em indivíduos infectados pelo HIV, podem ser similares àquelas presentes em pessoas soronegativas para HIV. Entretanto, tais indivíduos possuem risco aumentado para o desenvolvimento de ulcerações genitais, resistência viral ao aciclovir, principal fármaco utilizado no tratamento do herpes, e apresentações atípicas, como lesões hipertróficas (Johnston e Corey, 2016).

Como foi mencionado, o HSV pode ser transmitido verticalmente da mãe infectada para o recém-nascido, gerando o herpes neonatal, uma condição severa e potencialmente fatal, associada à elevada morbimortalidade e frequente, principalmente, em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (Almukdad et al, 2021; Harfouche, 2021). Tal condição ocorre frequentemente quando há exposição do recém-nascido ao HSV no canal vaginal. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 85% e está associada à ocorrência de manifestações clínicas graves, que atingem o sistema nervoso do recém-nascido (Kim e Lee, 2020). Sobre tal condição, PINNINTI, afirma que a mesma pode ser adquirida *in-utero* (5%), *peripartum* (85%) e *postnatal* (10%) (Pinninti, 2014).

Estimativas apontam que o herpes neonatal afeta cerca de 14 mil recém-nascidos, anualmente (Egan, 2020). A ocorrência do parto por meio da cesariana provou-se efetiva em prevenir a transmissão do HSV para o neonato, embora casos de herpes neonatal tenham ocorrido independentemente da cesariana (Pinninti, 2014). Além disso, o risco de transmissão do HSV para neonatos permanece significativamente maior em casos de infecções maternas primárias próximas ao momento do parto, quando comparado a infecções recorrentes (50-60% com infecções primárias e inferior a 3% para infecções recorrentes) (Pinninti, 2014).

3.2 Epidemiologia do HSV na Ásia e África Subsaariana

As últimas estimativas disponíveis relativas à infecção herpética dizem respeito ao ano de 2016, no qual, segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 3.7 bilhões de pessoas com idade abaixo dos 50 anos, ou 67% da população mundial, apresentava-se infectada pelo HSV-1, manifestando o quadro oral ou genital da doença. Aponta-se, também, que o herpes

genital causado pelo HSV-2 afetou cerca de 491 milhões de pessoas com idade entre 15 e 49 anos, no mesmo ano (WHO, 2022).

Um estudo apresentou que, no ano de 2016, cerca de 23,9 milhões de pessoas foram infectadas pelo HSV-2, das quais 14,7 milhões eram mulheres e 9,2 milhões eram homens (James et al, 2020). Pesquisas apontam que as mulheres manifestam maior suscetibilidade biológica e anatômica à infecção pelo HSV-2, tornando-as um grupo significativamente mais vulnerável à virose sexualmente transmissível (Patterson, 2011; Almukdad et al, 2021).

Uma revisão sistemática que visou caracterizar a epidemiologia do HSV-2 na Ásia demonstrou que mais de 10% dos asiáticos estão infectados pelo patógeno, porém a soroprevalência está declinando em aproximadamente 2% ao ano, seguindo uma tendência observada em outros estudos (Harfouche, 2021). Além disso, o mesmo estudo apontou que as mulheres, de um modo geral, tiveram uma soroprevalência 70% maior, quando comparada aos homens, bem como as mulheres que trabalham com a prática do sexo apresentam-se como grupo de risco à infecção pelo HSV-2 (Almukdad et al, 2021). O HSV-2 provou ser o agente etiológico de 76% dos casos de herpes genital na Ásia, índice inferior ao presente na África (97%) e na América Latina e Caribe (91%), achado consistente e que se relaciona à substituição progressiva do HSV-2 pelo HSV-1, como causador de herpes genital (Almukdad et al, 2021; Khadr et al, 2019)

As estimativas da prevalência do HSV-2 na África são altas, cerca de 78% em mulheres e 45% em homens (Nakku-joloba et al, 2014). Na África Subsaariana, um terço da população apresenta-se infectada pelo HSV-2, com uma soroprevalência de aproximadamente 37% (Harfouche, 2021). Além disso, na mesma região africana, aproximadamente 62.5% das mulheres que trabalham com o sexo e 71.3% dos indivíduos HIV positivos apresentavam-se infectados pelo patógeno viral, demonstrando a sinergia entre os 2 patógenos, geralmente coinfetados, e maior vulnerabilidade à infecção, manifestada por mulheres (James et al, 2020; Harfouche, 2021). Além disso, é preocupante que, segundo a estimativa mais recente, cerca de metade das mulheres com idade entre 25 e 34 anos no continente africano estejam infectadas com o HSV-2, uma vez que mulheres jovens nessa região também apresentam um risco particularmente alto de adquirir HIV (WHO, 2022; James et al, 2020).

3.3 Dados da infecção no Brasil

Atualmente, há uma escassez de informações recentes a respeito da gravidade da disseminação do HSV-1 e do HSV-2 no Brasil. Um estudo foi conduzido visando estimar a soroprevalência de anticorpos para o HSV e subtipos (HSV-1 e HSV-2), bem como analisar fatores associados à infecção. Dessa forma, encontrou-se que para o HSV-1 e para o HSV-2, foi encontrada uma prevalência de 67,2% e 11,3% respectivamente. Além disso, o estudo apontou que a Região Norte do país manifestou a maior taxa de positividade, bem como grupos etários com início de atividade sexual manifestaram aumento significativo da prevalência do HSV-2. (Clemens e Farhat, 2010).

Além disso, um estudo que visou acessar a prevalência do HSV-1 e do HSV-2 em mulheres sexualmente ativas em Natal, no Brasil, apresentou que em uma amostra de 261 mulheres, a infecção genital pelo HSV-1 manifestou-se com uma prevalência 4 vezes maior do que a causada pelo HSV-2 (Pereira et al, 2012). Em tal estudo, a proporção de infecção pelo HSV-1 foi significativamente maior entre as mulheres jovens, com 72,7% dos casos concentrados na faixa etária de 15 a 24 anos de idade. O HSV-1 está provavelmente desempenhando papel significativo como uma infecção sexualmente transmissível, estando presente em uma quantidade considerável dos casos de herpes genital (Khadr et al, 2019). Tal realidade está de acordo com a tendência de substituição do HSV-2 pelo HSV-1, como causador do herpes genital, apresentada em outros estudos.

Diante da ausência de estudos robustos em território nacional, foi feita uma análise de dados relativos à infecção pelo vírus do herpes, disponíveis para acesso público na plataforma TabNet Win 32 3.0 do Departamento de Informática do Sistema

Único de Saúde (DATASUS), visando a obtenção e comparação de informações recentes sobre a infecção viral estudada nesta revisão integrativa. Abaixo apresenta-se uma tabela que resume dados sobre o número de óbitos e internações, separados por Macrorregiões, durante o período de janeiro de 2019 a abril de 2020, em um momento pré-pandemia de COVID-19.

Tabela 2 - Número de óbitos e internações, separados por Macrorregiões, durante o período de janeiro de 2019 a abril de 2020.

| Região | Internações | Óbitos |
|----------------------------|-------------|--------|
| TOTAL | 2.017 | 19 |
| Região Norte | 166 | 1 |
| Região Nordeste | 337 | 4 |
| Região Sudeste | 676 | 9 |
| Região Sul | 521 | 5 |
| Região Centro-Oeste | 317 | - |

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. TabNet Win 32. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (2022).

Com base nas informações apresentadas na tabela 2 é possível compreender que, no período analisado, a Região Sudeste foi a que concentrou o maior número de internações e óbitos em decorrência da infecção herpética, sendo a Região Norte a que manifestou o menor índice de internações. São Paulo foi o Estado Federativo que manifestou o maior número de internações (394) e óbitos (7) e o Acre apresentou apenas 2 internações. Dados do DATASUS também apontam que, em tal período, o número de indivíduos do sexo masculino internados foi de 882 e o de mulheres foi de 1135, demonstrando uma probabilidade de internação cerca de 29% maior em pessoas do sexo feminino.

Cabe apresentar que não foi encontrado uma relação entre cor/raça e maior vulnerabilidade/suscetibilidade à internação ou óbito em decorrência da infecção herpética, uma vez que indivíduos da cor branca compreenderam 760 internações e pessoas pretas, pardas, amarelas e indígenas compreenderam 791 internações. Acredita-se que devido ao fato da infecção pelo HSV-1 e HSV-2 serem conhecidamente assintomáticas, crônicas e com transmissão subclínica, os indivíduos infectam-se em igual intensidade, independente da sua cor/raça, ou semelhante. Porém, mais estudos são necessários para determinar grupos mais vulneráveis à infecção viral.

Com o objetivo de comparar as informações obtidas anteriormente, foi feita uma análise do número de óbitos e internações, separados por Macrorregiões, durante o período de janeiro de 2021 a abril de 2022, em um momento pós-vacina para a COVID-19. Abaixo, apresenta-se a Tabela 3, que resume as informações obtidas por meio da análise.

Tabela 3 - Número de óbitos e internações, separados por Macrorregiões, durante o período de janeiro de 2021 a abril de 2022.

| Região | Internações | Óbitos |
|----------------------------|-------------|--------|
| TOTAL | 1.576 | 24 |
| Região Norte | 126 | - |
| Região Nordeste | 260 | 9 |
| Região Sudeste | 548 | 7 |
| Região Sul | 404 | 7 |
| Região Centro-Oeste | 238 | 1 |

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. TabNet Win 32. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (2022).

Com base nas informações contidas na Tabela 3, é possível visualizar que houve uma diminuição significativa, de aproximadamente 22%, do número total de internações, quando comparado ao período anterior, em decorrência da infecção

herpética. Porém, houve um aumento do número de óbitos, de 19 para 24. Dados do DATASUS apontam que a Região Sudeste e o Estado de São Paulo permaneceram com o maior número de internações, respectivamente 548 e 320. Porém, os estados da Paraíba e do Rio Grande do Sul apresentaram 5 óbitos cada, totalizando 10. É interessante apontar que o estado da Paraíba teve apenas 30 internações em decorrência da infecção herpética e o Rio Grande do Sul, 130. A região Nordeste concentrou o maior número de óbitos (9).

Durante o período analisado, um contingente de 599 homens e 977 mulheres foram internados diante da infecção herpética, realidade relacionada à suscetibilidade anatômica à infecção viral, por parte das mulheres. Foi encontrado um total de 24 óbitos, dos quais 12 eram homens e 12 mulheres. Em relação à cor/raça dos indivíduos, pessoas brancas compreenderam 594 internações e 10 óbitos, pessoas pretas, pardas, amarelas e indígenas compreenderam 627 internações e 9 óbitos. Além disso, mulheres brancas e mulheres pretas, pardas, amarelas e indígenas manifestaram o mesmo número de internações (387).

Acredita-se que a diminuição de cerca de 22% do total de internações, quando comparado ao período anterior, por compreender o período pandêmico da COVID-19, os indivíduos permaneciam por mais em suas residências, bem como houve uma diminuição da realização de práticas sexuais de risco, que intensificariam a disseminação do HSV. É importante apresentar a necessidade de uma vigilância epidemiológica nacional mais robusta em relação ao herpes simplex tipo 1 e tipo 2, tendo em vista a substituição progressiva do HSV-2 pelo HSV-1 como causador do herpes genital, a sinergia manifestada pelo HSV e pelo HIV, bem como o risco do herpes neonatal em mulheres grávidas infectadas, principalmente diante de um contato primário com o patógeno.

3.4 Dados sobre vacinas e o tratamento para o HSV

Atualmente, não há um tratamento capaz de eliminar a infecção pelo HSV-1 ou pelo HSV-2, e o indivíduo infectado permanece de tal forma durante toda a sua vida. Além disso, os fármacos disponíveis no mercado possuem ação apenas durante momentos específicos em que há excreção ativa do vírus (Kim e Lee, 2020). Nos últimos 20 anos, um total de 3 estudos clínicos para o desenvolvimento de vacinas contra o HSV chegaram à fase 3. Tais candidatas utilizavam glicoproteínas do HSV-2, associadas à entrada do vírus nas células epiteliais, como a gB e gD, que se apresentam como as moléculas alvo mais estudadas para o desenvolvimento de uma possível vacina, porém nenhuma foi capaz de fornecer proteção significativa (Egan et al, 2020; Kim e Lee, 2020).

Devido à sinergia manifestada pela coinfeção HSV/HIV, onde o HSV eleva as chances de transmissão e aquisição do HIV, estimativas apontam que uma vacina bem-sucedida poderá reduzir a incidência do HIV em aproximadamente 30 a 40% em um período de 20 anos, e mesmo com o desenvolvimento de uma vacina modestamente eficaz, a mesma já teria um impacto substancial na transmissão do HSV-2 e, conseqüentemente, na transmissão do HIV (Egan et al, 2020).

Uma vacina ideal deve prevenir tanto as lesões genitais como a infecção subclínica assintomática, para reduzir o risco de transmissão inadvertida da virose, deve oferecer proteção contra os tipos 1 e 2 do herpes simplex, bem como contra a ocorrência do herpes neonatal. Cabe apresentar que atualmente muitas vacinas com potencial significativo estão em desenvolvimento, inclusive aquelas que fazem uso de metodologias associadas ao emprego de moléculas de DNA, RNA, proteínas de subunidade, vírus inativados ou atenuados (Egan et al, 2020; Kim e Lee, 2020; Xu, 2019; Stanfield et al, 2021).

A população alvo principal para uma vacina em potencial seria de homens e mulheres adolescentes, antes do início da vida sexual, similar ao que ocorre na atual vacina para o HPV, ou de adultos jovens, visando imunizar os indivíduos mais suscetíveis à aquisição e disseminação do patógeno viral (Egan et al., 2020). O imunobiológico precisa fornecer proteção duradoura, preferencialmente com duração de múltiplos anos. Para Egan et al, o desenvolvimento de uma vacina para o HSV enfrenta diversos desafios, tais como: as empresas farmacêuticas podem hesitar em buscar uma vacina profilática para o herpes genital, devido às tentativas anteriores; a potencial falta de imunidade duradoura apresenta-se como preocupação significativa;

não se sabe se a infecção prévia com HSV-1 interferirá nas respostas da vacina aos antígenos do HSV-2; uma vacina que tem como alvo o HSV-2 genital precisa proteger contra o HSV-1 genital, o que pode ser um desafio, apesar da semelhança entre os patógenos; além disso, uma vacina que previne lesões genitais sem reduzir a disseminação subclínica do vírus pode não modificar a transmissão para parceiros sexuais.

Segundo Xu, 2019, a vacina candidata para o HSV deve: ter um ciclo de replicação que mimetiza o ciclo do HSV, sendo mais fraco e suficientemente longo para garantir a ativação da imunidade inata local e da imunidade adaptativa; ser capaz de induzir a expressão das principais moléculas virais com efeitos patológicos e expô-las ao sistema imunológico do hospedeiro; ser projetada para ser prontamente absorvida por células apresentadoras de antígenos, incluindo DCs e/ou ILCs e macrófagos, sem interferência com processos de apresentação de antígenos ou indução de eventos de apoptose celular; e, idealmente, a vacina candidata não deve ser neurotrópica (Xu, 2019).

Em relação ao tratamento das infecções herpéticas, é possível apresentar que o aciclovir (ACV) é uma das drogas nucleosídicas mais comuns empregadas, sendo ativada pela presença da enzima viral timidina kinase (TK), inibindo a atividade da TK e, posteriormente, da DNA polimerase viral. O ACV é um inibidor competitivo da TK viral, enquanto o trifosfato de aciclovir (ACV-TP), produzido após interação do ACV com a TK, compete diretamente com a DNA polimerase herpética. A toxicidade do fármaco é geralmente baixa, uma vez que há a necessidade de interação primária com a TK viral, específica do patógeno, para que ocorra a fosforilação (Sadowski et al, 2021).

Outro fármaco anti-HSV análogo de nucleosídeos é o penciclovir (PCV). Embora o PCV e o ACV sejam análogos do mesmo nucleosídeo, possuem diferenças substanciais que promovem uma interação farmacológica distinta. O PCV demonstrou uma afinidade 100 vezes maior à TK, quando comparado ao ACV. Porém o trifosfato de aciclovir manifestou uma afinidade 100 vezes maior à DNA polimerase, quando comparado ao trifosfato de PCV. Diversos outros fármacos, baseados em nucleosídeos, nucleotídeos, inibidores de polimerase, helicase e primase, também já foram empregados no tratamento da infecção herpética, uma vez que os patógenos podem manifestar mutações, reduzindo a eficácia do aciclovir (Sadowski et al, 2021).

4. Conclusão

A infecção herpética permanece como latente, crônica, incurável e caracterizada por reativações periódicas, principalmente em momentos de depressão imunológica, bem como manifesta transmissão subclínica. Apresenta-se bem documentado na literatura a estreita ligação e sinergia entre o HSV-2 e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em que o primeiro eleva significativamente as chances de adquirir e transmitir o HIV às parcerias sexuais. Além disso, o HSV-2 pode ser transmitido verticalmente, com a ocorrência do herpes neonatal, letal em aproximadamente 30% dos casos, mesmo quando há o emprego de tratamento adequado.

No Brasil, há uma escassez de informações recentes a respeito da gravidade da infecção pelo HSV-1 e pelo HSV-2, bem como da sua distribuição segundo regiões e características como sexo, faixa etária e escolaridade, por exemplo. Assim, é de suma relevância à saúde pública nacional, a realização de estudos epidemiológicos e investimentos em pesquisa, visando a identificação de grupos de risco e da dinâmica manifestada pelos patógenos em território brasileiro. Ressalta-se a necessidade do desenvolvimento de uma vigilância epidemiológica mais robusta em relação ao HSV-1 e o HSV-2, visto que o primeiro tem substituído o segundo, como principal causador do herpes genital.

Por fim, é de grande importância que medidas por parte do poder público sejam tomadas, visando a conscientização da população sobre as doenças sexualmente transmissíveis, dentre as quais encontram-se o HSV-1 e o HSV-2, bem como o seu combate e mitigação, por meio do incentivo ao uso de preservativos e da disseminação de informações relativas à doença. Ressalta-se a necessidade da condução de pesquisas nacionais, visando a elucidação da dinâmica expressa por tais patógenos

no território brasileiro. Além disso, como relatado por diversos outros pesquisadores, o desenvolvimento de uma vacina para o HSV-2 é de suma relevância, não apenas para o combate do herpes genital, mas também objetivando uma redução significativa dos casos de HIV.

Referências

- Xu, X., Zhang, Y., & Li, Q. (2019). Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Reviews in medical virology*, 29(4), e2054.
- Johnston, C., & Corey, L. (2016). Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. *Clinical microbiology reviews*, 29(1), 149-161.
- Sadowski, L. A., Upadhyay, R., Greeley, Z. W., & Margulies, B. J. (2021). Current drugs to treat infections with herpes simplex viruses-1 and-2. *Viruses*, 13(7), 1228.
- Sivarajah, V., Venus, K., Yudin, M. H., Murphy, K. E., Morrison, S. A., & Tan, D. H. (2017). Does maternal HSV-2 coinfection increase mother-to-child transmission of HIV? A systematic review. *Sexually Transmitted Infections*, 93(8), 535-542.
- AlMukdad, S., Harfouche, M., Wettstein, A., & Abu-Raddad, L. J. (2021). Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Asia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*, 12, 100176.
- Harfouche, M., Abu-Hijleh, F. M., James, C., Looker, K. J., & Abu-Raddad, L. J. (2021). Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in sub-Saharan Africa: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *EClinicalMedicine*, 35, 100876.
- Patterson, J., Hitti, J., Selke, S., Huang, M. L., Watts, D. H., Brown, Z., ... & Wald, A. (2011). Genital HSV detection among HIV-1-infected pregnant women in labor. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2011.
- James, C., Harfouche, M., Welton, N. J., Turner, K. M., Abu-Raddad, L. J., Gottlieb, S. L., & Looker, K. J. (2020). Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(5), 315.
- Tan, D. H. S., Murphy, K., Shah, P., & Walmsley, S. L. (2013). Herpes simplex virus type 2 and HIV disease progression: a systematic review of observational studies. *BMC infectious diseases*, 13(1), 1-10.
- Aebi-Popp, K., Bailey, H., Malyuta, R., Volokha, A., & Thorne, C. (2016). High prevalence of herpes simplex virus (HSV)-type 2 co-infection among HIV-positive women in Ukraine, but no increased HIV mother-to-child transmission risk. *BMC pregnancy and childbirth*, 16(1), 1-9.
- World Health Organization (WHO). "Herpes simplex virus". 10 March 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- Chemaitelly, H., Weiss, H. A., & Abu-Raddad, L. J. (2020). HSV-2 as a biomarker of HIV epidemic potential in female sex workers: meta-analysis, global epidemiology and implications. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
- Des Jarlais, D. C., Arasteh, K., McKnight, C., Perlman, D. C., Feelemyer, J., Hagan, H., & Cooper, H. L. (2014). HSV-2 co-infection as a driver of HIV transmission among heterosexual non-injecting drug users in New York City. *PloS one*, 9(1), e87993.
- Johnston, C., Koelle, D. M., & Wald, A. (2011). HSV-2: in pursuit of a vaccine. *The Journal of clinical investigation*, 121(12), 4600-4609.
- Mohraz, M., Aghakhani, A., Moayedi-Nia, S., Banifazl, M., Janbakhsh, A., Mamishi, S., ... & Ramezani, A. (2018). No role of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection on HIV progression in naïve HIV patients. *Iranian biomedical journal*, 22(2), 123.
- Pinninti, S. G., & Kimberlin, D. W. (2014). Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clinics in perinatology*, 41(4), 945-955.
- Stanfield, B. A., Kousoulas, K. G., Fernandez, A., & Gershburg, E. (2021). Rational Design of Live-Attenuated Vaccines against Herpes Simplex Viruses. *Viruses*, 13(8), 1637.
- Varo, R., Chris Buck, W., Kazembe, P. N., Phiri, S., Andrianarimanana, D., & Weigel, R. (2016). Seroprevalence of CMV, HSV-2 and HBV among HIV-infected Malawian children: a cross-sectional survey. *Journal of tropical pediatrics*, 62(3), 220-226.
- Domercant, J. W., Jean Louis, F., Hulland, E., Griswold, M., Andre-Alboth, J., Ye, T., & Marston, B. J. (2017). Seroprevalence of Herpes Simplex Virus type-2 (HSV-2) among pregnant women who participated in a national HIV surveillance activity in Haiti. *BMC infectious diseases*, 17(1), 1-7.
- Munawwar, A., Gupta, S., Sharma, S. K., & Singh, S. (2018). Seroprevalence of HSV-1 and 2 in HIV-infected males with and without GUD: Study from a tertiary care setting of India. *Journal of laboratory physicians*, 10(03), 326-331.
- Khadr, L., Harfouche, M., Omori, R., Schwarzer, G., Chemaitelly, H., & Abu-Raddad, L. J. (2019). The epidemiology of herpes simplex virus type 1 in Asia: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Clinical Infectious Diseases*, 68(5), 757-772.
- Barnabas, R. V., Webb, E. L., Weiss, H. A., & Wasserheit, J. N. (2011). The role of co-infections in HIV epidemic trajectory and positive prevention: a systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)*, 25(13), 1559.
- Kim, H. C., & Lee, H. K. (2020). Vaccines against genital herpes: where are we?. *Vaccines*, 8(3), 420.
- Egan, K., Hook, L. M., LaTourette, P., Desmond, A., Awasthi, S., & Friedman, H. M. (2020). Vaccines to prevent genital herpes. *Translational Research*, 220, 138-152.

- Looker, K. J., Elmes, J. A., Gottlieb, S. L., Schiffer, J. T., Vickerman, P., Turner, K. M., & Boily, M. C. (2017). Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 17(12), 1303-1316.
- Pereira, V. S., Moizeis, R. N., Fernandes, T. A., Araújo, J. M., Meissner, R. V., & Fernandes, J. V. (2012). Herpes simplex virus type 1 is the main cause of genital herpes in women of Natal, Brazil. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 161(2), 190-193.
- Mujugira, A., Magaret, A. S., Baeten, J. M., Celum, C., & Lingappa, J. (2011). Risk factors for HSV-2 infection among sexual partners of HSV-2/HIV-1 Co-infected persons. *BMC Research Notes*, 4(1), 1-6.
- Rocha, D. A. P., Mariño, J. M., & Santos, C. M. B. D. (2012). Detecção de Citomegalovírus Humano e Herpesvírus Simples tipo 2 em amostras cervicais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 34, 499-504.
- Clemens, S. A. C., & Farhat, C. K. (2010). Soroprevalência de anticorpos contra vírus herpes simples 1-2 no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 44(4), 726-734.
- Nakku-Joloba, E., Kambugu, F., Wasubire, J., Kimeze, J., Salata, R., Albert, J. M., ... & Whalen, C. (2014). Sero-prevalence of herpes simplex type 2 virus (HSV-2) and HIV infection in Kampala, Uganda. *African health sciences*, 14(4), 782-789.