CAPÍTULO 33

HERPES SIMPLES GESTACIONAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

Ana Clara Nogueira Cezar¹, Alice Busatta², Alisson Gabriel Costa Gomes³, Larissa Domingos Santana Resende⁴, Larissa Maria Ferreira de Souza⁵, Laura Vilela Buiatte Silva⁶, Marihá Thaís Trombetta⁷, Milena Yuki Moreira Kurose⁸, Paula Rodrigues da Costa⁹, Tatiana Yoshida Minakami¹⁰, Ana Paula Fontana¹¹.

¹ Universidade Federal de Uberlândia, anacnogueirac@gmail.com

² Universidade de Rio Verde, alicebusatta2610@gmail.com

³ Universidade de Rio Verde, alissonum@hotmail.com

⁴ Universidade de Rio Verde, larissadsresende@gmail.com

⁵ Universidade de Rio Verde, larissaf007@hotmail.com

⁶ Universidade de Rio Verde, medlaura30@gmail.com

⁷ Universidade de Rio Verde, trombetta.mtt@gmail.com

⁸ Universidade de Rio Verde, milenakurose@gmail.com

⁹ Universidade de Rio Verde, rcpaula93@gmail.com

¹⁰ Universidade de Rio Verde, tatiminakami@gmail.com

¹¹ Universidade de Rio Verde, fontana@unirv.edu.br

Resumo: O Herpes é uma doença viral causada pelo vírus da herpes simples (VHS), de DNA de dupla fita. Existem dois tipos de vírus acometedores: o herpes-vírus 1 (HSV-1), relacionado à maioria dos casos de infecção primária e lesões não-genitais e o herpes-vírus 2 (HSV-2), responsável por grande parte das lesões genitais e, por conseguinte, infecção do feto. A prevalência de infecção pelo HSV-1 é de 60% a 80% na população mundial, o que pode significar que há um amplo reservatório viral. **Objetivo:** elucidar o agente etiológico, as formas de transmissão, epidemiologia e os aspectos clínicos da Herpes Gestacional. **Método:** O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura das bases de dados Cochrane Brasil, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (United States National Library of Medicine), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e ScienceDirect. Para tanto, utilizou-se os descritores: herpes; herpes congênita; adequando-os conforme o *site* de pesquisa. **Resultados:** A Herpes é uma doença infectocontagiosa, transmitida por meio do contato direto das lesões de um indivíduo infectado com a pele ou mucosa de um indivíduo não infectado. Atualmente, em cerca de 85% dos casos, a infecção neonatal é adquirida durante a gestação, a qual é denominada de infecção transcervical ascendente e pode ocorrer por via transplacentária ou por monitorização invasiva. As principais

manifestações clínicas ocorrem na região oral e/ou perioral, sendo a gengivoestomatite herpética a de maior ocorrência. **Considerações Finais:** Doença infectocontagiosa, crônica e generalizada, a qual não possui cura e é capaz de permanecer em latência por um período prolongado de tempo. Cerca 67% da população com menos de 50 anos possui Herpes, estes números representam cerca de 3,7 bilhões de pessoas infectadas em todo o mundo.

Palavras-chave: Herpes Simples; Gestação; Transmissão congênita.

Área Temática: Saúde da Mulher.

E-mail do autor principal: anacnogueirac@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

O Herpes é uma doença viral causada pelo vírus da herpes simples (VHS). As infecções são classificadas de acordo com a parte do corpo infectada. O herpes genital é causado por um vírus de DNA de dupla fita, o herpes-vírus. Existem dois tipos de vírus acometedores: o herpes-vírus 1 (HSV-1), relacionado à maioria dos casos de infecção primária e lesões não-genitais e o herpes-vírus 2 (HSV-2), responsável por grande parte das lesões genitais e, por conseguinte, infecção do feto (ZUGAIB, 2012).

Como referido, o herpes neonatal, comumente causado pelo vírus HSV-2, ocorre como consequência da transmissão vertical ou congênita e se faz prevalente em 10 a cada 100 nascimentos no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A prevalência de infecção pelo HSV-1 é de 60% a 80% na população mundial, o que pode significar que há um amplo reservatório viral. Sendo, assim, caracterizadas por possuírem alta prevalência ou por serem responsáveis por alta morbimortalidade de recém-nascidos, uma vez que suas manifestações podem ser mucocutâneas, neurológicas ou disseminadas (SECAD, 2019).

O HSV encontra-se propagado na natureza, infectando os mais diversos grupos humanos. Dito isso, sua principal característica biológica trata-se da capacidade de latência no tecido nervoso, transformando o portador do HSV em um potencial propagador da moléstia durante os períodos de reativação da doença e da viremia (PENELLO, 2010).

Na maioria dos casos, a inoculação inicial pelos vírus deste gênero (HSV -1) leva a uma infecção assintomática, sendo a presença de anticorpos sua única forma de detecção. Contudo, se houver sintomas, esta é, em geral, representada por gengivoestomatite com adenopatia regional, ceratoconjuntivite, balanite e herpes cutâneo. Ademais, sabe-se que o período de incubação dos vírus do gênero Simplexvirus é de 4 a 5 dias, logo, deve ser o período de alerta até que a percepção dos primeiros sintomas ocorra (GELLER, 2012).

Dentro da hipótese clínica, toda gestante ou parturiente deve ser investigada quanto à

história de doença prévia e deve ser realizado o exame físico para detecção de lesões ativas. A história e a orientação são fundamentais para conduta e prevenção (CARVALHO, 2014).

A primeira ocorrência de infecção em gestante deve ser tratada especificamente no terceiro trimestre de gestação, assim como, quando há evolução para parto vaginal, devido a elevadas taxas de transmissão vertical. Dessa forma, nesses casos, o tratamento do recém-nascido deve ser realizado com aciclovir, de acordo com as manifestações clínicas. Além disso, pacientes que apresentem pesquisa de PCR viral positiva, também devem ser tratados, devido à rápida progressão e à gravidade da doença (CARVALHO, 2014).

Sob essa perspectiva, o objetivo deste trabalho foi elucidar o agente etiológico, as formas de transmissão, epidemiologia e os aspectos clínicos da Herpes Gestacional. Ademais, procura-se elencar as atuais formas de diagnóstico, rastreamento e tratamento dessa condição, e demonstrar a importância de propagar o conhecimento acerca do herpes na gestação e seus riscos para o feto.

2 MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura das bases de dados Cochrane Brasil, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (United States National Library of Medicine), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e ScienceDirect. Para tanto, utilizou-se os descritores: herpes; herpes congênita; adequando-os conforme o *site* de pesquisa.

A partir dessa pré-seleção, um total de 30 artigos foram identificados e tiveram seus respectivos títulos e resumos analisados, conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos, para que fosse averiguado a sua real relação com a temática escolhida.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos trabalhos foram: artigos originais publicados em língua espanhola, inglesa ou portuguesa, durante o período compreendido de 2000 a 2021, cuja temática era adequada à proposta da pesquisa. Por sua vez, os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam a temática do estudo ou que estavam duplicados. Com base nessa seleção, 10 artigos foram lidos na íntegra e compuseram a amostra bibliográfica final para a elaboração deste trabalho e narração dos resultados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Agente Etiológico e Transmissão

A Herpes é uma doença infectocontagiosa, crônica e generalizada, a qual não possui

cura e é capaz de permanecer em latência por um período prolongado de tempo. Portanto, aqueles que foram infectados estão sujeitos a sua recorrência ao longo da vida. O vírus da Herpes Simples (HSV) pode ser classificado em tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2), os quais têm predomínio de lesões, respectivamente, nas regiões periorais e genitais.

A transmissão do HSV ocorre por meio do contato direto das lesões de um indivíduo infectado com a pele ou mucosa de um indivíduo não infectado. Por esse motivo, a doença é muito transmitida pela via sexual, mas também pode ser obtida através do contato direto pelo beijo ou pelo compartilhamento de objetos, como um copo, desde que o indivíduo infectado esteja com lesões ativas causadas pelo vírus. Ademais, pode-se ocorrer a transmissão vertical da doença, a qual pode causar uma das complicações gestacionais de maior morbidade, o herpes neonatal.

Atualmente, em cerca de 85% dos casos, a infecção neonatal é adquirida durante a gestação, a qual é denominada de infecção transcervical ascendente e pode ocorrer por via transplacentária ou por monitorização invasiva. A transmissão também é passível de acontecer durante o trabalho de parto, seja ele normal ou cirúrgico, e o risco agrava-se quando há lesões genitais ativas na mulher. Em situações de parto em que ocorra a ruptura precoce das membranas, tem-se uma elevação de risco de contaminação de aproximadamente 50%. Por fim, no pós-parto pode acontecer a transmissão caso o recém-nascido seja manejado por indivíduos, sejam eles família ou funcionários do hospital, que estejam contaminados (BROWN, et al, 2003).

3.2 Epidemiologia e Incidência

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca 67% da população com menos de 50 anos possui Herpes, estes números representam cerca de 3,7 bilhões de pessoas infectadas em todo o mundo. Países com baixa renda e subdesenvolvido são os que possuem maior taxa de incidência da doença. Um estudo publicado no jornal científico Plos One revelou que 49% das mulheres com faixa etária de até 49 anos e 39% dos homens na mesma faixa etária tinham o HSV-1 em 2012. Considerando continentes mais pobres, como a África, no mesmo ano analisado, cerca de 87% das mulheres e dos homens com menos de 50 anos estavam contaminados com o vírus.

Se tratando de herpes congênita, a prevalência de transmissão fica em torno de 1%, a

infecção congênita pelo herpes simplex, porém, possui uma alta morbimortalidade do recém-nascido. As manifestações ocorridas nos recém-nascidos podem ser mucocutâneas, neurológicas ou disseminadas. Dentre elas, a formas disseminadas ocorrem em 50% dos casos e são responsáveis por 30% das mortes. (CARVALHO, et al, 2014). Cerca de dois terços dos bebês com doença disseminada ou do que atingem o SNC possuem lesões cutâneas, mas outros sintomas podem aparecer antes das lesões serem observadas nos neonatos (FERNANDES, et al, 2021).

Se houver um acometimento do sistema nervoso, seja de forma isolada ou disseminadas, há probabilidade do surgimento de anormalidades neurológicas ou sequelas em mais de 70% das crianças acometidas com a doença (KIMBERLIN, et al, 2001; KIMBERLIN, et al, 2011; WESTHOFF, et al, 2011).

Em relação a frequência de acometimento a forma primária é a mais recorrente. A principal cepa de correlação transmissão ocorre principalmente pelo tipo II, mas já foram relatadas infecção pelo tipo I, em formas agudas da doença (CARVALHO, et al, 2014).

3.3 Aspectos Clínicos

Independentemente do subtipo viral da herpes, a infecção atinge principalmente as membranas mucosas e a pele. Para o HSV-1 as principais manifestações clínicas ocorrem na região oral e/ou perioral, sendo a gengivoestomatite herpética a de maior ocorrência. Por outro lado, o HSV-2 está mais associado às lesões genitais, sendo a infecção da cavidade oral rara.

Os primeiros sinais associados à infecção pelo HSV, após a ocorrência do contato sexual, são: dor localizada e sensação de formigamento ou queimação que duram aproximadamente 24 horas. Em seguida, múltiplas vesículas de tamanhos variados podem surgir na região dos pequenos lábios, intróito e meato da uretra para mulheres, enquanto que para homens elas se manifestam no eixo e glândula do pênis (MATHEW, J; SAPRA, A. 2021).

Em as infecções neonatais as ocorrências são caracterizadas por três principais manifestações: infecção de mucosas; infecção do sistema nervoso central; e infecção disseminada em múltiplos órgãos, responsável por acometer 25% dos casos (MORONI, 2011).

No momento do nascimento, cerca de 10-15% dos neonatos são sintomáticos, os quais possuem a prematuridade como uma consequência comum. A exemplo de manifestações clínicas usuais, existem a trombocitopenia, icterícia, restrição de crescimento, microcefalia, convulsões e atrofia óptica. E, dentre esses infectados, cerca de 60% serão acometidos por

sequelas importantes - retardo psicomotor, déficit auditivo neurosensorial e déficit visual - caindo para 10% dentre os neonatos assintomáticos (CASANOVAS, 2016).

3.4 Rastreamento e Diagnóstico

O diagnóstico da infecção neonatal por HSV requer um olhar clínico muito apurado, pois mesmo que as mães estejam infectadas, apenas uma minoria delas terá um histórico de infecção genital por HSV. O exame físico cuidadoso e as investigações apropriadas do lactente, na maioria dos casos, já são o suficiente para identificar com precisão a infecção na maioria dos casos (KESSON, 2001).

Toda gestante ou parturiente precisa não só ser investigada quanto à história de doença prévia, mas também ser realizado o exame físico para a detecção de lesões ativas. (CARVALHO, 2014). A detecção do HSV ocorreu em maior percentual em gestantes com menos de 20 anos, indicando que nessas gestações a chance de complicações no feto terá uma menor gravidade, visto que o seu contágio ocorreu nas primeiras semanas. No entanto, um contágio no último trimestre é considerado de maior gravidade para o feto, necessitando, assim, de uma maior cautela da gestante durante o período do último trimestre da gravidez em conjunto com a realização de controles pré-natais a fim de afastar qualquer contágio por meio de estudos de rotina (ESPÍNOLA, 2019).

Nesse âmbito, gestantes com diagnóstico do primeiro episódio durante o primeiro trimestre de gestação podem ser seguidas com os testes de cultura, testes moleculares ou pesquisa de antígenos, objetivando a identificação de replicação viral, com o intuito de contribuir na decisão da via de parto. Ademais, se estiver disponível na maternidade, a sorologia para HSV 1 e 2 podem ser solicitadas para a parturiente (CARVALHO, 2014).

O Herpes Simplex Vírus cresce rapidamente em culturas de células. Existem meios de transporte especiais que permitem o seu transporte para laboratórios de cultura locais ou regionais. Os efeitos citopatogênicos típicos da infecção por HSV geralmente podem ser observados de 1 a 3 dias após a inoculação. Os métodos de confirmação de cultura vão incluir a coloração de anticorpos fluorescentes, imunoensaios enzimáticos (EIAs) e cultura monocamada com tipagem. As culturas que permanecerem negativas no quinto dia provavelmente continuarão negativas (FERNANDES, et al, 2021).

A cultura viral é o método que apresenta a maior sensibilidade, no entanto, a reação em

cadeia de polimerase (PCR) é a técnica mais indicada, especialmente em líquido e também em sangue, para o diagnóstico em espécimes do recém-nascido (CARVALHO, 2014).

A fim de diagnosticar a infecção neonatal por HSV, devem ser obtidas cinco amostras. A primeira amostra é a de esfregaço da boca, nasofaringe, conjuntiva e ânus para cultura de HSV e, se desejado, para ensaio de PCR de HSV. A segunda é a amostra de vesículas de pele para cultura de HSV e, se desejado, para ensaio de PCR. A terceira amostra é da coleta do líquido cefalorraquidiano (CSF), para ensaio de PCR. Já a quarta amostra é de sangue total para ensaio de PCR de HSV. A quinta e última amostra é de sangue total para medir a alanina aminotransferase (ALT).

Culturas positivas, obtidas em qualquer um dos locais das superfícies, por mais de 12 a 24 horas após o nascimento, são indicativos de replicação viral. Nesse sentido, é sugestivo a infecção infantil ao invés de contaminação após exposição intraparto (FERNANDES, et al, 2021).

3.5 Prevenção e Tratamento

A forma mais comum de prevenção da transmissão materno-fetal do herpes simplex vírus é realizada por meio de estratégias que visem reduzir o contato da criança com as lesões genitais ativas do vírus durante a sua passagem pelo canal de nascimento. Essa ação será realizada pela adesão do parto cirúrgico, ao invés do dito normal, naqueles casos em que a mãe apresenta úlceras genitais ativas provocadas pelo HSV ou de manifestação de sintomas prodômicos durante o trabalho de parto. Para que o risco de contaminação seja mínimo, o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda que o parto seja feito cirurgicamente antes que ocorra a ruptura das membranas (JAMES, 2015).

Para mulheres que apresentam lesões genitais de HSV recorrentes, pode-se também utilizar da terapia antiviral supressiva, via administração oral tanto de Aciclovir quanto de Valaciclovir. O ACOG recomenda que o início dessa intervenção medicamentosa seja iniciada durante a trigésima sexta semana de gestação. Essa forma de prevenção está associada à diminuição do número de lesões e de detecção viral por PCR no momento do parto, o que pode propiciar um estado ideal para que a mãe tenha a liberdade de escolha entre o parto normal e o cirúrgico. No entanto, é válido a ressalva de que mesmo com a adesão a cesariana e dos medicamentos antivirais supressivos, não há a eliminação completa dos riscos de transmissão

perinatal (PINNINTI, 2018).

Quando não se é possível evitar o contágio do neonato por HSV, o recém-nascido deve ser medicado com Aciclovir intravenoso, 60 mg/kg/d, de oito em oito horas. A duração do tratamento varia de 14 dias para infecções na pele, boca e/ou olhos, até 21 dias para casos de infecção disseminada e do sistema nervoso central (SNC). Tal medida consegue diminuir a taxa de mortalidade de crianças com HSV disseminada de 85% para 29%, e de crianças com infecção do SNC de 50% para 4%. Infelizmente, mesmo com a utilização dos medicamentos, apenas 31% dos sobreviventes da doença conseguem apresentar um desenvolvimento neural considerado normal (JAMES, 2015).

4 CONCLUSÃO

A Herpes é uma doença infectocontagiosa, crônica e generalizada, a qual não possui cura e é capaz de permanecer em latência por um período prolongado de tempo. A transmissão do HSV ocorre por meio do contato direto das lesões de um indivíduo infectado com a pele ou mucosa de um indivíduo não infectado. Atualmente, em cerca de 85% dos casos, a infecção neonatal é adquirida durante a gestação, a qual é denominada de infecção transcervical ascendente e pode ocorrer por via transplacentária ou por monitorização invasiva.

Cerca 67% da população com menos de 50 anos possui Herpes, estes números representam cerca de 3,7 bilhões de pessoas infectadas em todo o mundo. Independentemente do subtipo viral do herpes, a infecção atinge principalmente as membranas mucosas e a pele. Para o HSV-1 as principais manifestações clínicas ocorrem na região oral e/ou perioral, sendo a gengivostomatite herpética a de maior ocorrência. Por outro lado, o HSV-2 está mais associado às lesões genitais, sendo a infecção da cavidade oral rara.

O diagnóstico da infecção neonatal por HSV requer um olhar clínico muito apurado, pois mesmo que as mães estejam infectadas, apenas uma minoria delas terá um histórico de infecção genital por HSV. A forma mais comum de prevenção da transmissão materno-fetal do herpes simplex vírus é realizada por meio de estratégias que visem reduzir o contato da criança com as lesões genitais ativas do vírus durante a sua passagem pelo canal de nascimento. Quando não se é possível evitar o contágio do neonato por HSV, o recém-nascido deve ser medicado com Aciclovir intravenoso, 60 mg/kg/d, de oito em oito horas. A duração do tratamento varia de 14 dias para infecções na pele, boca e/ou olhos, até 21 dias para casos de infecção disseminada e do sistema nervoso central (SNC).

REFERÊNCIAS

- BENITEZ-ESPINOLA, G. N. *et al.*. Prevalencia de virus del herpes simple (VHS) en embarazadas de un hospital de referencia de Paraguay, 2019. **Rev. Inst. Med. Trop.**, Asunción, v. 15, n. 1, p. 37-44, June 2020.
- BROWN ZA, *et al.* Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. **JAMA**. pp. 203-209.2003.
- CARVALHO, A. L. D. Infecções congênitas por herpes-vírus: X. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 2, p. 223-232, 2014.
- CARVALHO, A.L *et al.* Infecções congênitas por herpes-vírus. **Revista Médica de Minas Gerais**. v.24. 2014.
- CASANOVAS, A. Tratamento de infecções por citomegalovirus e herpes simplex em mulheres grávidas e recém-nascidos. *Jornal Cubano de Obstetrícia e Ginecologia*, vol. 42, 2016.
- CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis. **CONITEC**, cap 5, 2015.
- FEBRASGO. Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia. **FEBRASGO**, cap 8, 2010.
- FERNANDES N.D, *et al.* Congenital Herpes Simplex. 2021 Sep 14. In: StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021.
- GELLER, M. Herpes Simples: Atualização Clínica, Epidemiológica e Terapêutica. **DST j. bras. doenças sex. transm**, v.24, n.4, p. 260-266, 2012.
- JAMES, S.H; KIMBERLIN, D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Treatment. **Clinics in Perinatology**. v. 42, n.1, p. 47-59, 2015.
- KIMBERLIN D.W *et al.* Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. **Pediatrics**. pp. 223-9.2001.
- KIMBERLIN, D.W *et al.* National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*. pp.1284-92. 2011.
- MATHEW, J; SAPRA, A. Herpes Simplex Type 2. **StatPearls Publishing**. 2021.
- MORONI, R.Infecção por vírus herpes simples na gestação: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e profiláticos. **Revista Femina**, 2011.
- PINNINTI, S. G; KIMBERLIN, D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. **Seminars in Perinatology**. v. 42, n. 3, p. 168-175, 2018.
- SECAD. Como estabelecer diagnóstico rápido e preciso do herpes neonatal. **Secad Artmed**. 2019.

TENÓRIO T. Infecções sexualmente transmissíveis caracterizadas por úlceras genitais. **Femina**; vol 29, nº 9, 635-637.2001.

WESTHOFF G.L *et al.* Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum Herpes infections. **Obstet Gynecol Survey**. pp.629-38.2011;
ZUGAIB, Obstetrícia. 2ª Edição. **Editora Manole**. 2012.