

Sue Ann Costa Clemens^{1,II}Calil Kairalla Farhat^{II}

Seroprevalência de anticorpos contra vírus herpes simples 1-2 no Brasil

Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil

RESUMO

OBJETIVO: Estimar a soroprevalência de anticorpos por vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e analisar fatores associados no Brasil.

MÉTODOS: Estudo transversal realizado entre 1996 e 1997 em 1.090 indivíduos com idade entre um e 40 anos da população geral, em quatro diferentes regiões geográficas no Brasil. Foram analisadas amostras sanguíneas para detecção de anticorpos para HSV-1 e HSV-2 com teste tipo-específico Elisa. Foram descritas frequências e proporções, comparadas entre grupos utilizando o teste de Fisher bilateral exato. Foi realizada análise de regressão logística para avaliar influência das variáveis sociodemográficas e histórico de DST, sobre a soroprevalência de HSV-1 e/ou HSV-2.

RESULTADOS: As soroprevalências de anticorpos para HSV-1 e HSV-2, ajustadas por idade, foram 67,2% e 11,3% respectivamente, sem diferença quanto ao sexo e maiores na Região Norte. As soroprevalências aumentaram com a idade, e para HSV-2 o maior aumento ocorreu na adolescência e entre adultos jovens. Indivíduos soropositivos para HSV-1 apresentaram maior risco de serem positivos para HSV-2 (15,7%) quando comparados com os negativos para HSV-1 (4,7%). Na análise multivariada, o histórico de DST aumentou significativamente (OR=3,2) a probabilidade de soropositividade para HSV-2.

CONCLUSÕES: 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.

DESCRIPTORIOS: Infecções por Herpesviridae, epidemiologia. Herpes Simples, epidemiologia. Anticorpos Antivirais, uso diagnóstico. Estudos Soroepidemiológicos.

^I Departamento de Metodologia da Pesquisa. Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Departamento de Pediatria. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Sue Ann Costa Clemens
R. Euclides de Figueiredo, 188 – Jd Botânico
22261-070 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: clemens.r.sac@terra.com.br

Recebido: 4/6/2008
Aprovado: 8/12/2009

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To estimate the seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 antibodies in Brazil and to analyze factors associated.

METHODS: Cross-sectional study including subjects aged 1-40 years from the general population in four different geographical areas in Brazil between 1996 and 1997. All subjects were stratified by age and gender and 1,090 of them were included in the final analysis. Blood samples were tested for HSV-1 and HSV-2 antibodies by type-specific (gG1 and gG2) ELISA. Frequencies and proportions were described and compared among groups using two-sided Fisher's exact test. A logistic regression analysis was performed to assess the influence of the variables age, gender, geographical area, socioeconomic condition, past history of STD, seropositivity for anti-HSV-1 or anti-HSV-2 and interactions of any of these factors on the seroprevalence of HSV-1 and/or HSV-2.

RESULTS: The age-adjusted seroprevalences of HSV-1 and HSV-2 antibodies were 67.2% and 11.3%, respectively, without sex differences and being higher in the North region. Seroprevalences increased with age and, for HSV-2 infection, the higher increase was observed among adolescents and young adults. Subjects who tested positive for HSV-1 were more likely to also test positive for HSV-2 (15.7%) compared to HSV-1 negative subjects (4.7%). In the multivariate analysis past history of STD significantly (OR=3.2) increased the likelihood of HSV-2 infection whereas socioeconomic condition did not affect the results.

CONCLUSIONS: HSV-1 and HSV-2 seroprevalences vary with age and among Brazilian regions. Past history of STD is a major risk factor for HSV-2 infection.

DESCRIPTORS: Herpesviridae Infections, epidemiology. Herpes Simplex, epidemiology. Antibodies, Viral, diagnostic use. Seroepidemiologic Studies.

INTRODUÇÃO

As infecções por vírus herpes simples (HSV) são causadas por dois tipos do vírus, o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2), sendo endêmicas em todo o mundo.^{15,17} Além disso, são uma das infecções mais prevalentes no mundo e no Brasil, 640 mil novos casos de herpes genital são diagnosticados anualmente.¹⁶ Portanto, as infecções por HSV-1 e HSV-2 são relevantes em saúde pública e a análise de prevalência de anticorpos para HSV-1 e HSV-2 permite identificar a dinâmica dessa epidemia.

Tipicamente, o HSV-1 é contraído na infância e adolescência por contato direto por via oral e, se sintomático, caracteriza-se por lesões orolabiais ou faciais. Entretanto, em estudos recentes, o HSV-1 tem despontado como um dos principais agentes causadores da herpes genital em alguns países desenvolvidos.^{14,21}

A doença causada por HSV-2 é quase sempre genital, ocorrendo em adolescentes e adultos sexualmente ativos.^{17,25} A excreção e a transmissão do vírus ocorrem

não somente a partir de pessoas infectadas sintomáticas, mas também daquelas assintomáticas.^{9,11,20} As infecções neonatais por HSV são conseqüências mais sérias da forma genital de infecção materna por HSV-2, embora o HSV-1 possa ocasionalmente ser identificado.⁶

Estudos epidemiológicos mostram uma interação importante entre HSV, HIV-1 e HPV.^{3,18,24} A presença de HSV-2 aumenta o risco de aquisição, excreção e transmissão de HIV-1 e pode acelerar a progressão da doença pelo HIV-1. A infecção por HSV-2 foi também associada a um aumento de 2,2 a 3,4 vezes no risco para carcinoma cervical invasivo em mulheres positivas para DNA de HPV.¹⁸

Portanto, o controle das infecções por herpes genital deveria ser uma prioridade em saúde pública com base nas informações atualizadas sobre a epidemiologia da infecção, na população em geral e em grupos de risco.

O objetivo do presente estudo foi estimar a soroprevalência de anticorpos por vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) em diferentes áreas geográficas no Brasil e analisar fatores associados.

MÉTODOS

O estudo soroprevalência sobre HSV realizado no Brasil integrou investigação multinacional, prospectiva e transversal sobre a prevalência das hepatites (A, B e E), bem como de varicela em seis países na América Latina durante os anos de 1996 e 1997. A investigação multinacional incluiu um total de 12.085 indivíduos, dos quais 3.879 eram do Brasil.^{4,22} Este foi o único país em que a soroprevalência do HSV foi analisada como parte do estudo.

Foram incluídos na amostra indivíduos hígidos de ambos os sexos, qualquer etnia e idades entre um e 40 anos após o consentimento informado por escrito. Os indivíduos HIV-1 positivos ou vacinados contra hepatites A e B e varicela foram excluídos com base no estudo original, que analisou soroprevalência de marcadores contra essas infecções. Para impedir o efeito de agrupamento como um importante viés na análise dos dados, foi permitida a participação de apenas um residente por domicílio.

A população participante do estudo nas regiões Nordeste (Fortaleza, CE, área urbana), Sudeste (Rio de Janeiro, RJ, áreas urbana e rural) e Sul (Porto Alegre, RS, área urbana) foi recrutada de comunidades, universidades, escolas, ambulatórios geral e de pediatria, consultórios e até 5% entre doadores de sangue. Na Região Norte (Manaus, AM, área urbana e comunidades ribeirinhas), os indivíduos foram recrutados em ambulatórios geral e de pediatria.

O tamanho da amostra foi calculado em 1.320 indivíduos, tendo como base a soroprevalência de HSV-2 de 29%¹³ em um estudo no Rio de Janeiro em doadores de sangue e considerando uma retirada potencial de 20% devido à exclusão de indivíduos por violação de protocolo. Os 1.320 indivíduos foram selecionados de modo randomizado a partir dos 3.879 indivíduos do estudo original, após estratificação etária e de sexo. A estratificação etária foi agrupada a cada cinco anos e em grupos de dois anos para adolescentes, para melhor caracterizar a dinâmica da aquisição do HSV-2. A amostra por idade e sexo foi de 90 sujeitos avaliáveis, o que permite detectar com 80% de poder, 10% de diferença em soroprevalência por década de faixa etária (baseada no NHANES III).²⁰ Em cada uma das quatro regiões, um mínimo de 100 indivíduos foi selecionado. Na Região Sudeste, um número maior de indivíduos foi randomizado para determinar as

diferenças epidemiológicas relevantes caso os dados de todos os centros não pudessem ser agrupados para análise. Além disso, realizou-se uma estratificação para análise estatística de acordo com nível socioeconômico e histórico de DST.

Dados demográficos, região geográfica, história e estado de saúde incluindo DST especificada, fatores econômicos e número de pessoas na família foram coletados. O nível socioeconômico foi definido como classe econômica alta (renda familiar superior a 11 salários mínimos), média (entre três e 11 salários mínimos) e baixa (inferior a três salários mínimos).^a

Foi coletada uma amostra de cinco mililitros de sangue de cada participante e o soro foi analisado quanto à presença de anticorpos IgG contra HSV-1 e HSV-2, utilizando um kit Elisa tipo-específico (Gull Laboratories, Salt Lake City, Estados Unidos). Esse ensaio foi selecionado por apresentar alta sensibilidade para HSV-1 (95%), para HSV-2 (98%) e 97% de especificidade quanto ao HSV-2 e HSV-1.¹

A prevalência de anticorpos para HSV-1 e HSV-2 foi descrita por frequência, proporção da amostra do estudo e intervalo com 95% de confiança. Na análise estatística comparativa utilizou-se o teste de Fisher bilateral exato. Os cálculos de proporções de risco e intervalos com 95% de confiança também foram ajustados para idade e sexo usando regressão binomial (valores de *p* derivados de estatísticas de Cochran Mantel Haenszel). A análise estatística utilizou os programas SPSS e EPIInfo 6.04.

Realizou-se análise de regressão logística para avaliação da influência independente de fatores como idade, sexo, região, grupo econômico, histórico de DST, soropositividade para anti-HSV-1 ou anti-HSV-2 e interações de quaisquer desses fatores sobre a soroprevalência de HSV-1 e/ou HSV-2. Um procedimento de seleção progressiva de variáveis foi utilizado adicionando fatores independentes, quando significantes, ao modelo (teste do qui-quadrado- 0,05) até que nenhum dos efeitos remanescentes atingisse o nível de significância estabelecido.

O estudo foi conduzido de acordo com as normas atuais de Boas Práticas Clínicas e aprovado pelos respectivos Comitês de Ética do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Hospital Universitário Antonio Pedro, Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Tropical de Manaus e Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a população total do estudo, perdas e características demográficas da população final

^a Associação Nacional de Empresa de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo. 1998[citado 2010 abr 04]. Disponível em: www.abep.org/novo

Tabela 1. População do estudo original: seroprevalência para hepatites A/B e varicela no Brasil, e do subconjunto de HSV. Brasil, 1996-1997.

	N	Idade (DP) (anos)	Sexo: F/M (razão)	Classe socioeconômica alta/média e baixa (%)
Seroprevalência de Hepatite A/B no Brasil ⁴				
Amostra total	3879			
Ausência dados essenciais	177			
Amostra de soro não-avaliável	49	15.4 (10.0)	1.06	54/46
Amostra analisada	3653			
Soroprevalência de HSV no Brasil				
Amostra total randomizada	1320	15.9 (9.7)	1.05	54/46
Ausência dados essenciais	46			
Amostra de soro não-avaliável	184			
Amostra analisada	1090 ^a	18.6 (9.8)	1.05	56/44
Rio de Janeiro	796	17.9 (9.5)	1.06	59/41
Manaus	106	23.2 (10.9)	0.90	56/44
Fortaleza	103	19.5 (9.4)	1.10	49/51
Porto Alegre	85	17.8 (9.6)	1.10	46/54

^aUm indivíduo foi testado apenas quanto à presença de anticorpos para HSV-2.

analisada para soroprevalência de HSV. Do total de 3.879 indivíduos do estudo original, 1.320 foram randomizados para análise de HSV. Deste total 184 indivíduos foram excluídos devido ao volume insuficiente de soro para testes adicionais de HSV e 46 indivíduos devido aos dados demográficos essenciais ausentes, perfazendo um total de 1.090 indivíduos analisáveis. Esta perda está dentro das previsões do protocolo. Foram analisados 796 indivíduos do Rio de Janeiro, 106 de Manaus, 85 de Porto Alegre e 103 de Fortaleza.

Do total de 1.090 indivíduos incluídos na análise, 560 eram mulheres e 530 homens (1.05:1.0). Essa distribuição de sexo foi mantida aproximadamente em todos

os grupos etários e em três das quatro regiões do estudo, com exceção de Manaus.

O tamanho da amostra especificado pelo protocolo (N = 90) foi obtido em quase todos os grupos de idade/sexo, com exceção de Manaus. A média da idade foi de 18,6 anos (DP = 9,8), três anos acima do estudo soroprevalência original. A principal razão para uma média etária maior em Manaus foi o número de perdas nas faixas mais baixas, devido ao volume de amostras insuficientes para testes HSV após a análise de outros antígenos. A média etária estudo foi similar em todos os centros exceto Manaus, onde a média foi de 23,2 (DP = 10,9). Pertenciam ao grupo econômico baixo

Tabela 2. Resultado da soroprevalência de anticorpos para HSV-1 em indivíduos da amostra estudada, segundo sexo e idade. Brasil, 1996-1997. (N = 1089)

Idade (anos)	Sexo				Total HSV-1 +	
	Masculino HSV-1 +		Feminino HSV-1 +		% (IC 95%)	Total (n/N)
	% (IC 95%)	Total (n/N)	% (IC 95%)	Total (n/N)		
1-5	44,2 (30,5;58,7)	23/52	38,3 (24,5;53,6)	18/47	41,4 (31,6;51,8)	41/99
6-10	55,1 (40,2;69,3)	27/49	58,0 (43,2;71,8)	29/50	56,6 (46,2;66,5)	56/99
11-15	65,6 (56,6;73,9)	82/125	74,6 (66,1;81,9)	94/126	70,1 (64,0;75,7)	176/251
16-20	69,8 (60,6;77,8)	83/119	75,8 (67,4;82,9)	97/128	72,9 (66,9;78,3)	180/247
21-30	76,6 (67,5;84,3)	82/107	81,0 (73,0;87,4)	102/126	79,0 (73,2;84,0)	184/233
31-40	85,9 (76,2;92,7)	67/78	81,7 (71,6;89,4)	67/82	83,8 (77,1;89,1)	134/160
Total	68,7 (64,5;72,6)	364/530	72,8 (68,9;76,4)	407/559	70,8 (68,0;73,5)	771/1.089
Idade-corrigida Total	66,2 (62,0;70,4)		68,2 (64,1;72,3)		67,2 (64,3;70,2)	P=0,19 ^a

N = número total de indivíduos

n = número de indivíduos soropositivos

^a Teste de Cochran Mantel Haenszel-associação entre sexo e idade ajustada para HSV1+

Tabela 3. Resultado da soroprevalência de anticorpos para HSV-2 indivíduos da amostra estudada, segundo sexo e idade. Brasil, 1996-1997. (N = 1090).

Idade (anos)	Sexo				Total HSV-2 +	
	Masculino HSV-2 +		Feminino HSV-2 +		% (IC 95%)	Total (n/N)
	% (IC 95%)	Total (n/N)	% (IC 95%)	Total (n/N)		
1-5	3,9 (0,5;13,2)	2/52	0 (0;7,5)	0/47	2,0 (0,2;7,1)	2/99
6-10	2,0 (0,1;10,8)	1/49	0 (0;7,1)	0/50	1,0 (0;5,5)	1/99
11-12	5,8 (1,2;15,9)	3/52	0 (0;7,0)	0/51	2,9 (0,6;8,3)	3/103
13-14	0 (0;7,2)	0/49	2,0 (0,1;10,6)	1/50	1,0 (0;5,5)	1/99
15-16	3,8 (0,5;13,0)	2/53	9,1 (3,0;20,0)	5/55	6,5 (2,6;12,9)	7/108
17-18	4,7 (0,6;15,8)	2/43	10,6 (3,5;23,1)	5/47	7,8 (3,2;15,4)	7/90
19-20	10,6 (3,6;23,1)	5/47	21,2 (11,1;34,7)	11/52	16,2 (9,5;24,9)	16/99
21-22	27,3 (10,7;50,2)	6/22	25,8 (11,9;44,6)	8/31	26,4 (15,3;40,3)	14/53
23-24	31,0 (15,3;50,8)	9/29	18,2 (7,0;35,5)	6/33	24,2 (14,2;36,7)	15/62
25-29	26,7 (14,6;42,0)	12/45	21,6 (11,3;35,3)	11/51	24,0 (15,8;33,7)	23/96
30-34	30,2 (17,2;46,1)	13/43	33,3 (20,8;47,9)	17/51	31,9 (22,7;42,3)	30/94
35-40	17,4 (7,8;31,4)	8/46	21,4 (10,3;36,8)	9/42	19,3 (11,7;29,1)	17/88
Total	11,9 (9,3;15,0)	63/530	13,0 (10,4;16,1)	73/560	12,5 (10,6;14,6)	136/1.090
Idade-corrigida Total	11,2 (8,7;13,8)		11,3 (8,9;13,6)		11,3 (9,5;13,0)	p=0,82 ^a

N = número total de indivíduos

n = número de indivíduos soropositivos

^a Teste de Cochran Mantel Haenszel-associação entre sexo e idade ajustada para HSV2+

476 indivíduos e 590 à classe econômica média. Devido ao baixo número de 23 participantes da classe alta, os indivíduos dessa classe foram agrupados à classe média para fins de análise. A maioria dos participantes era de brancos-caucasianos (51,5%), pardos (37,9%), 10,2% era de negros e 0,4%, asiáticos.

No total, 51 indivíduos relataram histórico de DST, a maioria gonorréia (N = 35). Oito indivíduos relatavam história prévia de diagnóstico clínico de herpes genital.

A Tabela 2 detalha a soroprevalência de anticorpos para HSV-1, que foi de 67,2% (IC 95%: 64,3;70,2), após correção para idade e sexo. Não houve diferença na soroprevalência geral entre homens 66,2% (IC 95%: 62,0;70,4) e mulheres 68,2% (IC 95%: 64,1;72,3; p = 0,19), bem como em nenhum dos outros grupos etários. Aproximadamente um quarto dos indivíduos do estudo tornou-se soropositivo para HSV-1 aos quatro anos de idade, metade aos sete anos, três quartos aos 24 anos.

A soroprevalência geral para HSV-2 corrigida foi de 11,3% (IC 95%: 9,5;13,0), 11,2% (IC 95%: 8,7;13,8) em homens e 11,3% (IC 95%: 8,9;13,6) em mulheres (p = 0,82) (Tabela 3). Embora a soroprevalência de anticorpos para HSV-2 parecesse ser mais elevada em faixas etárias menores, a amostra nessas faixas etárias era pequena e as diferenças não foram significativas, sendo provavelmente um achado ao acaso. Houve aumento significativo da soroprevalência de HSV-2 na adolescência e um platô foi atingido entre 20 e

30 anos de idade, quando aproximadamente 25% da amostra do estudo era HSV-2 positiva. Com 20 anos de idade, o dobro de mulheres era HSV-2 positiva em comparação com homens (21,2% contra 10,6%). O declínio na soroprevalência de HSV-2 observado nas faixas etárias maiores não representou diferença estatística, sendo provavelmente um efeito de coorte em estudo transversal.

Um total de 11,1% (IC 95%: 9,3;13,1) dos indivíduos era duplo-soropositivos, sem diferença entre sexo (p = 0,78). Ainda, 15,7% dos indivíduos HSV-1 soropositivos também apresentavam anticorpos para o HSV-2. Em contraste, apenas 4,7% dos 318 indivíduos HSV-1 soronegativos eram HSV-2 soropositivos.

Dos 51 indivíduos com histórico de DST, 43 (84,3%, IC 95%: 71,4;93,0) foram anti-HSV-1 e 21 anti-HSV-2 soropositivos (41,2%, IC 95%: 27,6;55,8). Essas soroprevalências são significativamente mais elevadas que as de 70,1% (IC 95%: 67,2;72,9) para anti-HSV-1 (p = 0,03) e de 11,1% (IC 95%: 9,2;13,1) para anti-HSV-2 (p < 0,001) nos 1.037 indivíduos sem histórico de DST. Dos oito indivíduos que apresentavam histórico clínico prévio de herpes genital, três eram anti-HSV-1 e anti-HSV-2 positivos, quatro foram apenas anti-HSV-1-positivos e um outro foi soronegativo para HSV-1 e HSV-2.

A soroprevalência de HSV-1 nas quatro regiões geográficas foi, após correção por sexo e idade, de 73,3% (IC 95%: 62,6;84,9) em Manaus, 68,6% (IC 95%: 65,3;71,8) no Rio de Janeiro, 62,1% (IC 95%: 50,8;73,5) em Porto

Alegre e 47,0% (IC 95%: 38,9;55,0) em Fortaleza (p = 0,0001). Em relação ao HSV-2, a soroprevalência foi de 16,8% (IC 95%: 10,9;25,3) em Manaus, 14,6% no Rio de Janeiro (IC 95%: 12,6;17,2), 5,9% em Porto Alegre (IC 95%: 1,4;12,7) e 3,3% (IC 95%: 0,7;9,4) em Fortaleza (p = 0,004).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos econômicos em relação à soroprevalência anti-HSV-1 (p=0,26) ou anti-HSV-2 (p = 0,27). Na classe econômica baixa, 72,6% (IC 95%: 68,4;76,6) da população é HSV-1 e 11,2% (IC 95%: 8,5;14,3) foi HSV-2 positiva, na média/alta as taxas foram de 69,3% (IC 95%: 65,5;73) e 13,5% (IC 95%: 10,9;16,4), respectivamente. Entretanto, há uma tendência de os indivíduos da classe econômica baixa adquirirem anticorpos contra HSV-1 em idade mais jovem. Aos cinco anos de idade, na classe baixa, 50% das crianças já eram HSV-1 positivo, enquanto nas classes média/alta o mesmo ocorreu aos 11 anos. Em relação ao HSV-2, não houve efeito das classes socioeconômicas em sua prevalência (dados não apresentados).

A regressão logística mostrou que a soroprevalência de HSV-1 esteve relacionada significativamente à idade e à região geográfica, mas não ao sexo, nível econômico, histórico de DST ou à presença de anticorpos para HSV-2. Os indivíduos com histórico de DST apresentaram prevalência mais elevada de HSV-2

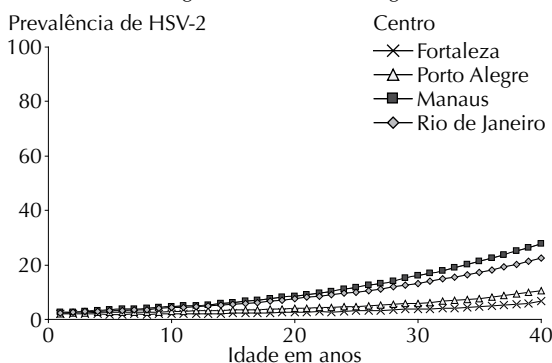
em comparação aos indivíduos sem histórico de DST (OR=3,2). O risco para adquirir uma infecção HSV-1 foi maior no Rio de Janeiro, seguido por Fortaleza e Manaus e menor em Porto Alegre.

Em relação ao HSV-2, a regressão logística indicou que idade, região geográfica, histórico de DST e soropositividade para HSV-1 foram fatores significativos e independentes quanto à obtenção de anticorpos para o HSV-2 (Figura).

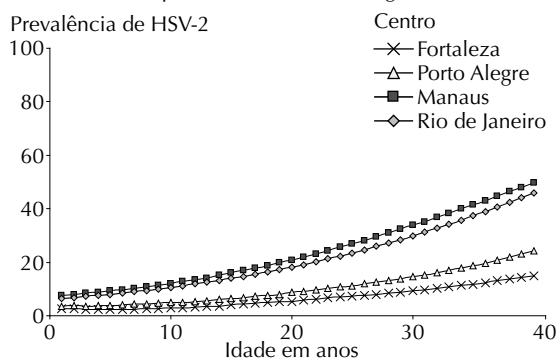
DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência dos anticorpos para HSV-1 foi de 67,2%, sem diferença quanto ao sexo mas aumentando com a idade. A soroprevalência de HSV-1 não é homogênea no Brasil, variando de 47,0% em Fortaleza a 73,3% em Manaus. No caso de HSV-1 há três outros estudos soropidemiológicos publicados no Brasil usando um teste tipo-específico. Em estudo de 1998, Lupi¹² relatou uma soroprevalência geral para HSV-1 de 87% na cidade do Rio de Janeiro, sendo mais elevada que aquela no mesmo estado em nosso estudo (68,6%). Os únicos dados brasileiros específicos por faixa etária e tipo provêm de um estudo de Cowan,⁵ que comparou a soroprevalência de anticorpos para HSV com as da Índia, do Marrocos, do Sri Lanka e da Estônia. As idades em que 25% e 50% dos indivíduos

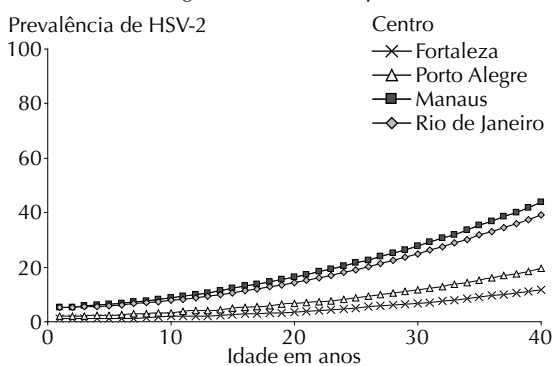
DST – Histórico negativo e anti-HSV-1 negativo



DST – Histórico positivo e anti-HSV-1 negativo



DST – Histórico negativo e anti-HSV-1 positivo



DST – Histórico positivo e anti-HSV-1 positivo

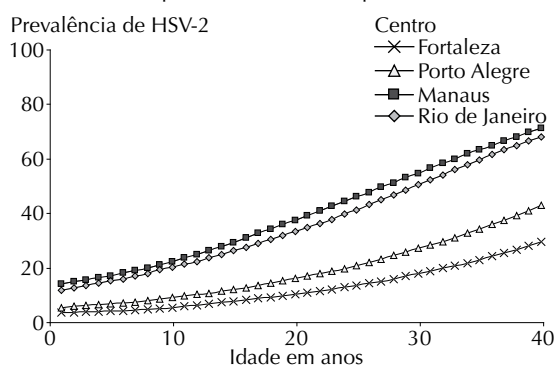


Figura. Soroprevalência de HSV-2 em relação a histórico de DST e sorologia para HSV-1. Brasil, 1996-1997.

brasileiros foram anti-HSV-1-positivos foram semelhantes às obtidas na presente investigação, mas a prevalência em 75% dos indivíduos foi alcançada apenas aos 24 anos de idade em nosso estudo, ao passo que no estudo de Cowan esse número foi alcançado aos 15 anos. O risco de infecção por HSV-1 por faixa etária no Brasil foi semelhante ao da Estônia e do Sri Lanka, mas significativamente menor em comparação com a Índia e o Marrocos.

Houve uma queda na prevalência de anticorpos HSV-1 em adolescentes em vários países desenvolvidos.^{20,25} Outra observação recente foi o aumento relativo da frequência de herpes genital primário causado pelo HSV-1.⁸

A taxa global de infecção pelo HSV-2 no presente estudo foi de 11,3%. A idade foi o fator de correlação mais significativo na análise de regressão logística quanto à aquisição de anticorpos para HSV-2. Nos grupos etários em que há início de atividade sexual, as taxas de prevalência para HSV-2 chegam a 30% em adultos.

Não encontramos diferença na prevalência de anticorpos para HSV-2 entre homens e mulheres (11,2% contra 11,3%), o que é incomum, pois as mulheres tipicamente apresentam taxas de soroprevalência mais elevadas.^{11,25} Entretanto, as adolescentes do sexo feminino apresentaram tendência a adquirir infecções por HSV-2 em idade mais baixa e, em comparação com homens, mais do que o dobro delas tornou-se positivo para HSV-2 (10,7% contra 4,6% aos 18 anos). Essa diferença pode ser atribuída à seleção do parceiro, pois meninas adolescentes provavelmente têm parceiros masculinos mais velhos, com maior probabilidade de estarem infectados pelo HSV-2. A alta taxa de aquisição das infecções por HSV-2 em mulheres na idade fértil aumenta também o risco de herpes neonatal.

Comparações diretas da epidemiologia do HSV em nosso estudo com outros devem ser feitas com cautela devido a diferenças nas populações estudadas, na composição etária, bem como à metodologia laboratorial empregada. Como, antígenicamente, o HSV-1 e o HSV-2 são relacionados, o teste diagnóstico usado tem importância crítica para a validade da soroprevalência de anticorpos para HSV. A maioria dos estudos anteriores no Brasil e na América Latina foram centralizados em uma localização geográfica, tendo sido recrutados voluntários em populações muito específicas e não-representativas, como doadores de sangue, mulheres grávidas^{2,23} ou grupos de alto risco.^{5,13,19,24} Tal abordagem acarreta a possibilidade da introdução de um viés quanto à seleção e, conseqüentemente, apenas gera dados representativos das populações estudadas.

A soroprevalência de HSV-2 em adolescentes e adultos jovens brasileiros em nosso estudo é maior do que no último estudo NHANES conduzido nos Estados Unidos de 1999 a 2004.²⁵ A prevalência do HSV-2 em faixas

etárias específicas tanto no estudo NHANES de 1999 a 2004 quanto no NHANES III,²⁰ de 1988 a 1994, foi de 1,6% (5,8%) entre 14-19, 10,6% (17,2%) entre 20-29 e 22,1% (27,8%) entre 30-39 anos de idade, respectivamente. Em nosso estudo, a soroprevalência anti-HSV-2 foi de 7,6% entre 13-20 anos de idade, 24,6% entre 20-29 e 25,8% entre 30-40 anos de idade, assemelhando-se aos resultados do NHANES III.²⁰

No Brasil, a soroprevalência do HSV-2 foi avaliada com um teste tipo-específico somente em algumas pesquisas em populações restritas, principalmente nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. Em vários estudos com adolescentes, mulheres grávidas ou não-grávidas e doadores de sangue, a soroprevalência anti-HSV-2 está entre 22,6% e 42%.^{5,12,13,19,23} Em um estudo, no grupo controle em pesquisa sobre câncer cervical em São Paulo (N = 181) e nas Filipinas (N = 371) a prevalência do HSV-2 foi de 42% em mulheres brasileiras e somente 9,2% nas Filipinas.¹⁹ Em comparação, a soroprevalência do HSV-2, em nosso estudo, foi de 23,8% em mulheres de idade semelhante. Em Campinas,² um estudo em três populações diferentes (estudantes, parturientes, indivíduos com uma DST), a soroprevalência anti-HSV-2 mais alta foi no grupo de pacientes com DST, 53,1%, e uma taxa mais elevada em homens do que em mulheres (63,5% contra 40,9%, $p < 0,05$). Em nosso estudo, um total de 41,2% dos indivíduos com uma DST anterior foi positivo para HSV-2 em comparação com 11,1% daqueles sem esse histórico, confirmando que o histórico de DST aumenta o risco da aquisição de HSV-2 em três a quatro vezes.⁹

Ainda, observa-se que a infecção pelo HSV-2 é, na maioria das vezes, assintomática. No estudo de Campinas, apenas 4,3% das parturientes e 21,6% dos pacientes com DST soropositivos para HSV-2 tinham histórico clínico de herpes genital.² Em nossa pesquisa, a sensibilidade de histórico clínico de herpes genital para identificar indivíduos HSV-2 soropositivos é de 2,2% na população geral e 14,3% em indivíduos com histórico de DST. Portanto, estudos epidemiológicos para HSV que baseiam suas conclusões num histórico de herpes genital subestimam amplamente o problema.

Existem estudos conflitantes sobre o risco de indivíduos HSV-1 positivos adquirirem HSV-2.⁸ Alguns estudos relatam que indivíduos soropositivos para HSV-1 apresentam risco menor de adquirir infecções genitais por HSV-2.^{1,15} Contudo, recente estudo prospectivo¹¹ mostrou que indivíduos HSV-1 soropositivos tinham quase a mesma probabilidade de adquirir o HSV-2 se comparados àqueles soronegativos para HSV-1 (OR = 0,98). Em nosso estudo, anticorpos séricos HSV-1 não estão associados a uma taxa menor de infecção por HSV-2, apresentando relação inversa: 15,7% dos indivíduos positivos para HSV-1 estavam também infectados com HSV-2, enquanto apenas 4,7% da

população negativa para HSV-1 foi soropositiva para HSV-2. As infecções por HSV-1 geralmente ocorrem nos primeiros anos de vida, portanto, consideramos que infecção prévia por HSV-1 não protege contra uma posterior infecção por HSV-2, embora isso deva ser confirmado em estudo longitudinal.

Há algumas limitações e potencial viés em nosso estudo. Uma delas foi o limite superior de 40 anos de idade dos recrutados para a pesquisa. Alguns estudos^{20,25} relatam um pequeno aumento na prevalência de anticorpos para HSV-1 e HSV-2 após esse limite etário. Com poucos indivíduos recrutados na classe alta, nossa investigação não foi idealmente balanceada entre as classes econômicas baixa, média e alta. Ainda, a análise de regressão logística multivariada descartou a condição econômica como fator de risco independente para aquisição dos HSV. Outro potencial viés de seleção foi o padrão de recrutamento nos centros de Manaus, onde a maioria dos indivíduos foram recrutados em ambulatórios, diferentemente dos outros centros, nos quais o recrutamento foi mais bem distribuído entre ambulatórios e consultórios geral e de pediatria, escolas, universidades ou creches, entre outros. Para melhor poder discriminar a idade em que a soroprevalência de HSV-2 aumenta, algumas faixas etárias foram super representadas na amostra. Para ajustarmos esse desequilíbrio nas faixas etárias, houve uma correção estatística nos resultados de soroprevalências por idade.

REFERÊNCIAS

- Ashley RL, Wald A. Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):1-8.
- Carvalho M, Carvalho S, Pannuti CS, Sumita LM, Souza VA. Prevalence of herpes simplex type 2 antibodies and a clinical history of herpes in three different populations in Campinas City, Brazil. *Int J Infect Dis.* 1999;3(2):94-8 DOI:10.1016/S1201-9712(99)90016-4
- Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):447-53.
- Clemens SA, Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti AM, Silveira TR, Castilho MC, et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(1):1-10. DOI:10.1590/S0037-8682200000100001
- Cowan FM, French RS, Mayaud P, Gopal R, Robinson NJ, Oliveira SA, et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect.* 2003;79(4):286-90. DOI:10.1136/sti.79.4.286
- Gardella C, Handsfield HH, Whitley R. Neonatal herpes – the forgotten perinatal infection. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):22-4. DOI:10.1097/OLQ.0b013e31815c11ee
- Garnett GP, Dubin G, Slaoui M, Darcis T. The potential epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):24-9. DOI:10.1136/sti.2002.003848
- Looker KJ, Garnett GP. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect.* 2005;81(2):103-7. DOI:10.1136/sti.2004.012039
- Halioua B, Malkin JE. Epidemiology of genital herpes – recent advances. *Eur J Dermatol.* 1999;9(3):177-84.
- Jones CA, Cunningham AL. Development of prophylactic vaccines for genital and neonatal herpes. *Expert Rev Vaccines.* 2003;2(4):541-9. DOI:10.1586/14760584.2.4.541
- Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med.* 1999;341(19):1432-8. DOI:10.1056/NEJM199911043411904
- Lupi O, Semenovich I, Pereira Jr AC. Epidemiologia dos Herpesvírus. In: Lupi O, Silva AG, Pereira Jr AC. Herpes – Clínica, diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p.15-31.
- Lupi O, Silva AG, Pereira Jr AC. Herpes simplex virus type 2 in Brazil: Seroepidemiological survey. *Int J Dermatol.* 1996; 35(11):794-6. DOI:10.1111/j.1365-4362.1996.tb02976.x

14. Mertz GJ, Rosenthal SL, Stanberry LR. Is herpes simplex virus type 1 (HSV-1) now more common than HSV-2 in first episodes of genital herpes? *Sex Transm Dis*. 2003;30(10):801-2. DOI:10.1097/01.OLQ.0000093080.55201.D1
15. Nahmias AJ, Lee FK, Beckmann-Nahmias F. Sero-epidemiological and sociological patterns of herpes simplex infections in the world. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;69:19-36.
16. Passos MRL. Nosso compromisso e sua participação, 2 [editorial]. *J Bras Doencas Sex Transm*. 2002;14(3):3.
17. Schomogyi M, Wald A, Corey L. Herpes simplex virus-2 infections: an emerging disease? *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12(1):47-61. DOI:10.1016/S0891-5520(05)70408-6
18. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(21):1604-13.
19. Smith JS, Herrero R, Muñoz N, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Bosch FX, et al. Prevalence and risk factors for herpes simplex virus type 2 infection among middle-age women in Brazil and the Philippines. *Sex Transm Dis*. 2001;28(4):187-94. DOI:10.1097/00007435-200104000-00001
20. Smith JS, Robinson JN. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus type 1 and 2: a global review. *J Infect Dis*. 2002;186 (Suppl 1):S3-28. DOI:10.1086/343739
21. Stanberry L, Cunningham A, Mertz G, Mindel A, Peters B, Reitano M, et al. New developments in the epidemiology, natural history and management of genital herpes. *Antiviral Res*. 1999;42(1):1-14. DOI:10.1016/S0166-3542(99)00004-2
22. Tapia-Conyer R, Santos J, Cavalcanti AM, Urdaneta E, Rivera L, Manterola A, et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiology. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(5): 825-9.
23. Weinberg A, Canto CL, Pannuti CS, Kwang WN, Garcia SA, Zugaib M. Herpes simplex virus type 2 infection in pregnancy: asymptomatic viral excretion at delivery and seroepidemiologic survey of two socioeconomically distinct populations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1993;35(3):285-90. DOI:10.1590/S0036-46651993000300011
24. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004;11(Suppl 1):24A-35A.
25. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in Herpes Simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-73. DOI:10.1001/jama.296.8.964

Artigo baseado na tese de doutorado de Sue Ann Costa Clemens, apresentada ao Curso de Pós-Graduação pelo Programa de Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, da Universidade Federal de São Paulo, em 2006. Pesquisa financiada pela GlaxoSmithKline Biologicals (Processo nº SB-999910/067). Os autores informam que não há conflito de interesses.