

Infecção por vírus herpes simples na gestação: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e profiláticos

Herpes simplex virus infection in pregnancy: epidemiological, diagnostic, and prophylactic aspects

Rafael Mendes Moroni¹
Edson Gomes Tristão²
Almir Antonio Urbanetz³

Palavras-chave

Herpes genital
Transmissão vertical de doença
infecciosa
Antibioticoprofilaxia
Aciclovir

Keywords

Herpes genitalis
Infectious disease transmission,
vertical
Antibiotic prophylaxis
Acyclovir

Resumo

A infecção por vírus herpes simples (HSV) é uma das mais frequentes doenças sexualmente transmissíveis (DST) e, quando presente no período gestacional, pode determinar uma de suas complicações de maior morbidade, o herpes neonatal. Características epidemiológicas de tal doença foram estudadas pela literatura em diversas instâncias, mas não foram produzidos dados definitivos a respeito do real impacto que tal doença determina. Estratégias diagnósticas e profiláticas também foram sugeridas e testadas, porém diretrizes universalmente aceitas, capazes de reduzir a morbimortalidade de tal complicação, ainda não se encontram em uso. Há muitas controvérsias acerca da abordagem ideal de um caso de infecção herpética que se manifesta na gravidez, seja ela uma primoinfecção ou um caso de recorrência. Sabe-se que a entidade é potencialmente prevenível, porém ainda não existe evidência definitiva de que o custo de tal prevenção seja proporcional ao impacto da infecção.

Abstract

Herpes simplex virus infection is one of the most common sexually transmitted diseases (STD) and when it affects pregnancy, one of its most morbid complications, neonatal herpes, can ensue. Epidemiological information on this disease has already been studied by literature, but definitive data regarding the real burden of disease have not been produced. Diagnostic and prophylactic strategies have already been suggested and tested, but universally accepted guidelines, capable of diminishing the consequences of disease, are still not in use. There is much controversy on the optimal management of herpes in pregnancy, whether a primo-infection or a reactivation. It is known that the disease is potentially preventable, but there is still no absolute evidence that the cost of such prevention is proportional to the impact of such disease.

¹ Ginecologista Obstetra pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor Titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Rafael Mendes Moroni – Rua Frei Orlando, 1.300 – apto. 201 – Jardim Social – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: rafaelmoroni@yahoo.com.br

Introdução

Não há dados que demonstrem com exatidão a prevalência da infecção pelo vírus herpes simples (HSV) no Brasil, mas dados da literatura internacional sugerem que está crescendo continuamente e que se trata de uma das mais frequentes doenças de transmissão sexual^{1,2} (B). Dentre as inúmeras consequências dessa infecção, o herpes neonatal, causado pelos sorotipos HSV-1 ou HSV-2, é uma forma de baixa prevalência, porém de elevada morbimortalidade. Por isso, deve ser estudada, com o objetivo de se reduzir o impacto da doença³ (D). Apesar disso, não há diretrizes nacionais claras e bem fundamentadas que orientem o manejo de tal infecção na gestação, seja ela prevalente ou incidente. Tal fato é preocupante, pois se sabe que a transmissão vertical do HSV ocorre primariamente no periparto, tornando essa infecção uma entidade potencialmente passível de prevenção^{4,5} (B).

Este trabalho tem por objetivos: revisar os aspectos atuais da relação entre a infecção pelo HSV e o período gestacional; suas consequências para a mãe e para o feto ou recém-nato; as potenciais medidas para reduzir o impacto da infecção sobre a morbimortalidade neonatal; e a relação da infecção por HSV e a transmissão vertical de HIV.

Metodologia

Realizou-se busca na literatura disponível por meio do indexador PubMed, utilizando-se os termos *genital herpes and pregnancy*, com 932 resultados; *neonatal herpes and pregnancy*, com 1.146 resultados; e *genital herpes and HIV and vertical transmission*, com 33 resultados. Foram selecionados artigos publicados em língua inglesa, de 1997 a 2009, que abordassem aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa básica com relevância clínica da infecção por herpes nos períodos gestacional e neonatal. Foram excluídas publicações que abordassem exclusivamente aspectos biomoleculares ou experimentais da infecção, sem correlação clínica. Foram selecionados os artigos de maior relevância, de acordo com referências cruzadas e número de citações em outros artigos relacionados, e os que abordassem aspectos não-considerados em outros trabalhos semelhantes. Chegou-se a 25 artigos selecionados. As listas de referências desses artigos foram revisadas manualmente, e os trabalhos considerados importantes para a discussão e não previamente contemplados foram inclusos. A pesquisa foi realizada no período de fevereiro a julho de 2010.

Discussão

Aspectos gerais acerca do herpes genital

Herpes genital é uma doença de transmissão sexual, que tem o HSV como agente etiológico. Há dois sorotipos, HSV-1 e HSV-2, relacionados à doença. Classicamente, o HSV-2 é o sorotipo implicado nas lesões genitais, porém o HSV-1 vem ganhando importância cada vez maior como agente etiológico. A transmissão ocorre por meio do contato sexual genital-genital ou genital-oral com parceiro infectado e que esteja disseminando vírus ativamente. O quadro clínico da doença segue-se a um período de incubação de, em média, quatro dias. Podem ocorrer sintomas constitucionais, tais como: febre, astenia e mialgia. Após o período de incubação, a manifestação clássica da doença é a ocorrência de lesões genitais, que se iniciam como pápulas e progridem para vesículas, pústulas e finalmente úlceras, acometendo, comumente, a genitália externa, o canal vaginal e o colo uterino. Linfadenopatia e uretrite são outras manifestações frequentes dos quadros sintomáticos. Há dor local associada às lesões, que podem ser precedidas por desconforto e parestesia. O primeiro contato com o vírus, chamado de primoinfecção, pode se manifestar com sintomas típicos, porém os quadros assintomáticos são muito frequentes. Após a primoinfecção, o vírus permanece quiescente no sistema nervoso e pode determinar episódios chamados de reativação, os quais também podem ser assintomáticos ou apresentar quadro típico, porém menos intenso e duradouro que o da primoinfecção⁶ (D).

A transmissão entre indivíduos ocorre, principalmente, devido à elevada frequência de episódios assintomáticos de reativação, em que há disseminação viral sem manifestações clínicas de alerta⁶ (D).

As recorrências são muito frequentes, sendo que, no primeiro ano após a primoinfecção, 90% dos indivíduos desenvolvem pelo menos um episódio de reativação⁶ (D).

Epidemiologia da infecção por HSV na gestação

O método de abordagem para o manejo de qualquer doença depende das características epidemiológicas da entidade, para que sejam elaboradas estratégias de aconselhamento, prevenção e tratamento. Por isso, quando os aspectos relacionados à infecção por herpes, no período gestacional, e seu impacto na fase neonatal são estudados, é importante o conhecimento da epidemiologia da infecção – a prevalência da doença nas mulheres durante a gravidez, a incidência de novos casos que surgirão durante a gestação, o sorotipo envolvido e, principalmente, a incidência do acometimento do recém-nato, que vai, em última instância, determinar a custo-efetividade dos

diversos mecanismos profiláticos disponíveis. Tais dados, apesar de importantes, não estão disponíveis para uma população de gestantes e recém-natos brasileira. Dispõe-se, porém, de dados da literatura internacional, os quais podem fornecer uma estimativa de quão grave é o problema.

Há, até o momento, um único estudo prospectivo que estima a incidência de herpes neonatal nos Estados Unidos – uma coorte com duração de 17 anos proveniente da Universidade de Washington em Seattle⁵ (B) –, que chegou ao valor de 1/3200 nascimentos. Nesse estudo, que correlacionou os casos de herpes neonatal com culturas virais dentro de 48 horas do parto e com soroprevalência para HSV-1 e HSV-2, definiu-se um episódio primário de herpes genital como um caso que possuía cultura positiva para HSV-1 ou 2 com sorologias negativas para ambos os sorotipos; um primeiro episódio não-primário como um caso em que havia cultura positiva para um sorotipo e soropositividade para o outro sorotipo; e reativação quando a cultura e o estudo sorológico da paciente eram positivos para um mesmo sorotipo. Outras análises retrospectivas chegaram a resultados diferentes, que vão desde 1/1700 nascimentos⁷ (C) até 1.2/10.000⁸ (C).

Independentemente da referência considerada, pode-se concluir que um episódio de herpes neonatal é um evento raro. Por outro lado, estudos de soroprevalência da infecção por HSV em gestantes demonstraram que a mesma é comum. Observou-se uma prevalência de 22% de soropositividade para HSV-2, 63% para HSV-1, 13% para HSV-1 e HSV-2 e 28% de soronegatividade para HSV-1 e HSV-2⁹ (C). Inúmeros são os fatores apontados como determinantes de risco para soropositividade, dentre os quais destacam-se: raça/etnia, com mulheres brancas não-hispânicas apresentando maior probabilidade de serem soronegativas em relação a outros grupos (40 *versus* 11%), e número de parceiros sexuais durante a vida⁹ (C).

Deve-se compreender, porém, que esse grande número de gestantes soropositivas para quaisquer dos tipos de HSV não constitui o grupo sob maior risco⁵ (B). Na verdade, o risco de transmissão vertical da infecção por HSV é realmente importante em gestantes soronegativas para HSV-1 e HSV-2⁵ (B). Isso porque a transmissão ocorre de forma muito mais frequente quando a primoinfecção materna, o episódio primário, ocorre no terceiro trimestre, particularmente nas últimas seis semanas de gestação^{4,5} (B). Esta situação é em que a disseminação viral pelo trato genital persiste até o momento do parto, e em que não há tempo para o desenvolvimento de títulos protetores de anticorpos maternos. Nesses casos, a incidência de herpes neonatal pode chegar de 30 a 50%⁵ (B). Essa elevada incidência é preocupante, ao se considerar que cerca de 2% das gestantes nos Estados Unidos adquirem uma primoinfecção por HSV durante

a gestação, e grande parte desses casos é assintomática ou não-reconhecida^{4,5} (B). Episódios recorrentes de herpes genital, ou seja, os que afetam as gestantes previamente soropositivas para um dos tipos de HSV, estão relacionados a um risco menor, ainda que persistente, de herpes neonatal⁵ (B). Postula-se que os casos relacionados à reativação viral possam estar associados a formas mais localizadas de acometimento neonatal, enquanto que os casos relacionados às primoinfecções maternas se manifestam mais frequentemente como infecções neonatais disseminadas³ (D). Ainda assim, mesmo estando relacionados a um menor risco de transmissão vertical, deve-se ter em mente a importância dos casos de reativação viral, principalmente ao considerar que as recorrências subclínicas, nas quais há disseminação viral pelo trato genital sem lesões clinicamente aparentes, são muito frequentes, chegando a 84% das pacientes soropositivas para HSV-1, em um período de observação 60 dias¹⁰ (B).

Ao se correlacionar o sorotipo de HSV envolvido na infecção materna com o desfecho neonatal, observou-se que infecções envolvendo HSV-1 estão sob maior risco de transmissão vertical em relação àquelas por HSV-2 e que a soropositividade para HSV-1 não foi protetora para a transmissão vertical de HSV-2¹¹ (C). Esse é outro achado preocupante, visto que a prevalência da infecção genital por HSV-1, especialmente entre estudantes e mulheres jovens, está crescendo continuamente¹² (B).

Herpes neonatal – classificação e características básicas

A transmissão vertical da infecção por HSV pode ocorrer intraútero, periparto ou pós-parto. Na maioria dos casos, cerca de 85%, a transmissão ocorre no periparto, enquanto que 10% dos casos se relacionam ao período pós-parto e somente 5% atribuem-se à transmissão intraútero^{3,13} (D, A).

A infecção neonatal pode assumir três quadros clínicos diferentes, de gravidade ascendente: infecção de pele, olho e boca, correspondendo a cerca de 45% dos casos; infecção do sistema nervoso central (SNC), com ou sem acometimento de pele, olho e boca, correspondendo a cerca de 30% dos casos; e infecção disseminada, envolvendo múltiplos órgãos, correspondendo a aproximadamente 25% dos casos³ (D).

Muito menos frequentes são as manifestações associadas à infecção fetal intraútero, tais como: micro-oftalmia, displasia de retina, coriorretinite, microcefalia, hidranencefalia e displasia cútis³ (D).

Os fatores de risco identificados para a transmissão vertical de infecção por HSV foram: uso de monitoramento fetal invasivo, episódio de primoinfecção materna, isolamento do HSV de sítio cervical, infecção por HSV-1 (*versus* HSV-2) e idade materna jovem (<21 anos)⁵ (B).

Apesar da abordagem diagnóstica precoce no período neonatal e pronto início de esquema terapêutico, a morbimortalidade dessa afecção permanece elevada, indicando a necessidade de serem adotadas medidas profiláticas com o objetivo de se reduzir o impacto da doença³ (D).

Impacto da infecção por HSV na transmissão vertical de HIV

Diferentemente da infecção por HSV, aspectos relacionados à infecção por HIV no período gestacional são amplamente conhecidos e medidas profiláticas para minimizar a transmissão vertical são universalmente aceitas e utilizadas, inclusive no Brasil. Mas qual o efeito da coinfeção por HSV e HIV na gestante, ou qual é o impacto que a infecção por HSV pode ter sobre a transmissão vertical do HIV? Sabe-se que a infecção por HSV facilita a transmissão sexual de HIV entre parceiros discordantes¹⁴ (A). Porém, as evidências que comprovam que o mesmo acontece em relação à transmissão vertical do HIV são limitadas. Não há estudos prospectivos desenhados com a finalidade de validar a hipótese dessa associação. Uma análise retrospectiva envolvendo 402 gestantes infectadas por HIV, cujo *status* em relação à infecção por HSV na gestação era conhecido, sugeriu que há um significativo aumento do risco (OR=3,4)¹⁵ (B). Outra avaliação retrospectiva semelhante chegou a resultados comparáveis, sugerindo que até 28% dos casos de transmissão vertical de HIV eram atribuíveis à coinfeção por HSV-2 na população estudada¹⁶ (B). Esses achados, se comprovados, implicam que uma abordagem profilática em relação à infecção por HSV na gestação pode ter uma repercussão especialmente positiva no grupo de gestantes infectadas por HIV.

O uso de valaciclovir, em doses supressivas diárias (500 mg duas vezes ao dia), em mulheres coinfectadas por HIV e HSV-1 associou-se a uma importante queda na carga de RNA viral de HIV-1 no trato genital dessas pacientes¹⁷ (A). Tal achado, porém, não se correlacionou com uma redução no número de novos casos de transmissão sexual de HIV entre mulheres não-gestantes, soropositivas para HSV e soronegativas para HIV, as quais receberam tratamento supressivo com aciclovir (400 mg 2 vezes ao dia) *versus* placebo¹⁸ (A). Avaliação semelhante envolvendo população de gestantes e estudando transmissão vertical de HIV não foi encontrada na literatura.

Abordagem da infecção por HSV na gestação

A infecção por HSV tem elevada prevalência na população de mulheres em geral, incluindo as gestantes. Deve-se lembrar, porém, que as mulheres que nunca tiveram contato com o vírus e que adquirem a infecção durante a gestação, especialmente

no terceiro trimestre, possuem o maior risco de transmitirem a infecção a seus fetos⁵ (B).

Portanto, o grupo de maior risco é o de gestantes soronegativas para HSV³ (B). Ainda assim, as soropositivas que apresentarem recorrência da infecção, especialmente no terceiro trimestre, seja ela sintomática ou assintomática, também estão sob risco mais elevado de transmissão vertical⁵ (B). Sendo assim, aventou-se a possibilidade do uso de testes sorológicos para HSV-1 e HSV-2 como método de *screening* no pré-natal, para que se possa detectar as soronegativas e prover estratégias de aconselhamento, visando minimizar os casos de primoinfecção na gestação, e para que se possa oferecer terapia supressiva no final da gestação para as soropositivas, visando evitar episódios de recorrência no periparto¹⁹⁻²¹ (B).

Em teoria, a estratégia parece eficaz, mas há controvérsia na literatura sobre a custo-efetividade de tal abordagem, com estudos prospectivos demonstrando que há benefício em relação ao custo de se realizar o *screening*¹⁹ (B) e outros, de desenho muito semelhante, concluindo exatamente o contrário²⁰ (B). Deve-se ter em mente que uma estratégia de *screening* universal de gestantes no pré-natal também traz o risco de reduzir o limiar para a interrupção via cesareana, de exposição das mães e fetos a fármacos antivirais, os quais, apesar de aparentemente seguros, não foram expostos a estudos especificamente desenhados para se determinar a possibilidade do uso na gestação, e do possível impacto social sobre a mulher e o casal que um diagnóstico de doença sexualmente transmissível (DST) pode trazer²¹ (B).

Por outro lado, sabe-se que o *screening* realizado somente através de história clínica de lesões genitais que podem estar relacionadas a herpes é ineficaz, pois uma grande parte das infecções é assintomática¹² (B). Apesar disso, a atenção às inúmeras manifestações clínicas da doença deve ser sempre observada, e a paciente deve ser sempre questionada quanto à história de lesões ou sintomas que possam traduzir infecção, pois tais casos clinicamente manifestos exigem medidas para se reduzir o risco de transmissão²² (D). Outro ponto a ser considerado é que não há mecanismo profilático realmente eficaz para se evitar a primoinfecção das mulheres suscetíveis, efetivamente as que estão expostas a maior risco, restando apenas o aconselhamento sobre a atividade sexual protegida²¹ (B).

As gestantes que se apresentam com um primeiro episódio de lesões genitais sugestivas de infecção herpética, sem história prévia de episódios semelhantes, devem ser avaliadas e tratadas adequadamente, com o objetivo de reduzir a intensidade das manifestações clínicas, utilizando-se medicação antiviral oral (aciclovir 400 mg 3 vezes ao dia ou valaciclovir 1 g duas vezes ao dia por 7 a 10 dias)^{22,23} (D). Tais episódios supostamente

primários devem ser confirmados por meio do uso de testes sorológicos, que permitem diferenciar uma real primoinfecção de uma reativação^{22,23} (D).

Nos casos comprovados de primoinfecção, há que se considerar o período da gestação em que a mesma ocorreu. Nas últimas seis semanas, a ocorrência de uma primoinfecção deve indicar a interrupção via cesárea para se reduzir o risco de transmissão vertical^{22,23} (D). Previamente às últimas 6 semanas, a ocorrência de uma primoinfecção pode sugerir o uso de terapia supressiva com aciclovir ou valaciclovir a partir de 36 semanas, para se evitar a recorrência periparto de tais lesões e a consequente indicação de cesárea, porém tal conduta não está consolidada e é motivo de controvérsia^{22,23} (D).

Para as mulheres que sabidamente possuem infecção por HSV, seja pelo diagnóstico sorológico ou de história prévia de lesões genitais características, o uso de medicações antivirais a partir de 36 semanas, para reduzir o número de recorrências no termo ou no período periparto, é defendido por alguns autores e recomendado nas diretrizes do Colégio Britânico de Ginecologia e Obstetrícia (RCOG) e nas do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), diferentemente do uso nos casos de primoinfecção^{22,23} (D). Para tal fim, mais de um esquema farmacológico foi estudado^{24,25} (A).

Um estudo controlado utilizando aciclovir 400 mg 3 vezes ao dia, a partir de 36 semanas, para gestantes conhecidamente infectadas por HSV, demonstrou uma redução no número de recorrências clínicas da infecção após o início do esquema profilático, possivelmente reduzindo o número de cesáreas indicadas pela presença de lesões no momento do parto²⁴ (A). Outro estudo, utilizando valaciclovir 500 mg 2 vezes ao dia, a partir de 36 semanas, também evidenciou uma redução no número de recorrências clínicas desde o início da profilaxia até o momento do parto. Porém, ao avaliar especificamente a disseminação viral periparto e a necessidade de interrupção via cesárea devido à presença de lesões, o estudo não evidenciou redução em nenhuma das duas variáveis ao se comparar o grupo placebo com aquele que recebeu valaciclovir²⁵ (A). Apesar disso, os autores comentam que a falta de impacto significativo sobre a taxa de cesareanas deve estar relacionada ao número de pacientes analisados e que, em última instância, uma redução significativa no número de recorrências clínicas deve se traduzir estatisticamente numa redução também no número de cesáreas indicadas por recorrências no periparto, se a profilaxia for aplicada a uma população suficientemente numerosa²⁵ (A).

A detecção de quadro clínico sugestivo de infecção herpética durante o trabalho de parto, seja tal quadro uma primoinfecção ou uma reativação, é indicativa de interrupção via cesárea, com

o objetivo de reduzir a transmissão vertical, de acordo com o ACOG²³ (D). O RCOG mantém a mesma recomendação para os casos de primoinfecção, porém não recomenda a indicação de cesárea para as gestantes com reativações no período periparto, pois considera baixo o risco de transmissão vertical – em torno de 1 a 3%²² (D). Não havendo uma conduta uniforme, deve-se discutir com a paciente os riscos relacionados à cesárea e o baixo risco de transmissão vertical ao se prosseguir com o parto vaginal nos casos de reativação²² (D).

Conclusões

A infecção por HSV é uma das DSTs mais frequentes em todo o mundo. Dentre as inúmeras consequências da doença, a transmissão vertical, determinando herpes neonatal, é uma das mais graves. Felizmente, a incidência de tal complicação é muito baixa.

Após revisão da literatura, concluiu-se que a incidência de herpes neonatal, apesar de reduzida, manteve-se estável nos últimos anos, mesmo com o aumento no número de cesareanas. Esse dado deve chamar a atenção dos profissionais responsáveis pelos cuidados pré-natais, para que medidas profiláticas sejam aplicadas às gestantes sabidamente soropositivas, sujeitas a episódios de reativação no periparto, com o objetivo de minimizar a exposição dos recém-natos à disseminação viral durante o trabalho de parto. Há boas evidências corroborando o uso de medicação antiviral a partir de 36 semanas para tal fim neste grupo de pacientes.

Um problema que persiste é a impossibilidade de se aplicar medidas profiláticas realmente eficazes, além do aconselhamento quanto a relações sexuais com preservativos e suspensão de contato oral-genital para evitar a primoinfecção das gestantes soronegativas para HSV-1/2, grupo que abrange as gestantes expostas ao maior risco de transmitir a infecção a seus filhos. As evidências indicando eficácia do uso de medicação antiviral, a partir de 36 semanas, para pacientes com primoinfecção por HSV precocemente na gestação, são limitadas. O uso de interrupção via cesárea é capaz de reduzir a transmissão vertical e é indicado nas pacientes que apresentarem lesões nas últimas seis semanas e periparto. Algumas evidências sugerem que casos de lesões relacionadas a reativações no periparto não determinam um aumento substancial no risco de transmissão vertical, e não são indicações absolutas de cesareana. O uso de métodos diagnósticos sorológicos como rotina no acompanhamento pré-natal, apesar de poder determinar quais são as gestantes sob risco de primoinfecção e as que se beneficiariam de terapia supressiva para evitar recorrências no termo, não é

universalmente aceito pela literatura, com algumas análises mostrando que tal abordagem não é custo-efetiva frente à baixa incidência da transmissão vertical. Infelizmente, o uso de *screening* sorológico universal seria a única forma de realmente se determinar a conduta mais adequada para cada paciente, porém não há indícios de que tal medida vá se tornar rotina, pois seu custo é considerável e o impacto da doença, apesar

de grande em casos individuais, é baixo ao se considerar uma grande população de mulheres.

Finalmente, é importante lembrar que, assim como ocorre para a transmissão sexual, há indícios de que a coinfeção HSV-HIV aumente o risco de transmissão vertical de HIV, porém não há estudos que analisem o impacto da supressão viral do HSV sobre a transmissão vertical do HIV.

Leituras suplementares

- 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.
- Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med*. 1997;337(16):1105-11.
- Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1-13.
- Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*. 1997;337(8):509-15.
- Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003;289(2):203-9.
- Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical Practice: Genital Herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1970-7.
- Whitley R, Davis EA, Suppapanya N. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in a managed-care population. *Sex Transm Dis*. 2007;34(9):704-8.
- Morris SR, Bauer HM, Samuel MC, Gallagher D, Bolan G. Neonatal herpes morbidity and mortality in California. *Sex Transm Dis*. 2008;35(1):14-8.
- Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, Berman SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(1):43.e1-6.
- Mark KE, Wald A, Magaret AS, Selke S, Olin L, Huang ML, et al. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis*. 2008;198(8):1141-9.
- Brown EL, Gardella C, Malm G, Prober CG, Forsgren M, Krantz EM, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(5):523-9.
- Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis*. 2003;30(10):797-800.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001;108(2):223-9.
- Mbopi-Kéou FX, Grésengué G, Mayaud P, Weiss HA, Gopal R, Matta M, et al. Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women: opportunities for intervention. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1090-6.
- Chen KT, Segú M, Lumey LH, Kuhn L, Carter RJ, Bulterys M, et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1341-8.
- Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS*. 2008;22(2):193-201.
- Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, Konaté I, Weiss HA, Vergne L, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356(8):790-9.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, Chagalucha J, Baisley K, Mugeye K, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1560-71.
- Baker D, Brown Z, Hollier LM, Wendel GD Jr, Hulme L, Griffiths DA, et al. Cost-effectiveness of herpes simplex virus type 2 serologic testing and antiviral therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2074-84.
- Thung SF, Grobman WA. The cost-effectiveness of routine antenatal screening for maternal herpes simplex virus-1 and -2 antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):483-8.
- Tita AT, Grobman WA, Rouse DJ. Antenatal herpes serologic screening: an appraisal of the evidence. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1247-53.
- Low Beer NM, Mahmood TA, Hughes RG. Management of genital herpes in pregnancy. Green top guideline no. 30. Royal College Of Obstetricians and Gynaecologists. [cited 2007 Sep]. Available from: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-genital-herpes-pregnancy-green-top-30>
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 82. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1489-98.
- Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, et al. A double blind, randomized, placebo controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):836-43.
- Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):774-81.