



**FACULDADE DE MEDICINA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus *Herpes simplex*  
2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a  
2017 na Cidade de Maputo

**Nome da estudante:** Mirna Leila Boaventura Mutombene

Maputo, 17 de Março de 2024

Versão 3



**FACULDADE DE MEDICINA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus *Herpes simplex*  
2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a  
2017 na Cidade de Maputo

**Dissertação no âmbito da candidatura à obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública,  
pela Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane**

**Nome da estudante:** Mirna Leila Boaventura Mutombene

**Nome e título da Supervisora:** Dra. Raquel Matavele Chissumba Bióloga, MSc PhD

**Nome e título da Co-Supervisora:** Prof. Doutora Tufária Mussá, MDV, MSC, PhD

Maputo, 17 de Março de 2025

Versão 3

## **Dedicatória**

“AO MEU AMADO FILHO LÉNINE, QUE ILUMINA OS MEUS DIAS E DÁ SENTIDO À MINHA CAMINHADA. QUE ESTA CONQUISTA SIRVA DE INSPIRAÇÃO PARA QUE VOCÊ SIGA SEMPRE SEUS SONHOS COM CORAGEM E DETERMINAÇÃO”

## **Declaração de originalidade do projecto**

Eu, Mirna Leila Boaventura Mutombene, declaro por minha honra que esta dissertação é de minha autoria, nunca foi apresentada para a obtenção de qualquer grau ou num outro âmbito e que ela constitui o resultado do meu labor individual. Esta dissertação é apresentada em cumprimento parcial dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública da Universidade Eduardo Mondlane.

Maputo, 17 de Março de 2025

*Mirna Leila Boaventura Mutombene*

( Mirna Leila Boaventura Mutombene)

## **Agradecimentos**

A Deus nosso Pai, por ter me proporcionado este momento especial.

Ao meu filho Lénine Sidonio Massango, aos meus pais Boaventura Fenías Mutombene e Ana Matsombe, pelo amor, educação, ensinamentos e incentivo incondicional. Aos meus irmãos Elisângela Boaventura Mutombene, Ornília Boaventura Mutombene, Rafaela Boaventura Mutombene e Boaventura Fenías Mutombene Junior, que os vi nascer e que me tem suportado a cada dia. A minha avó Elisa Valoi que me viu nascer e que sempre me incentivou.

Aos meus supervisores Dra. Raquel Matavele Chissumba, e Dra Tufária Mussá por terem me recebido com consideração, pelo apoio técnico e científico, pelos ensinamentos, amizade, paciência e compreensão durante esta jornada. Muito obrigada pela vossa orientação.

A equipe do Centro de Investigação em Saúde e Treino da Polana Caniço (CISPOC) em especial ao Dr Nilesh Bhatt e a Dra Edna Viegas pelo seu incentivo para iniciar este mestrado.

Ao Programa Militar de Pesquisa de HIV dos E.U.A. (MHRP), o Instituto Militar de Pesquisa Walter Reed (WRAIR) e a Fundação Henry M. Jackson (HJF) por terem disponibilizado os dados do estudo principal intitulada “Coorte e Desenvolvimento do Site para Avaliar a Incidência da Infecção por HIV, Taxa de Retenção e Disposição de Adultos para Participar em Futuros Testes de Vacinas Contra o HIV em Moçambique (Protocolo RV-366/WRAIR#1996)”.

Ao Dr. Edgar Manuel Cambaza pelo apoio na análise e interpretação dos dados.

A todos os meus professores, que se dedicaram a ensinar e motivaram-nos a terminar o curso o quanto antes.

A todos os meus colegas de mestrado pelo tempo que passamos juntos, pelo aprendizado, pelas horas de estudo e trabalho árduo que fizemos e que me permitiram chegar ao fim deste mestrado.

A todos os meus colegas do laboratório do CISPOC em especial ao Celso Castiano, Victória Cumbane, Jéssica Mandlaze, Alberto Machaze, Eduardo Namalango, Maria Enosse, Vânia Maphossa, Onélia Guiliche que de alguma forma me auxiliaram na execução deste trabalho.

As minhas amigas Cecília, Lorena, pelo suporte emocional, motivação, inspiração para sempre buscar o melhor de mim.

## Índice

Dedicatória.....	i
Declaração de originalidade do projecto.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas .....	viii
Abreviaturas .....	ix
1. Motivação .....	1
2. Objectivos .....	1
2.1. Objectivo geral .....	1
2.2. Objectivos específicos.....	1
3. Contribuição do estudo .....	2
4. Problema .....	2
5. Revisão bibliográfica .....	4
5.1. Definição do Vírus <i>Herpes simplex</i> .....	4
5.1.1 Características estruturais e biológicas .....	4
5.1.2 Transmissão .....	6
5.1.3 Manifestações clínicas .....	7
5.1.4 Diagnóstico clínico .....	9
5.1.5 Diagnóstico laboratorial.....	9
5.1.6 Tratamento e Prevenção.....	11
5.2 HSV e HIV.....	13
6. Enquadramento conceptual /Marco Teórico.....	14
7. Metodologia.....	17
7.1. Desenho de estudo.....	17
7.2. Descrição do Local do estudo principal .....	17
7.3. Período do estudo.....	18

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

7.4.	População do estudo.....	19
7.4.1.	Amostra e Amostragem.....	19
7.4.2.	Critérios de Inclusão e Exclusão .....	19
7.4.2.1.	Critérios de inclusão .....	19
7.4.2.2.	Critérios de exclusão.....	19
7.5.	Procedimentos de recolha de dados .....	19
7.6.	Variáveis.....	20
7.7.	Plano de gestão e análise de dados.....	20
8.	Considerações éticas .....	22
8.1.	Revisão do protocolo.....	22
8.2.	Confidencialidade.....	22
8.4.	Potenciais riscos e benefícios.....	23
9.	Limitações do estudo .....	23
10.	Resultados e discussão.....	24
10.1.	Resultados .....	24
10.1.1.	População de estudo.....	24
10.1.2.	Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas .....	25
10.1.3.	Prevalência do HSV-2.....	27
10.1.4.	Incidência do HSV-2.....	30
10.2.	Discussão .....	33
11.	Conclusões e recomendações.....	38
11.1.	Conclusão.....	38
11.2.	Recomendações.....	38
12.	Referências.....	40
13.	Apêndices.....	49
14.	Anexos .....	83

## **Resumo**

**Contexto:** O vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) é um patógeno comum em todo o mundo e uma das principais causas da úlcera genital. A infecção por HSV-2 está associada a um risco aumentado de transmissão do HIV e outras infecções de transmissão sexual (ITS). O objetivo do estudo foi de avaliar a prevalência e incidência da infecção por HSV-2 em adultos (18-35 anos) numa de coorte de indivíduos com alto risco para adquirir infecção pelo HIV entre 2013 e 2017 na cidade de Maputo.

**Metodologia:** Entre Novembro de 2013 a Dezembro de 2014, 1150 adultos, foram rastreados para uma coorte para avaliar a incidência de HIV, RV363. Destes, 30 participantes não fizeram a colheita de sangue, 1120 foram testadas para HSV-2, 1.093 tinham resultados de testes válidos para HSV-2 e foram elégives para determinar a prevalência. Dos rastreados, 505 adultos foram incluídos e acompanhados prospectivamente até Dezembro de 2017, 460 possuíam resultados válidos para HSV-2, 15 tiveram um resultado negativo no rastreio e foram ilégives para determinar a incidência do HSV-2. Fez-se também a recolha dos dados sociodemográficos, comportamentais e outras doenças de transmissão sexual (HIV, Sífilis e Hepatite B). A análise estatística foi realizada no SPSS versão 20. O teste qui-quadrado e a regressão logística foram utilizados para estabelecer a relação entre as variáveis.

**Resultados:** A prevalência geral de HSV-2 foi de 96,9% (IC95%: 95,7 – 97,9) entre homens 95,7% e mulheres 97,9%, dos quais 10,5% eram HIV positivos, 0,2% tinham coinfeção com HIV, HBV, HSV-2, e Sífilis e 2,3% foram negativas para essas ITS. Dos 1093 com resultado definido para HSV, 73,7% tinham idades entre 18 e 24 anos e 76,7% eram solteiros. Os factores associados à prevalência de HSV-2 incluíam sexo feminino ( $p = 0,024$ ; OR: 2,23; IC 95%: 1,09- 4,55) e idade de início da vida sexual maior ou igual a 25 anos ( $p = 0,024$ ; OR: 0,22; IC de 95%: 0,06-0,82). A incidência geral foi de HSV-2 foi de 13 por 100 pessoas-ano (PY).

**Conclusão:** As altas taxas de prevalência e de incidência observadas da infecção por HSV-2 associadas ao sexo e idade de início da vida sexual, sublinha a necessidade considerar a implementação de estratégias de prevenção que abordem comportamentos sexuais de risco que podem reduzir a transmissão HSV-2.

**Palavras-Chave:** Prevalência, Incidência, Herpes Simplex 2 e HIV.

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

## **Abstract**

**Background:** Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) is a common infection worldwide and a major cause of genital ulcer disease. HSV-2 infection is associated with an increased risk of transmission of HIV and other STIs. The study objective is to assess the prevalence and incidence of HSV-2 infection among adults (18-35 years) in a cohort of individuals at high risk of acquiring HIV infection between 2013 and 2017 in Maputo city.

**Methodology:** Between November 2013 to December 2014, 1150 adults were screened for a cohort to assess HIV incidence, RV363. Of these, 30 participants did not have blood collection, 1120 were tested for HSV-2, 1093 had valid HSV-2 test results and were eligible to determine seroprevalence. Of those screened, 505 adults enrolled in the study and were followed prospectively until December 2017, 460 had valid HSV-2 results, 15 had a negative result at the screening were eligible to determine HSV-2 incidence. It also collected sociodemographic, behavioural data and other sexually transmitted diseases (HIV, Syphilis and Hepatitis B). Statistical analysis was performed using SPSS version 20. Chi-square test and logistic regression were used to establish a relationship between the variables, considering  $P < 0,05$  as an indicator of significance.

**Results:** The overall prevalence of HSV was 96,9% (95% CI: 95,7 – 97,9): among male 95,7 % and females 97,9%, of which 10,5% were HIV positive, 0,2% had co-infection with HIV, HBV, HSV-2, and Syphilis and 2,3% were negative for these STIs. Of the 1093 included, 73,7% were between 18 - 24 years old and 76,7% were single. Factors associated with the prevalence of HSV-2 included female gender ( $p = 0,024$ ; OR: 2,23; IC 95%: 1,09- 4,55) and age at first sexual debut  $\geq 25$  years old ( $p = 0,024$ ; OR: 0,22; IC de 95%: 0,06-0,82). Overall HSV-2 incidence was 13 per 100 person-years (PY).

**Conclusion:** The observed high prevalence and incidence rates of HSV-2 infection associated with gender and age at sexual debut, underlines the need to consider implementing of prevention strategies that address risky sexual behaviors that can reduce HSV-2 transmission..

**KEYWORDS:** Prevalence, Incidence, Herpes Simplex 2 and HIV.

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Genoma do HSV. A Região longa única (UL) é ladeada pela repetição terminal (TRL) e pela repetição interna (IRL). A região única curta (US) é delimitada pela repetição terminal (TRS) e pela repetição interna (IRS). Fonte: Aryal (2022); .....	4
<b>Figura 2:</b> Estrutura do HSV. Fonte: Zhu and Viejo-Borbolla (2021).....	5
<b>Figura 3:</b> Ciclo de vida do HSV. 1: entrada na célula hospedeira; 2: expressão do gene viral; 3: replicação do genoma; 4: montagem do virião; 5: libertação de novo vírus infeccioso. Fonte: Zhang <i>et al.</i> (2017).....	5
<b>Figura 4:</b> Esquema de enquadramento conceptual da prevalência e incidência do HSV-2. ....	16
<b>Figura 5:</b> Esboço da Cidade de Maputo com a divisão administrativa do Município de Maputo. Fonte: Conselho Municipal de Maputo (2013). ....	18
<b>Figura 6:</b> Esquema de selecção da população do estudo. ....	24
<b>Figura 7:</b> Prevalência do HSV-2.....	27
<b>Figura 8:</b> Incidência do HSV-2.....	30

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1A:</b> Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes rastreados para HSV-2 (N = 1.093). ....	25
<b>Tabela 1B:</b> Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes rastreados para HSV-2 (N = 1.093). ....	256
<b>Tabela 1C:</b> Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes rastreados para HSV-2 (N = 1.093). ....	257
<b>Tabela 2A:</b> Factores associados à infecção por HSV-2 (N = 1093). ....	28
<b>Tabela 2B:</b> Factores associados à infecção por HSV-2 (N = 1093). ....	289
<b>Tabela 3A:</b> Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de participantes incluídos para determinar a incidência. (N = 15).....	31
<b>Tabela 3B:</b> Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de participantes incluídos para determinar a incidência. (N = 15).....	312

## Abreviaturas

**CD4:** *Cluster of Differentiation 4*

**CISPOC:** Centro de investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço

**CNBS:** Comité Nacional de Bioética para a Saúde

**CRF:** Formulário de Relatório de Casos

**DNA:** Ácido Desoxirribonucleico

**ELISA:** Ensaio de imunoabsorção enzimática

**EUA:** Estados Unidos da América

**HBV:** Vírus da Hepatite B

**HIV:** Vírus de Imunodeficiência Humana

**HJF:** Fundação Henry M. Jackson

**HSH:** Homens que fazem Sexo com Homens

**HSV:** Vírus do *Herpes simplex*

**IgG:** Imunoglobulina da classe G

**IgM:** Imunoglobulina da classe M

**INS:** Instituto Nacional de Saúde

**ITS:** Infecções de Transmissão Sexual

**MISAU:** Ministério da Saúde

**MHRP:** Programa Militar de Pesquisa de HIV dos EUA

**NHANES:** *National Health and Nutrition Examination Survey*

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PCR:** Reacção em cadeia da polimerase

**SAAJ:** Serviços Amigos dos Adolescentes e Jovens

**SIDA:** Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

**SNP:** Sistema Nervoso Periférico

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences*

**WHO:** *World Health Organization*

**WRAIR:** Instituto Militar de Pesquisa *Walter Reed*

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

## **1. Motivação**

A infecção pelo vírus do *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2) é a principal causa de herpes genital e com uma prevalência elevada a nível mundial. Esta infecção tem tido um papel importante na saúde pública pelo facto de facilitar a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras infecções de transmissão sexual (ITS).

Entre 2013 e 2017 decorreu um estudo do tipo coorte no Centro de Investigação em Saúde e Treino da Polana Caniço (CISPOC) com o objectivo de preparar o site para avaliar a incidência da infecção por HIV, a taxa de retenção e disposição de adultos para participar em futuros ensaios de vacinas contra o HIV em Moçambique (Protocolo RV-363/WRAIR #1996)". Fiz parte da implementação desse estudo, onde foram também feitas testagens de várias outras infecções incluindo a causada pelo HSV-2.

A minha participação neste estudo despertou em mim o interesse pelo tema da infecção por HSV-2, levando-me a explorar a magnitude dessa infecção na população estudada e os factores a ela associados. Dessa forma, escolhi esse tema para a minha pesquisa e dissertação.

## **2. Objectivos**

### **2.1.Objectivo geral**

- Analisar a prevalência e a incidência da infecção pelo vírus *Herpes simplex 2* (HSV-2) em participantes de uma coorte de indivíduos com alto risco para adquirir infecção pelo HIV entre 2013 a 2017, na Cidade de Maputo.

### **2.2.Objectivos específicos**

- Determinar a proporção de casos prevalentes e incidentes para infecção pelo HSV-2.
- Identificar os factores associados à infecção pelo HSV-2 nos participantes do estudo.

### **3. Contribuição do estudo**

O presente estudo irá contribuir para o conhecimento sobre a prevalência e incidência da infecção pelo vírus *Herpes simplex* tipo 2 em uma população adulta da Cidade de Maputo, bem como trazer uma compreensão sobre alguns factores associados. As evidências do estudo podem ser fundamentais em vigilância epidemiológica e ao identificar os grupos de risco, podem ser definidas estratégias de prevenção, seguimento e de controlo da infecção em grupos populacionais similares.

Os resultados deste estudo poderão também contribuir para futuras investigações sobre infecção por HSV-2 em adultos com alto risco para adquirir infecção pelo HIV e outros grupos populacionais. Incluindo sobre assuntos não explorados neste estudo.

### **4. Problema**

A infecção pelo vírus do *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2) é a causa mais comum de úlcera genital a nível global, com altas taxas de prevalência na população humana no mundo (Looker *et al.*, 2017).

Estima-se que, em 2020, a prevalência global do HSV-2 era de cerca de 13,3%, onde aproximadamente 520 milhões da população dos 15 aos 49 anos vivem com o vírus, com taxas mais altas na África subsaariana, acima de 40% . A incidência anual de infecção por HSV-2 é de 23.6 milhões em pessoas entre 15 e 49 anos (Harfouche *et al.*, 2024). No entanto, com base no *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) nos Estados Unidos da América, houve redução na seroprevalência de HSV-2 (15,7%) durante 2005-2010 (Bradley *et al.*, 2013). A prevalência de HSV-2 pode estar associada à idade, sexo, número de parceiros sexuais e *status* socioeconómico (Sauerbrei *et al.*, 2011).

De acordo com os relatórios NHANES nos Estados Unidos da América, durante 2007-2010, a prevalência de infecção por HSV-2 entre homens e mulheres foi de 10,6% e 20,3%, sendo mais comum entre as mulheres negras não-hispânicas (49.9%) (Malary *et al.*, 2016).

Embora a infecção por HSV-2 geralmente tenha períodos assintomáticos, é capaz de causar morbidade significativa a longo prazo, ocorrendo principalmente como infecções ulcerativas da mucosa genital com lesões dolorosas que podem ser recorrentes (Olsson *et al.*, 2017).

A infecção pelo HSV-2 está associado a um risco aumentado de transmissão do HIV, e nos países em desenvolvimento é altamente prevalente na maioria das regiões epidémicas do HIV, com taxas de infecção aumentando com a idade, atingindo níveis de 70% ou mais entre mulheres e homens adultos em alguns países africanos. Na verdade, cerca de 50% das infecções por HIV em populações com pelo menos 80% de prevalência de HSV-2 são atribuídas a infecções por HSV-2. De acordo com Gement (2001), a herpes genital aumenta a infecciosidade dos indivíduos HIV positivos e a susceptibilidade de indivíduos HIV negativos, e pesquisas clínicas mostraram que a imunossupressão do HIV na exacerbação dos sintomas de HSV-2 implica que existe um ciclo de *feedback* positivo, com o HIV que aumenta a expressão de HSV-2, o que, por sua vez, pode aumentar a infecciosidade do HIV e sua disseminação.

Estudos sobre a prevalência do HSV-2 na população geral em Moçambique ainda são escassos. Por isso, existe uma necessidade urgente de considerar medidas de controlo potencial para HSV-2 que possam ser aplicadas em um esforço para reduzir a transmissão do HIV e outras ITSs. **E para tal é importante determinar a prevalência e a incidência da infecção pelo HSV-2 principalmente em indivíduos de alto risco de aquisição do HIV?**

## 5. Revisão bibliográfica

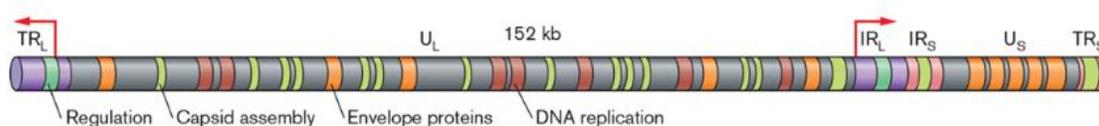
### 5.1. Definição do Vírus *Herpes simplex*

O vírus do *Herpes simplex* (HSV) é um vírus DNA, da família *Herpesviridae*, do qual os seres humanos são reservatórios naturais (Geller *et al.*, 2012). Existem dois tipos de HSV, estruturalmente semelhantes, mas diferentes na sua antigenicidade, o tipo 1 (HSV-1) que predominantemente dissemina-se através da saliva infectada ou de lesões periorais activas e o tipo 2 (HSV-2) que envolve preferencialmente as regiões genitais (Mustafa *et al.*, 2016).

A infecção pelo vírus do *Herpes simplex* é uma doença infecciosa aguda, considerada a virose humana mais comum, sendo assim, uma doença de distribuição universal, pois 50% a 90% dos adultos possuem anticorpos circulantes contra o HSV tipo 1 e 20% a 30% contra o tipo 2 (Geller *et al.*, 2012 e Feltner *et al.*, 2016).

#### 5.1.1 Características estruturais e biológicas

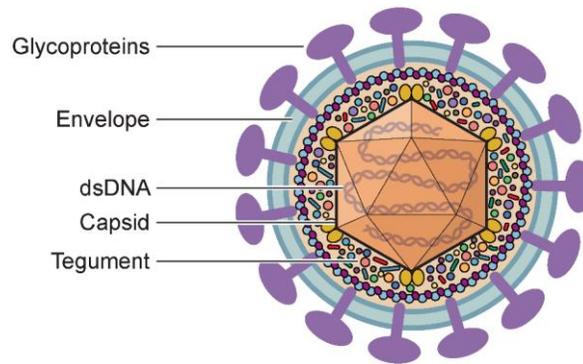
O HSV é um vírus envelopado, de replicação nuclear e de DNA de fita dupla grande. O genoma do HSV é um gene linear de cerca de 152 kb sequência de DNA de fita dupla e contém duas regiões únicas chamadas de região única longa (UL) e a região única curta (US) (Figura 1), que codifica pelo menos 84 proteínas (Aryal *et al* 2022).



**Figura 1:** Genoma do HSV. A Região longa única (UL) é ladeada pela repetição terminal (TRL) e pela repetição interna (IRL). A região única curta (US) é delimitada pela repetição terminal (TRS) e pela repetição interna (IRS). **Fonte:** Aryal (2022);

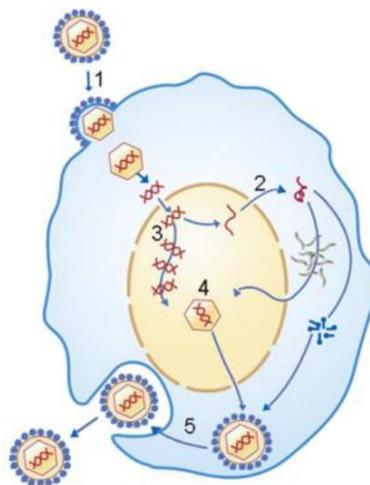
O genoma do HSV está localizado dentro do nucleocapsídeo, que é circundado por uma camada proteica denominada tegumento (Heldwein *et al.*, 2008). O nucleocapsídeo e as proteínas do tegumento são circundados por um envelope lipídico contendo de glicoproteínas virais que são importantes para a ligação e entrada (Figura 2).

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**



**Figura 2:** Estrutura do HSV. **Fonte:** Zhu and Viejo-Borbolla (2021).

A infecção começa com a fixação destas glicoproteínas aos receptores celulares e subsequente fusão do envelope viral com a membrana plasmática. As proteínas do tegumento são libertadas no citoplasma e a cápsula é transportada para poros nucleares, onde o DNA viral entra no núcleo. A transcrição dos genes virais ocorre numa cascata ordenada de genes a, b, g1, e g2. Após a replicação do DNA viral, que ocorre simultaneamente com a expressão do gene g1, os genomas são envelhecidos em cápsulas dentro do núcleo (Zhu e Viejo-Borbolla 2021). O tegumento de viriões e o envelope são adquiridos durante o transporte para a superfície celular, num processo que não está bem definido. Novas partículas de vírus são libertadas na membrana plasmática, causando lise celular. Todo o ciclo de replicação tem lugar entre 12-16 h. (Figura 3) (Zhang *et al.*, 2017).



**Figura 3:** Ciclo de vida do HSV. 1: entrada na célula hospedeira; 2: expressão do gene viral; 3: replicação do genoma; 4: montagem do viriões; 5: libertação de novo vírus infeccioso. **Fonte:** Zhang *et al.* (2017).

A infecção por vírus do *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2) tem como principal característica biológica a capacidade de entrar num estado dormente nos neurónios periféricos, estabelecendo assim uma infecção latente em que o componente genético viral permanece intacto, embora não se formem novos viriões até ao início da reactivação viral, transformando o portador do HSV em um potencial propagador da moléstia durante os períodos de reactivação da doença e da viremia (Wald e Link, 2002). A infecção primária nos hospedeiros surge após a entrada através de uma superfície mucosa ou da pele danificada, onde o vírus sofre então uma replicação intracelular no local inicial de exposição (Gianni *et al.*, 2013).

Os terminais nervosos no tecido da mucosa ou na pele infectada fornecem uma porta de entrada do vírus no sistema nervoso periférico (SNP). As partículas virais sofrem um transporte retrógrado através dos axónios, e o componente genético do virião é descarregado no núcleo da célula (Gianni *et al.*, 2013). Este processo é fundamental para atingir um estado latente nos gânglios sensoriais até que ocorra a reactivação viral (Bloom, 2016). Após a reactivação, os viriões recém-formados migram dos gânglios para as terminações nervosas dos locais mucocutâneos inervados (derme ou tecido inervado) através de transporte anterógrado, e, conseqüentemente, a reinfeção (Zhu e Viejo-Borbolla 2021).

A reactivação mais eficaz do HSV-2 ocorre normalmente a partir dos gânglios do trigémeo e dos gânglios da raiz dorsal lombo sacral do sistema nervoso, respectivamente (Bloom, 2016). Embora a reactivação seja frequentemente espontânea, alguns factores internos e externos foram identificados como desencadeadores, incluindo a fadiga, a exposição a luz intensa, o stress psicológico e a menstruação (Egan *et al.*, 2013).

### **5.1.2 Transmissão**

A transmissão do herpes genital ocorre predominantemente pelo contacto sexual (inclusive oro genital), podendo também ser transmitido da mãe para o filho durante o parto (Penello *et al.*, 2010). Em muitos casos, a fonte de contaminação não é definida. O contacto com lesões ulceradas ou vesiculadas é a via mais comum, mas a transmissão também pode ocorrer através do paciente assintomático. Pode também haver ainda a auto-inoculação. A ocorrência de transmissão em períodos assintomáticos é evidente, sendo mais comum nos três primeiros meses após a doença

primária por HSV-2, na ausência de anticorpos contra o HSV-1 (Azambuja *et al.*, 2004). A reinfecção por diferentes estirpes é incomum. Além disso, o herpes genital está associado a um risco duas a três vezes maior de aquisição do HIV, podendo ser responsável por 40 a 60% das novas infecções pelo HIV numa população com alta prevalência pelo HSV-2 (Looker *et al.*, 2008).

### 5.1.3 Manifestações clínicas

As manifestações dependem, principalmente, das características do vírus, da imunidade do hospedeiro e da predisposição genética do paciente (Azambuja *et al.*, 2004). A primeira infecção herpética é, geralmente, assintomática ou manifesta-se por meio de sintomatologia não específica (Sauerbrei, 2016). Até 95% dos pacientes expostos primariamente ao HSV não apresentam sintomatologia suficiente para uma plena caracterização do quadro (Penello *et al.*, 2010).

O tipo de manifestação clínica dividi-se em primária e recorrente. O quadro clássico de manifestação clínica primária é frequentemente precedido por febre, cefaleia, mialgias e adinamia, que aparecem precocemente durante o curso da doença e posteriormente, há formação de vesículas eritematosas, ulceração e re-epitelização. Todo o quadro dura cerca de 2 ou 3 semanas e os primeiros sintomas (febre, cefaleia, mialgias e adinamia) geralmente, desaparecem antes da cura das lesões. Pode ocorrer disúria, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens. As lesões por herpes genital, em geral, são muito dolorosas e podem estar associadas a uma morbidade psicológica. (Mustafa *et al.*, 2016 e Sauerbrei, 2016).

A infecção recorrente acontece por reactivação viral e tem a mesma história natural da infecção primária, manifestando-se, quase sempre, na mesma topografia: sulco balanoprepucial, corpo do pênis, bolsa escrotal e região perigenital. Os sintomas são mais discretos, como o ardor e dor, e as lesões tendem a ser unilaterais e em menor número (Usanite *et al.*, 2010). A duração de todo o processo é, em média, de 1 semana. A adenite regional restringe-se a 5% dos casos (Mustafa *et al.*, 2016). Mais de metade dos pacientes apresenta sintomas prodrômicos até 5 dias antes da recorrência. A sequência das recorrências associa-se, raramente, ao desenvolvimento de eritema polimorfo somente controlável pela introdução de antivirais, como o aciclovir, por via sistémica. A complicação local mais comum no herpes genital é a infecção bacteriana secundária; nos homens não circuncidados podem ocorrer os quadros de fimose ou parafimose. Complicações sistémicas

são raras, acometendo pacientes imunodeprimidos e gestantes (Hagan *et al.*, 2010 e Penello *et al.*, 2010).

O herpes neonatal é a principal complicação da infecção recorrente pelo HSV-2, aumentando os casos de infecção intra-uterina, abortos e partos prematuros provocados pelo HSV (Mustafa *et al.*, 2016). A taxa de recorrência é bastante variável entre os indivíduos, até nos portadores das mesmas estirpes podendo ser parcialmente determinada por influências genéticas sobre a resposta imune. Os factores associados a maior taxa de recorrência são a duração do primeiro episódio maior que 34 dias e aquisição em idade precoce. A infecção prévia por HSV-1 reduz a prevalência de doença recorrente, excepto se houver infecção sobreposta por HSV-2 (Usatine *et al.*, 2010).

Com o desenvolvimento de técnicas serológicas e de detecção de DNA viral mais específicas, foi possível reconhecer, ainda, manifestações atípicas do herpes genital. Lesões anteriormente interpretadas como fissuras traumáticas ou furúnculos, bem como qualquer alteração da superfície mucosa e/ou cutânea, devem ser investigadas para HSV (Ratnam *et al.*, 2007). Pacientes imunodeprimidos, especialmente os que apresentam falha na imunidade celular, portadores de dermatoses eritematosas descamativas extensas como eczema atópico, pênfigo foliáceo, síndrome de *Sézary*, doença de *Darier*, doença de *Hailey-Hailey*, cursam com infecção herpética mais grave e recorrente, podendo apresentar-se de maneira extensa (erupção variceliforme de Kaposi), com disseminação visceral e complicações neurológicas (Jacob *et al.*, 2015).

O herpes genital no curso da HIV pode manifestar-se por lesões ulceradas de grandes dimensões, sem tendência à cicatrização espontânea, envolvendo diversas áreas e com duração maior que nos pacientes imuno comprometidos (Strick *et al.*, 2006 e Jacob *et al.*, 2015). Sua frequência extremamente elevada neste grupo deu origem ao aforisma de que “toda lesão genital em paciente HIV-positivo é herpes, até que se prove o contrário”. É típica de um período avançado da linfopenia, quando a contagem de células CD4+ é inferior a 50 células/mm. As lesões podem tornar-se crónicas, causando um aspecto verrugoso, sendo necessária a diferenciação com carcinoma epidermoide e donovanose (Strick *et al.*, 2006 e Jacob *et al.*, 2015).

Existe, ainda, apresentação do HSV em sítios específicos, como o colo do útero e a região anal. Além das lesões genitais características, a maior parte das mulheres com primeiro episódio

de herpes genital primário e recorrente transmite o vírus a partir do colo do útero, podendo ser sintomáticas, apresentando uma descarga purulenta. Esta pode apresentar leve eritema focal até lesão necrótica com ulceração (Penello *et al.*, 2010).

A proctite herpética primária manifesta-se através de dor rectal grave de início súbito, tenesmo e corrimento. Os sintomas constitucionais e a febre são comuns, podendo haver evidência de disfunção autonómica pélvica, o que ajuda na diferenciação do diagnóstico com gonorreia. As lesões perianais estão presentes em metade dos casos. A proctoscopia, quando possível, revela desde uma mucosa inflamada até ulcerações discretas e no homem, está relacionada à relação sexual anal (Hagan *et al.*, 2010).

#### **5.1.4 Diagnóstico clínico**

Em geral, o exame clínico deve incluir toda a região genital, perigenital e perianal do paciente, observando-se lesões características que podem apresentar-se em diferentes fases evolutivas como máculas eritematosas e vesículas agrupadas, erosões, crosta e reparação (Penello *et al.*, 2010). As vesículas agrupadas, inicialmente de conteúdo claro, nem sempre estarão íntegras, podendo haver infecção bacteriana associada, que é a principal complicação local do herpes genital (Mustafa *et al.*, 2016). A extensão e gravidade das lesões estão directamente relacionadas a inóculo viral, imunidade do hospedeiro e predisposição genética do paciente infectado, podendo haver manifestações sistémicas graves (Feltner *et al.*, 2016).

#### **5.1.5 Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial para o HSV tem aplicação complementar para os sintomas comuns causadas pelo vírus, destacando-se sua importância em indivíduos imunocomprometidos, transplantados, gestantes, recém-nascidos e em suspeita de encefalite (Varella *et al.*, 2005).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, o isolamento viral, apesar de lento e trabalhoso, ainda é considerado o método padrão para diagnóstico do HSV, por sua boa sensibilidade, e baseia-se na observação de uma cultura de células sob microscópio óptico à procura do efeito citopático do vírus (formação de degeneração balonizante nas células infectadas) sobre a célula (Varella *et al.*, 2005). Esta técnica utiliza o cito-diagnóstico de *Tzank*, que consiste na colheita de material do

interior das vesículas íntegras, corado com o método de *Giemsa*, e visível ao microscópio como células epiteliais gigantes multinucleadas com inclusões intracelulares (De la Pena e Suau, 2009).

A técnica de imunofluorescência directa é utilizada para confirmação e serotipagem do HSV proveniente de isolamento do vírus em cultura de células (Sauerbrei, 2016). É também possível realizar a biopsia das lesões, seguida do exame histopatológico, observando-se as alterações induzidas pelo vírus (degeneração balonizante). Entretanto, nas infecções recorrentes a cultura do vírus é pouco sensível, havendo necessidade de associar testes de detecção de DNA (Ramaswamy *et al.*, 2004).

O método de reacção em cadeia da polimerase (PCR) é o mais sensível para detecção do vírus, tanto em pacientes sintomáticos quanto em assintomáticos. Em um recente estudo global realizado com 36.000 pacientes que apresentavam herpes genital, homens e mulheres, HIV-positivo e HIV-negativo, com diferentes histórias clínicas e na presença ou ausência de lesões, a PCR mostrou-se quatro vezes mais sensível que a cultura na detecção da infecção pelo HSV (Ratnam *et al.*, 2007). O estudo mostrou que os testes de ácidos nucleicos apresentam uma sensibilidade maior que a da cultura, especificidade de 100%, inclusive quando as lesões já não se apresentam no estágio vesicular, sendo muito menos afectados por formas de armazenamento do material, contaminação bacteriana e outros factores que reduzem a viabilidade viral (Ratnam *et al.*, 2007). O uso de PCR é o método de escolha para o diagnóstico da encefalite pelo HSV (Ramaswamy *et al.*, 2004). Apesar disso, as culturas ainda são muito utilizadas, pelo baixo custo e pela técnica sistematizada, enquanto a PCR é mais cara e requer um laboratório especializado (Sauerbrei, 2016).

No entanto, as técnicas de detecção de anticorpo vêm apresentando vantagens adicionais no diagnóstico, principalmente por sua maior sensibilidade e rapidez na detecção viral que, nos casos graves e sistémicos da infecção, tornam-se vitais (Sauerbrei, 2016). Os testes de serologia específica para HSV são uma ferramenta importante de segunda linha, principalmente quando os métodos de detecção de antígeno, cultura e PCR não estão disponíveis ou não podem confirmar o diagnóstico clínico. Mesmo com o avanço dos testes diagnósticos específicos, ainda há dificuldade em diferenciar os anticorpos para HSV-1 e HSV-2, respectivamente herpes labial e genital, pelas reacções cruzadas (Ratnam *et al.*, 2007). Utiliza-se o método de ELISA (Ensaio de imunoabsorção enzimática) para detectar um episódio de infecção aguda, demonstrando anticorpos IgM

específicos para a IgG HSV (IgM-anti-IgG HSV). De modo semelhante, a detecção da IgG-anti-IgG HSV permite identificar a existência de infecção prévia pelo vírus, mesmo em pacientes com latência ou recorrência do HSV. A sensibilidade do método é de 95%, podendo ser ampliada quando a análise serológica utiliza a densitometria (Madhivanan *et al.*, 2007 e Penello *et al.*, 2010).

Um estudo realizado por Sen e Barton (2007) afirmam que a utilização do teste de serologia específica para HSV é válido apenas em situações específicas como para rastreio do parceiro sexual assintomático de paciente com diagnóstico de herpes genital, ou na vigência de úlceras genitais atípicas recorrentes com testes de PCR e cultura negativos. Também são válidos na triagem de indivíduos com alto risco de doenças sexualmente transmissíveis e em mulheres grávidas com diagnóstico prévio de herpes genital. Contudo, ressaltam que esses testes não são úteis quando se pretende diferenciar o HSV-1 do HSV-2, ou em crianças menores de 14 anos, pois neste grupo têm uma baixa sensibilidade e especificidade.

### **5.1.6 Tratamento e Prevenção**

Actualmente, não há cura para infecções pelo HSV-2, contudo existem opções de tratamento e prevenção disponíveis para controlar os sintomas e reduzir a transmissão. O tratamento antiviral, consiste em medicamentos antivirais, como o aciclovir, o valaciclovir e o famciclovir, que são frequentemente prescritos para tratar o HSV-2. Eles ajudam a reduzir a gravidade e a duração dos surtos, aliviar os sintomas e diminuir o risco de transmissão (Sauerbrei, 2016). Os antivirais demonstraram diminuir as recidivas sintomáticas do herpes genital e a frequência de exclusão viral, mas não há evidência actual de que eles impedem a transmissão de HSV para recém-nascidos (Mustafa *et al.*, 2016).

Nas pessoas que têm surtos frequentes ou graves de HSV-2, a terapia supressiva pode ser recomendada. Nesse caso, medicamentos antivirais são tomados diariamente para reduzir a frequência e a gravidade dos surtos. Isso também pode ajudar a diminuir o risco de transmissão para os parceiros sexuais. Existem dados preliminares que mostram que a terapia supressiva antiviral de parceiros infectados com HSV-2 em relações heterossexuais discordantes diminui a taxa de aquisição de HSV-2 nos parceiros seronegativos (Mustafa *et al.*, 2016).

Os preservativos demonstraram diminuir a transmissão de HSV-2 para parceiros não-infectados. No entanto, para serem eficazes, eles devem ser usados correctamente e consistentemente, mesmo na ausência de lesões ou pródrómo, pois o vírus também pode ser transmitido através do contacto com áreas não cobertas pelo preservativo, não oferecendo uma protecção completa (Azambuja *et al.*, 2004).

Durante um surto de HSV-2, é altamente recomendável evitar actividade sexual para reduzir o risco de transmissão. O vírus é mais contagioso durante esse período, quando as lesões genitais estão presentes. É também importante fazer o diagnóstico correcto do HSV-2 e buscar aconselhamento médico adequado. Um profissional de saúde pode fornecer informações detalhadas sobre o vírus, opções de tratamento, gestão de surtos e prevenção da transmissão. Além disso, é essencial praticar uma boa higiene pessoal, evitar a partilha de objectos pessoais que possam estar em contacto com as lesões activas e informar os parceiros sexuais sobre a infecção para que possam tomar medidas preventivas (Sauerbrei, 2016).

Existem diferentes abordagens em estudo para o desenvolvimento de uma vacina contra o HSV-2. Alguns dos principais tipos de vacina que estão sendo investigados incluem em primeiro, as vacinas de subunidades que são projectadas para apresentar ao sistema imunológico partes específicas do vírus HSV-2, como proteínas virais com o objectivo de estimular uma resposta imunológica protectora contra o vírus, sem expor a pessoa à infecção real. Várias proteínas virais estão sendo estudadas como candidatas a vacinas de subunidades (Sauerbrei, 2016). Em segundo, as vacinas de DNA que contêm pequenos pedaços de DNA do vírus HSV-2 e que quando administradas, essas vacinas são projectadas para induzir a produção de proteínas virais pelo próprio corpo, estimulando uma resposta imunológica (Wijesinghe *et al.*, 2021). E por fim as vacinas de vector viral, onde um vírus atenuado ou modificado, é usado para transportar componentes do vírus HSV-2 ao corpo. Isso pode incluir genes virais ou proteínas virais que estimulam uma resposta imunológica protectora (Zhang *et al.*, 2017).

É importante destacar que o desenvolvimento de vacinas é um processo complexo e demorado, que envolve várias etapas de pesquisa, testes clínicos em humanos e aprovação regulatória. Embora haja progresso na pesquisa de vacinas contra o HSV-2, ainda não há uma vacina aprovada disponível para uso generalizado (Zhu *et al.*, 2014). No entanto, os actuais

progressos e a investigação sobre as vacinas contra o HSV utilizam técnicas modernas e linhas de desenvolvimento mais refinadas para criar vacinas com melhor potencial terapêutico (Wijesinghe *et al.*, 2021).

## 5.2 HSV e HIV

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos demonstram a sinergia entre herpes genital e o HIV-SIDA (Celum *et al.*, 2004). As infecções por HSV são regularmente associadas a depressão transitória da imunidade mediada por células, já que há uma íntima relação entre a infecção pelo vírus e a competência imunológica celular do hospedeiro, como ocorre com os pacientes infectados pelo HIV (Penello *et al.*, 2010). O herpes simples recorrente, com mais de 1 mês de duração, é doença definidora do SIDA. Admite-se que a quase totalidade destes casos é fruto da reactivação do HSV latente (Hagan *et al.*, 2010). As recidivas costumam ser mais frequentes, mais extensas, e de maior duração que em pacientes imuno comprometidos. O Herpes simplex visceral e a encefalite herpética também são mais comuns nos pacientes com HIV-SIDA gravemente imunodeprimidos (Hagan *et al.*, 2010).

Pelo menos dois mecanismos podem ser importantes no aumento da transmissão de HIV associada a actividade sexual em pacientes infectados por HSV (Penello *et al.*, 2010). O primeiro mecanismo sugere que as úlceras genitais herpéticas sintomáticas frequentemente causam inflamação local e rompimento da mucosa do tracto genital, o que pode facilitar a entrada do HIV durante a exposição aos fluidos genitais. Outro mecanismo sugere que úlceras genitais herpéticas aumentam selectivamente o recrutamento local de células CD4+, que podem servir como alvos para o HIV no tecido da mucosa. Também foi observado que HIV capazes de replicação foram isolados em lesões de HSV-2 (Celum *et al.*, 2004 e Penello *et al.*, 2010). Essa associação entre o HIV e a aquisição de infecção pelo HSV, principalmente uma infecção recente pelo HSV, foi confirmada em um estudo caso-controlo em pacientes que frequentavam clínicas de ITS da Tanzânia, onde observaram que dos 70 homens que seroconverteram para HIV, 60 ocorreram em indivíduos com infecção por HSV-2 (Rodrigues *et al.*, 2002 e Todd *et al.*, 2006). Porém, de acordo com Lupi, (2000) não está clara a exacta importância da co-infecção do HIV com o HSV, já que não há uma explicação clara para o facto de que a seroprevalência do HSV-2 dobra quando comparamos indivíduos sexualmente promíscuos seronegativos para o HIV e outros já HIV-

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

positivos. Blower *et al.* (2004) reforçam ainda a necessidade de intervenções eficazes na aplicação das estratégias de controlo de infecção de HSV-2 destinadas a limitar a transmissão do HIV.

Os ensaios clínicos avaliando o impacto do tratamento antiviral em indivíduos infectados por HSV-2 com o aciclovir ou valaciclovir sobre a incidência da transmissão sexual do HIV pode fornecer a informação essencial sobre como implementar terapias de intervenção em escala global (Blower *et al.*, 2004 e Celum *et al.*, 2005). Há também dados promissores sobre o uso de um gel vaginal que possui actividade antiviral contra o HIV e o HSV (Keller *et al.*, 2006).

## **6. Enquadramento conceptual /Marco Teórico**

O enquadramento conceptual da prevalência e incidência do HSV-2 podem ser abordados a partir de várias perspectivas, como a epidemiológica, a social, a comportamental e a biológica, assim como os principais factores que influenciam a sua disseminação.

Em termos epidemiológicos, o HSV-2 tem alta prevalência mundial, com variações significativas dependendo da região e dos grupos populacionais. Dados da Organização mundial de Saúde (OMS) indicam que cerca de 10-20% da população adulta mundial está infectada, com picos de prevalência em regiões da África Subsaariana (WHO, 2022). Em populações de alto risco, essa prevalência pode ser consideravelmente maior, frequentemente ultrapassando 50%. Na África, a prevalência entre mulheres jovens pode chegar a 60%, especialmente entre trabalhadoras do sexo. Essa alta taxa de infecção está associada a factores como pobreza, falta de acesso a serviços de saúde, barreiras culturais ao uso de preservativos, e a alta taxa de coinfeção com o HIV (Looker *et al.*, 2015).

A vulnerabilidade dessas populações está muitas vezes ligada a um conjunto de factores sociais e comportamentais, incluindo o estigma e a discriminação que podem dificultar o acesso a cuidados de saúde e a informações sobre prevenção; as relações de poder desiguais, onde em muitas situações, a negociação do uso de preservativos é difícil, especialmente para mulheres e trabalhadores do sexo, proporcinando práticas sexuais desprotegidas; múltiplos parceiros sexuais e por último o uso de drogas e álcool que pode influenciar nas decisões sexuais (Freeman *et al.*, 2006; Fearon *et al.*, 2017).

A alta prevalência de HSV-2 em muitas populações resulta do facto de esta ser uma infecção permanente, que é altamente infecciosa e muitas vezes transmitida na ausência de sintomas (Olsson *et al.*, 2017). Vários estudos avaliaram os factores de risco para a infecção por HSV-2 em grupos de alto risco, mas poucos foram realizados na população em geral, especialmente entre adolescentes (Sen e Barton, 2007).

A identificação de factores de risco é vital para fins de prevenção, especialmente em áreas com alto risco de aquisição de HIV. Além disso, como o HIV compartilha riscos comuns com o HSV-2, abordando os factores de risco do HSV-2 provavelmente também reduzirão as taxas de infecção pelo HIV (Korr *et al.*, 2017).

Os factores de risco identificados para a aquisição do HSV-2 incluem a iniciação sexual precoce, história prévia de infecções transmitidas sexualmente (ITS), como uretrite e sífilis, história prévia de abortos e número de abortos provocados e multiplicidade de parceiros sexuais (Looker *et al.*, 2008). Penello *et al.*, (2010) acrescenta, ainda, género feminino, baixo nível socioeconómico, idade avançada, raça negra ou hispânica. A infecção prévia pelo HSV-1 actua como factor protector, provavelmente devido à imunidade cruzada, reduzindo a incidência de HSV-2, bem como aumentando em três vezes a taxa de infecção assintomática.

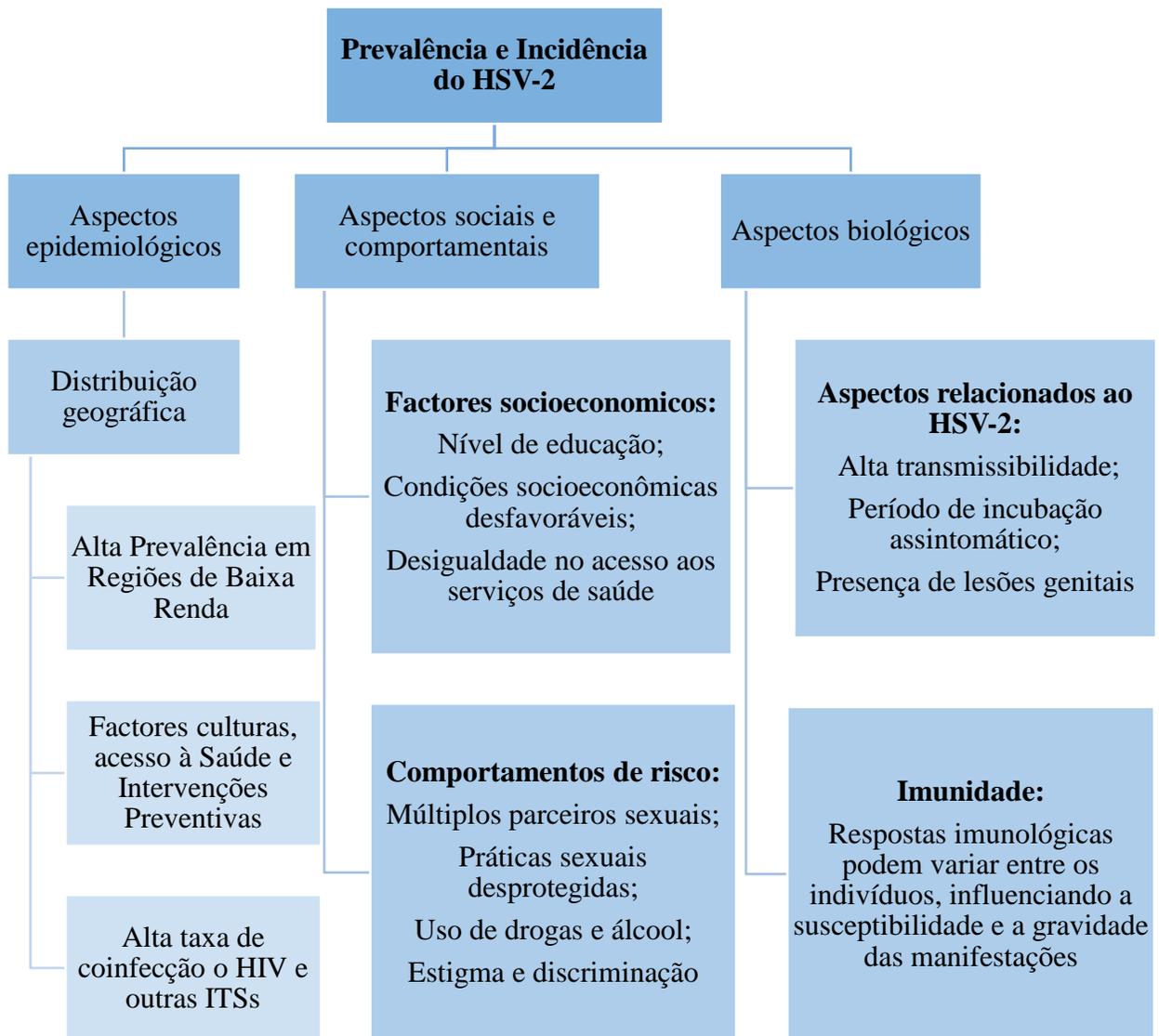
Sabe-se também que a circuncisão masculina reduz significativamente a infecção por HSV-2 e HIV. Esta redução de risco é pensada para ser mediada por uma redução nas úlceras genitais associadas ao HSV-2 (Akinyi *et al.*, 2017).

Estudos demonstraram que mais mulheres do que homens têm a infecção por HSV-2 prevalente (267 milhões contra 150 milhão). A razão mais provável para isso é que as mulheres apresentam factores anatómicos que as predispõem a serem mais susceptíveis à infecção por HSV-2 do que os homens, embora diferentes padrões de comportamento sexual entre os sexos podem expor mulheres com maior risco de infecção (Looker *et al.*, 2015).

Segundo Akinyi *et al.*, (2017) a incidência do HSV-2 é maior nos mais jovens, e que nos locais com alta prevalência e grande número de jovens infectados, a incidência torna-se baixa nas idades mais avançadas. Concluindo-se desta forma que a prevalência de HSV-2 aumenta com a idade, onde entre as pessoas de 14 a 19 anos de idade, é estimada em 1,4% em comparação com 26,1% nas pessoas entre os 40 e 49 anos, isto pelo facto de ser uma infecção vitalícia, pois

tendências de prevalência ao longo do tempo podem confundir tendências ao longo da idade (Looker *et al.*, 2015 e Feltner *et al.* 2016).

A figura 4 ilustra um esquema conceptual que pode servir como base para entender os diferentes factores que influenciam a prevalência e a incidência do HSV-2 em populações de alto risco, oferecendo uma visão abrangente das interações sociais, comportamentais e biológicas.



**Figura 4:** Esquema de enquadramento conceptual da prevalência e incidência do HSV-2.

## **7. Metodologia**

### **7.1.Desenho de estudo**

Trata-se de um estudo epidemiológico combinado de Coorte-transversal, onde foram analisados os resultados para HSV-2 e avaliados os dados sociodemográficos, comportamentais de voluntários rastreados e incluídos para avaliar a incidência numa coorte conduzida no Centro de Investigação em Saúde e Treino da Polana Caniço (CISPOC) intitulada “Coorte e Desenvolvimento do Site para Avaliar a Incidência da Infecção. por HIV, Taxa de Retenção e Disposição de Adultos para Participar em Futuros Testes de Vacinas Contra o HIV em Moçambique (Protocolo RV-363/WRAIR #1996)”.

A componente transversal do estudo permitiu determinar a prevalência e os factores associados à infeção pelo HSV e a componente de coorte permitiu avaliar a incidência da infeção pelo HSV-2 na população em estudo.

### **7.2.Descrição do Local do estudo principal**

O estudo principal decorreu no Centro de investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço (CISPOC), no Hospital Geral da Polana Caniço, localizado no Bairro de Polana Caniço A, Distrito Municipal Ka Maxaquene, Cidade de Maputo (Conselho Municipal de Maputo, 2013).

O recrutamento dos participantes do estudo foi feito em locais estratégicos da Cidade de Maputo como triagem de adultos, gabinetes de aconselhamento e testagem em saúde, consultas pós-natal e de planeamento familiar e Serviços Amigos dos Adolescentes e Jovens (SAAJ) e nas filas de espera dos Centros de Saúde e dos Hospitais, escolas secundárias nocturnas e universidades, locais que podem servir como pontos focais para populações heterossexuais, homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres, como bares, discotecas, mercados, aldeias de pescadores, quartéis, salões de beleza e eventos recreativos para adultos.

A cidade de Maputo tem uma população de 1 127 563 habitantes, dos quais 55,8% se encontra na faixa etária dos 15 aos 49 anos, sendo portanto uma população maioritariamente jovem (INE, 2021). Está localizada no sul de Moçambique, a oeste da Baía de Maputo, no Estuário do Espírito Santo, onde desaguam os rios Tembe, Umbeluzi, Matola e Infulene. Situa-se a uma altitude média de 47 metros. Os limites do município se encontram entre as latitudes 25° 49' 09" S (extremo norte) e 26° 05' 23" S (extremo sul) e as longitudes 33° 00' 00" E (extremo leste - considerada a ilha

**Prevalência e Incidência da infeção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

de Inhaca) e 32° 26' 15" E (extremo oeste). O município de Maputo possui uma área de 346,77 quilómetros quadrados e é delimitado pelo distrito de Marracuene, a norte; o município da Matola, a noroeste e oeste; o distrito de Boane, a oeste; e o distrito de Matutuíne, ao sul; todos, pertencentes à província de Maputo (Conselho Municipal de Maputo de Maputo, 2013). A cidade de Maputo está dividida em 7 distritos municipais, KaMpfumo, KaMaxaquene, KaMavota, Nlhamankulu, KaMubukwana, KaTembe e KaNyaka, como descrito na figura abaixo (Figura 5).



**Figura 5:** Esboço da Cidade de Maputo com a divisão administrativa do Município de Maputo.

**Fonte:** Conselho Municipal de Maputo (2013).

### 7.3. Período do estudo

O estudo principal (coorte RV-363/WRAIR #1996) teve início em Novembro de 2013 onde foram rastreados cerca de 1150 participantes dos quais 505 voluntários foram incluídos no estudo. A inclusão foi feita entre Janeiro e Dezembro de 2014 e o seguimento até a última visita foi feita até Dezembro de 2017, durante este período foi feita a recolha dos dados sociodemográficos, comportamentais e foram colhidas e testadas as amostras de soro para o HSV-2 e outras doenças

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

de transmissão sexual (HIV, Sífilis e Hepatite B). O presente estudo decorreu entre Janeiro de 2023 a Setembro de 2024.

#### **7.4. População do estudo**

Neste estudo participaram indivíduos dos 18 aos 35 anos, rastreados e incluídos para a coorte de incidência do HIV (RV-363/WRAIR #1996), residentes na Cidade de Maputo.

##### **7.4.1. Amostra e Amostragem**

Foram seleccionados participantes do estudo de coorte RV-363. Portanto a amostragem foi por conveniência devido a facilidade de acesso a base de dados. O tamanho da amostra foi constituído por dados correspondentes a 1150 participantes referentes ao número total de rastreados na coorte para determinar a prevalência e 505 referente o número de participante incluídos no estudo principal para determinar a incidência.

##### **7.4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão**

###### **7.4.2.1. Critérios de inclusão**

- Participantes rastreados para a coorte RV-363 com resultados para HSV-2 para determinar a prevalência.
- Participantes incluídos na coorte RV-363 que foram seguidos até a última visita do estudo e com resultado negativo para HSV-2 no rastreio, para determinar a incidência.

###### **7.4.2.2. Critérios de exclusão**

- Participante sem resultado para o HSV-2.
- Participantes com resultados indeterminados para o HSV-2.

#### **7.5. Procedimentos de recolha de dados**

Os dados sociodemográficos foram colhidos no estudo principal usando o formulário de dados sociodemográficos (ver apêndice I). Os dados comportamentais foram colhidos usando o questionário de seguimento para avaliação do comportamento específico do estudo RV-363/WRAIR (ver apêndice II). Os dados clínicos, foram colhidos usando os Formulários de Relatório de Casos (CRFs) específicos do estudo RV-363/WRAIR #1996 (ver apêndice III).

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

Os testes laboratoriais foram feitos na visita de rastreio e de seguimento de estudo principal. Para a testagem de HIV foi utilizando o teste rápido de anticorpos Alere Determine HIV-1/2 (Alere, Japão), as amostras recativas foram confirmadas por um segundo teste rápido, o Unigold HIV 1/21 (Trinity Biotech PLC, Irlanda). Os resultados discordantes foram resolvidos utilizando um ELISA de quarta geração, Genscreen Ultra HIV Ag-Ab1 (Biorad, França). Para a testagem de Sífilis foi usado o teste rápido de reagina de plasmina (RPR) (Human Diagnósticos Worldwide, Alemanha), as amostras reactivas em qualquer título foram avaliadas com um teste específico treponémico, Serodia-TP-PA (Fujirebio, Japão) e as amostras positivas tanto para RPR como para TPPA foram consideradas positivas para sífilis. Para a testagem de Hepatite B foi usando o teste de ELISA GS HBsAg EIA 3,0 (Bio-Rad Laboratories, Inc) para detecção de antígeno de superfície de Hepatite B. Para a testagem de HSV-2 foram usados 2 testes de ELISA, o kit ELISA HSV 2 IgG (Human Diagnostics Worldwide, Alemanha) e o kit ELISA HSV IgM (Human Diagnostics Worldwide, Alemanha) para detecção de anticorpos de imunoglobulina humana classe G para o vírus Herpes simplex e lidos a uma absorvância de 450nm. Para ambos os kits, o valor de  $A_{450} \geq \text{corte} + 15\%$  significa que o resultado era positivo e para o valor de  $A_{450} \leq \text{corte} + 15\%$  significa que o resultado era negativo, os resultados dentro do intervalo foram considerados indeterminados.

Todos os dados foram colhidos em entrevistas aos participantes feitas durante as visitas do estudo. Os documentos foram compilados no processo individual de cada participante do estudo e posteriormente transferidos para a base de dados.

## **7.6. Variáveis**

No presente estudo foram analisadas as seguintes variáveis recolhidos da base de dados do estudo principal: sexo, idade, estado civil, nível de escolaridade, residência, *status* social, circuncisão masculina, orientação sexual, número de parceiros sexuais, história de infecção por ITSs, idade de início da vida sexual, resultado dos testes de HSV-2, HIV, Sífilis e Hepatite B.

## **7.7. Plano de gestão e análise de dados**

A análise estatística foi feita usando o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20. Primeiro foram feitas as estatísticas descritivas para resumir os dados demográficos e outras características dos participantes, onde as variáveis categóricas foram

apresentadas em tabelas ou gráficos de frequências e percentagens. As medianas e os intervalos interquartis (IQRs) foram utilizados para os dados que não eram normalmente distribuídos e as diferenças entre os grupos foram testadas através do teste de soma de postos de Wilcoxon. Para as variáveis categóricas, usou-se o teste  $X^2$  (Qui-quadrado) de Pearson e a análise de regressão logística univariada foram realizadas examinar características potencialmente associadas à presença de infecção pelo HSV-2. Os resultados foram apresentados como odds ratios (OR) com intervalos de confiança (CI) de 95% e valores de  $p$  para estabelecer a relação entre as diferentes variáveis. Foram considerados os valores  $P$  menores que 0,05 ( $P < 0,05$ ), o valor de OR com o CI (se  $OR > 1$  a variável aumenta a chance do evento ocorrer, se  $OR < 1$ , reduz a chance) como indicadores de significância.

A prevalência do HSV-2 foi calculada como o número de participantes que testaram positivo para HSV-2 no rastreio na coorte dividido pelo número de participantes rastreados.

$$\text{Prevalência de HSV - 2} = \frac{\text{Número de casos positivos para HSV - 2 no rastreio}}{\text{Número dos participantes rastreados}}$$

A incidência acumulativa do HSV-2 foi calculada como o número de participantes que soroconverteram para HSV-2 durante o acompanhamento dividido pelo número total de participantes negativos para HSV-2 no rastreio. Como a incidência observada foi para um período de dois anos, a incidência anual foi calculada dividindo a incidência cumulativa pelo número de anos (2) para obter a taxa anual média.

$$\text{Incidência acumulativa de HSV - 2} = \frac{\text{Número de casos positivos para HSV - 2 durante 2 anos}}{\text{Número de participantes negativos no rastreio}}$$

$$\text{Incidência anual de HSV - 2} = \frac{\text{Incidência acumulativa de HSV - 2}}{\text{Número de anos de seguimento}}$$

## **8. Considerações éticas**

### **8.1.Revisão do protocolo**

O Protocolo principal cujo o presente estudo está referido como um objectivo exploratório, foi submetido e aprovado pelo Comité Nacional de Bioética para Saúde a 02 de Outubro de 2013 (Ref: 282/CNBS/13) e a última carta de renovação do estudo foi aprovada a 18 de Julho de 2018 (Ref: 273/CNBS/18), demonstrados nos anexo I e II respectivamente. Para o presente estudo o protocolo foi aprovado pelo Comité Científico e Comité Institucional de Bioética para Saúde da Faculdade de Medicina da UEM e Hospital Central de Maputo (CIBS FM&HCM) código CIBSFM&HCM/28/2024 (anexo III).

### **8.2.Confidencialidade**

A confidencialidade dos participantes do estudo principal foi mantida através da atribuição de número único de identificação que foi usado em todos os formulários de estudo contendo dados de entrevistas, clínicos e laboratoriais. Este número de identificação foi vinculado ao nome da pessoa e informações de contacto em um banco de dados de registo. O registo e os documentos que continham os nomes e / ou as assinaturas dos participantes foram mantidos separadamente de todos os outros documentos do estudo que continham dados de participantes. Todos os documentos de estudo foram armazenados em salas fechadas ou armários com acesso limitado. As amostras receberam um número de identificação exclusivo para vinculá-los a outros resultados laboratoriais e dados do questionário do mesmo participante. Os bancos de dados foram protegidos por senha. Os resultados do estudo foram apresentados como dados agregados, sem informações pessoais.

### **8.3.Consentimento informado**

O consentimento informado para os participantes do estudo principal é aplicável para a realização de estudos futuros e consequentemente abrange o estudo em questão (ver apêndice IV).

Este consentimento por escrito foi obtido de cada voluntário antes da inscrição no estudo de forma confidencial. Uma cópia do formulário de consentimento informado assinado foi entregue ao participante. No caso em que o indivíduo elegível fosse analfabeto e / ou incapaz de escrever ou assinar o seu nome, ele forneceu uma impressão digital na presença de uma testemunha

alfabetizada independente que devia estar presente durante todo o processo de consentimento informado e devia assinar o formulário como testemunha.

#### **8.4.Potenciais riscos e benefícios**

Para o estudo principal o potencial risco existente foi na colheita de sangue que pode causar equimose, dor, sensibilidade, vermelhidão, inchaço, prurido, sangramento e raramente lesão muscular ou infecção no local da inserção da agulha. Para minimizar esses riscos, a colheita foi feita por um flebotomista devidamente treinado em técnica estéril. Portanto para a presente análise secundária de dados não existe nenhum risco e benefício directo para os participantes do estudo.

### **9. Limitações do estudo**

O estudo teve as seguintes limitações:

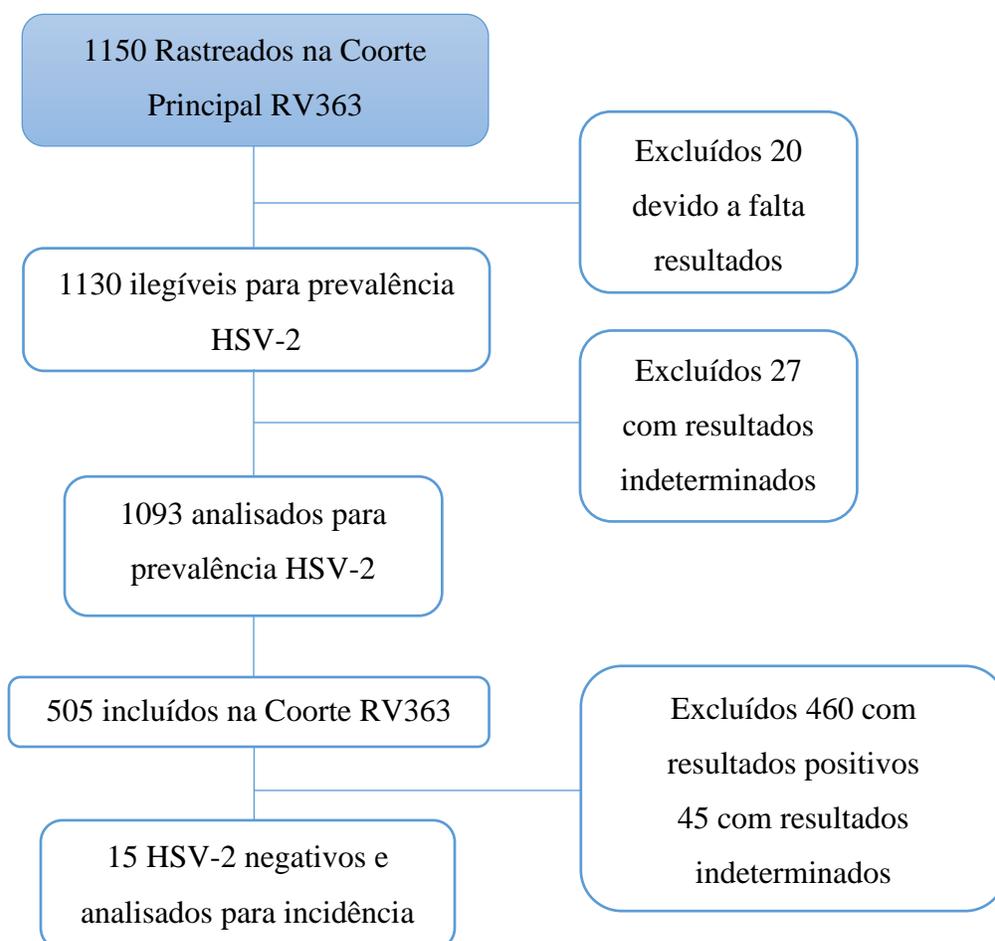
- Falta de dados socio-demográficos e clínicos dos participantes na visita de rastreio e na última visita do estudo, o que dificultou a análise e interpretação dos dados.
- O método de amostragem de conveniência em nosso recrutamento, o que provavelmente possa ter introduzido um viés de selecção, porque houve perda de mais da metade dos indivíduos com resultado negativo para o HSV-2 e poderiam ser incluídos para avaliar a incidência do HSV-2.
- Falta de uso de testes mais sensíveis capazes de diferenciar os subtipos HSV-1 e HSV-2 com maior precisão.
- O baixo número de participantes incluídos para avaliar a incidência do HSV-2, o que impossibilitou a validação externa e a generalização dos resultados de incidência para populações maiores e a associação dos factores de risco com a aquisição do HSV-2.

## 10. Resultados e discussão

### 10.1. Resultados

#### 10.1.1. População de estudo

Dos 1150 adultos, com idades entre 18-35 anos rastreados na Coorte principal, 20 participantes não fizeram a colheita de sangue, portanto não tinham resultados disponíveis, 1130 foram testadas para HSV-2 e 1.093 tinham resultados de testes válidos para HSV-2 e foram elegíveis para determinar a prevalência. Dos rastreados na coorte RV363, 505 participantes foram incluídos e acompanhados prospectivamente por dois anos e destes 460 possuíam resultados válidos para HSV-2, 15 tiveram um resultado negativo na visita do rastreio e foram retestados na última visita do estudo para determinar a incidência do HSV-2, como ilustrado na figura 6.



**Figura 6:** Esquema de selecção da população do estudo.

### 10.1.2. Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas

As características sociodemográficas, comportamentais e clínicas iniciais destes 1093 participantes incluídos nestas análises são apresentadas na Tabela 1. A idade mediana foi de 21 anos com um intervalo interquartil de 6, onde 73,7% eram da faixa etária de 18-25 anos, 54% eram mulheres e 76,7% dos participantes eram solteiros. A maioria dos participantes (87,9%) tinha pelo menos algum ensino secundário, 52,1% eram estudantes a tempo inteiro e 62,1% dos participantes não tinham nenhuma renda mensal. A mediana de idade no início da vida sexual foi de 17 anos com um intervalo interquartil de 2 e o número mediano de parceiros sexuais nos últimos três meses foi de 2. Um total de 5% dos participantes do sexo masculino referiu ter tido relações sexuais com homens. 58% dos homens foram circuncidados. 95% não reportaram nenhuma ITS nos últimos três meses. Cerca de 10,5% eram HIV positivos, 0,2% tinham coinfeção com HIV, HBV, HSV-2 e Sífilis.

**Tabela 1A:** Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes rastreados para HSV-2 (N = 1.093).

Características		Total Rastreados	
		N	(%)
<b>Género</b>		<b>1093</b>	
	Masculino	500	46
	Feminino	593	54
<b>Idade (anos); Mediana (IQR)</b>		21	6
<b>Idade (anos)</b>		<b>1093</b>	
	18-24	805	73,7
	25-35	288	26,3
<b>Estado civil</b>		<b>1093</b>	
	Solteiro	838	76,7
	Casado/União de facto	206	18,9
	Separado/Divorciado/Viúvo	48	4,4
<b>Educação</b>		<b>1093</b>	
	Primário ou menor	132	12,1
	Secundário ou superior	961	87,9
<b>Ocupação</b>		<b>1093</b>	
	Desempregado	149	13,6
	Dona (o) de casa	31	2,8
	Estudante	569	52,1
	Com emprego	344	31,5

**Tabela 2B:** Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes rastreados para HSV-2 (N = 1.093).

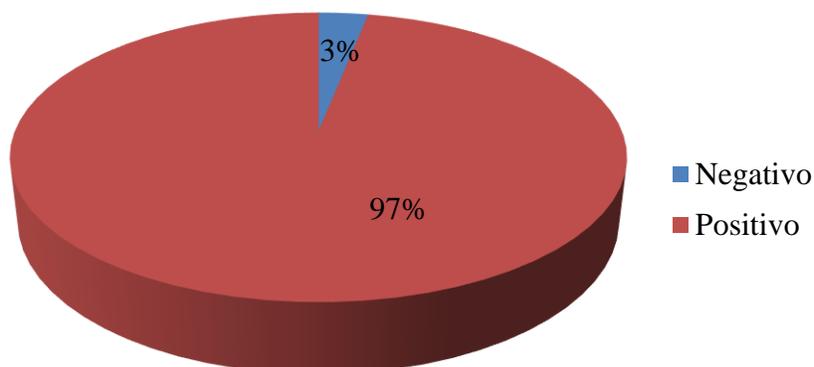
Características	Total Rastreados	
	N	(%)
<b>Rendimento mensal (MZN)</b>	<b>1093</b>	
Nenhuma	678	62,1
5000 ou menos	301	27,5
> 5000	114	10,4
<b>Idade da primeira relação sexual (anos); mediana (IQR)</b>	17	2
<b>Idade da primeira relação sexual (anos)</b>	<b>1090</b>	
<15	143	13,1
15-18	763	70,0
19-24	132	12,1
>=25	52	4,8
<b>N. parceiros sexuais nos últimos 3 meses; mediana (IQR)</b>	2	1
<b>N. parceiros sexuais nos últimos 3 meses</b>	<b>1030</b>	
1	383	37,2
2	397	38,5
>=3	250	24,3
<b>HSH nos últimos 3 meses (Sexo masculino apenas)</b>	<b>500</b>	
Não	475	95
Sim	25	5
<b>Circuncisão (Sexo masculino apenas)</b>	<b>500</b>	
Não	210	42
Sim	290	58
<b>Reporte de ITS nos últimos 3 meses</b>	<b>1090</b>	
Não	1035	95
Sim	55	5
<b>Hepatite B (HBV)</b>	<b>1068</b>	
Negativo	989	92,6
Positivo	79	7,4
<b>Sífilis</b>	<b>1092</b>	
Negativo	963	88,2
Positivo	129	11,8
<b>HIV</b>	<b>1091</b>	
Negativo	976	89,5
Positivo	115	10,5

**Tabela 3C:** Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes rastreados para HSV-2 (N = 1.093).

Características	Total Rastreados	
	N	(%)
<b>HBV+Sífilis+HIV+HSV-2</b>	<b>26</b>	
Negativo	24	2,3
Positivo	2	0,2

### 10.1.3. Prevalência do HSV-2

Dos 1.093 participantes rastreados, 27 tiveram resultados indeterminados de HSV-2 e foram excluídos da análise. Em geral, prevalência de HSV-2 foi de 1059 (96,9%) intervalo de confiança [IC] 95% (95,9% - 97,9%), como se pode observar na figura 7.



**Figura 7:** Prevalência do HSV-2.

#### 10.1.3.1. Factores associados a prevalência do HSV-2

Como-se pode verificar na tabela 2, as mulheres geralmente apresentaram uma prevalência de HSV-2 maior comparando com os homens, com razão de prevalência de 98%. Observou-se ainda que o género está associado a aquisição da infecção por HSV-2, onde existe cerca de 2,23 vezes a chance de uma pessoa de sexo feminino ficar infectada pelo HSV-2 em relação ao sexo masculino, com uma diferença estatisticamente significativa com o valor de  $p = 0,024$  (IC 95% [1,09-4,55]).

Verificou-se também que os indivíduos que relataram terem iniciado a relação sexual com idade igual ou acima de 25 anos de idade apresentavam menor chances de contraírem o vírus HSV-

2, onde o *odds ratio* de 0,22 (IC 95% [0,06-0,82]), com uma diferença estatisticamente significativa com o valor de  $p = 0.024$ , ou seja o início da relação sexual com idade igual ou acima de 25 anos de idade mostrou ser um factor protector para a aquisição do HSV-2.

Finalmente, pode-se verificar que 98,2% dos indivíduos com a idade entre os 25 aos 35 anos estavam infectados pelo HSV-2 comparando com os indivíduos com a idade entre os 18 e 24 anos, com uma diferença estatisticamente significativa com o valor de  $p = 0,050$ .

**Tabela 4A:** Factores associados à infecção por HSV-2 (N = 1093).

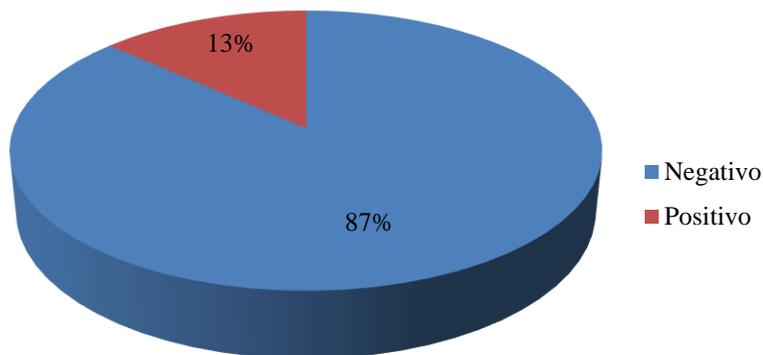
	<b>Total</b>	<b>HSV-2 positivos</b>		
<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P-value</b>
	1093	1059 (96,9)	95,7 - 97,9	
<b>Género</b>				
Masculino	500	478 (95,6)		
Feminino	593	581 (98,0)	2,23 (1,09-4,55)	0,024
<b>Idade</b>				
18-24	805	775 (96,3)		
25-35	288	284 (98,6)	2,75 (0,96-7,87)	0,050
<b>Estado civil</b>				
Solteiro	838	806 (96,2)		
Casado/União de facto	206	204 (99)	4.05 (0,96-17.0)	0,056
Separado/Divorciado/Viúvo	48	48 (100)	n/a	n/a
<b>Educação</b>				
Primário ou menor	132	130 (98,5)		
Secundário ou superior	961	929 (96,7)	0.45 (0,11-1,89)	0,419
<b>Rendimento mensal (MZN)</b>				
Nenhuma	678	653 (96,3)	<i>ref</i>	
5000 ou menos	301	294 (97,7)	1,61 (0,68-3,761)	0,273
> 5000	114	112 (98,2)	2,14 (0,50-9,18)	0,304

**Tabela 2B:** Factores associados à infecção por HSV-2 (N = 1093).

	<b>Total</b>	<b>HSV-2 positivos</b>		
<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P-value</b>
<b>Ocupação</b>				
Desempregado	149	142 (95,3)	<i>ref</i>	
Dona (o) de casa	31	30 (96,8)	1,48 (0,17-12,4)	0,719
Estudante	569	549 (96,5)	1,35 (0,56-3,26)	0,501
Com emprego	344	338 (98,3)	2,78 (0,91-8,41)	0,071
<b>Idade da primeira relação sexual (anos)</b>				
<15	143	139 (97,2)	<i>ref</i>	
15-18	763	742 (97,2)	1,01 (0,34-3,00)	0,976
19-24	132	129 (97,7)	1,23 (0,27-5,63)	0,783
>=25	52	46 (88,5)	0,22 (0,06-0,82)	0,024
<b>N. parceiros sexuais nos últimos 3 meses</b>				
1	383	373 (97,4)	<i>ref</i>	
2	397	384 (96,7)	0,79 (0,34-1,83)	0,792
>=3	250	242 (96,8)	0,81 (0,32-2,08)	0,663
<b>HSH</b>				
Não	1068	1036 (97,0)		
Sim	25	23 (92,0)	0,35 (0,08-1,57)	0,154
<b>Hepatite B (HBV)</b>				
Negativo	989	956 (96,7)		
Positivo	79	78 (98,7)	2,69 (0,36-20,0)	0,313
<b>Sífilis</b>				
Negativo	963	936 (97,2)		
Positivo	129	122 (94,6)	0,50 (0,21-1,18)	0,107
<b>HIV</b>				
Negativo	976	944 (96,7)		
Positivo	115	113 (98,3)	1,92 (0,45-8,10)	0,369

#### 10.1.4. Incidência do HSV-2

Dos 15 participantes negativos na visita de rastreio e que foram incluídos para a análise da incidência, 4 (26,7%) seroconverteram, após dois anos, portanto a incidência acumulativa foi de 26 por 100 pessoas ano, o que corresponde a uma incidência anual de 13 por 100 pessoas por ano (PY) a como ilustra a figura 8.



**Figura 8:** Incidência do HSV-2.

##### 10.1.4.1. Características dos participantes incluídos para avaliar a incidência do HSV-2

As características dos participantes incluídos para avaliar a incidência do HSV-2, estão descritos na Tabela 3. Destes 15 participantes incluídos para avaliar a incidência apresentavam as seguintes características no rastreio: mais da metade (60%) eram do sexo masculino, todos tinham idade entre os 18 aos 24 anos, com uma média de idade de 20,8 com um desvio padrão de 0,5. Todos possuíam o nível secundário ou acima, 93,3% eram solteiros e apenas 1 (6,7%) era casado ou vivia maritalmente, cerca de 80% não possuía uma renda mensal, 13,3% eram estudantes a tempo inteiro e 20% eram desempregados, 73,4% tiveram a sua primeira relação sexual entre os 15 ao 18 anos, 66,7% relataram ter 2 parceiros sexuais nos últimos 3 meses e todos reportaram não ter nenhum diagnóstico de ITSs nos últimos 3 meses. Todos os homens relataram que não fizeram sexo com outro homem e 75% eram circuncidados. Nenhum deles apresentava infecção por HIV, Hepatite B e Sífilis.

**Tabela 5A:** Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de participantes incluídos para determinar a incidência. (N = 15).

Características		Total rastreados	
		N	(%)
<b>Género</b>		<b>15</b>	
	Masculino	9	60
	Feminino	6	40
<b>Idade (anos); Média (sd)</b>		20,8	0,5
<b>Idade (anos)</b>		<b>15</b>	
	18-24	15	100
	25-35	0	0
<b>Estado civil</b>		<b>15</b>	
	Solteiro	14	93,3
	Casado/União de facto	1	6,7
	Separado/Divorciado/Viúvo	0	0
<b>Educação</b>		<b>15</b>	
	Nenhuma	0	0
	Primário	0	0
	Secundário ou superior	15	100
<b>Rendimento mensal (MZN)</b>		<b>15</b>	
	Nenhuma	12	80
	5000 ou menos	2	13,3
	> 5000	1	6,7
<b>Ocupação</b>		<b>15</b>	
	Desempregado	3	20
	Dona (o) de casa	2	60
	Estudante	9	13,3
	Com emprego	1	6,7
<b>Idade da primeira relação sexual (anos); mediana (IQR)</b>		17	2
<b>Idade da primeira relação sexual (anos)</b>		<b>15</b>	
	Não sabe	2	13,3
	<15	2	13,3
	15-18	11	73,4
	19-24	0	0
	>=25	0	0
<b>N. parceiros sexuais nos últimos 3 meses</b>		<b>9</b>	
	1	2	22,2
	2	6	66,7
	>=3	1	11,1

**Tabela 3B:** Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de participantes incluídos para determinar a incidência. (N = 15).

Características	Total rastreados	
	N	(%)
<b>HSH (Sexo masculino apenas)</b>	<b>9</b>	
Não	9	100
Sim	0	0
<b>Circuncisão (Sexo masculino apenas)</b>	<b>8</b>	
Não	2	25
Sim	6	75
<b>Reporte de ITS nos últimos 3 meses</b>	<b>15</b>	
Não	15	100
Sim	0	0
<b>Hepatite B (HBV)</b>	<b>15</b>	
Negativo	15	100
Positivo	0	0
<b>Sífilis</b>	<b>15</b>	
Negativo	15	100
Positivo	0	0
<b>HIV</b>	<b>15</b>	
Negativo	15	10
Positivo	0	0

#### 10.1.4.2. Factores associados a incidência do HSV-2

Devido ao tamanho amostral de 15 participantes não foi possível estabelecer uma associação entre os factores de risco estudados e a aquisição da infecção por HSV-2.

## 10.2. Discussão

A prevalência do HSV-2 neste estudo foi de 96,9% e a incidência foi de 13 por 100 pessoas-ano (PY), considerada muito elevada comparando com estudos anteriores feitos nos países em desenvolvimento, em África e nos restantes continentes. Considerando a informação disponível em Moçambique, este é o primeiro estudo de HSV-2 cujo recrutamento foi direccionado a vários grupos de alto risco para aquisição do HIV, usando uma estratégia baseada na comunidade na cidade de Maputo, Moçambique.

A maioria da população neste estudo foi recrutada em locais que podem servir como pontos focais para populações heterossexuais, homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres, como bares, discotecas, mercados, aldeias de pescadores, quartéis, salões de beleza e eventos recreativos para adultos e este facto pode estar associado à exposição a múltiplos parceiros sexuais.

Em adição, segundo Garland e Steben (2014), Samies e outros (2021) o HSV pode ser transmitido verticalmente para o bebé durante os períodos pré-natal ou pós-natal e a maioria das infecções são causadas pelo HSV-2. Uma mulher com um episódio primário de HSV no terceiro trimestre da gravidez tem 33% de chance de transmitir o vírus para o bebé o que pode também de certa forma ser uma das razões para a alta prevalência do HSV-2 no nosso país uma vez que o rastreio deste vírus não é feito devidamente no Sistema Nacional de Saúde.

Em estudos de revisão sistemática da epidemiologia do HSV-2 em diversos continentes, a seroprevalência do HSV-2 foi considerada mais elevada na África Subsaariana com 37%, 21% na América Latina e Caraíbas, 12% na Ásia e 8% na Europa (Harfouche *et al*, 2021 e AIMukdad *et al*, 2021). A seroprevalência variou muito de acordo com a classificação de risco sexual da população, e esta heterogeneidade explica a variação da seroprevalência entre os estudos. No entanto, a seroprevalência mostra ser muito elevada em populações como as trabalhadoras do sexo, os doentes com HIV e os utentes de clínicas de ITS (AIMukdad *et al*, 2021).

Numa pesquisa de base populacional em zona urbana de Kampala, Uganda, observou-se uma alta prevalência de infecção por HSV-2 (58%), demonstrando uma alta carga de herpes genital nesta população (Nakku-Joloba *et al.*, 2015). Em adultos em Brazzaville na República do Congo, foi observada uma prevalência do HSV-2 de 71% e em Ndola na Zâmbia foi de 55% (Weiss *et al.*, 2001). Contrariamente foi observado numa coorte para avaliar a incidência de HIV em adolescentes e adultos no Quênia cuja prevalência do HSV-2 foi de 26,6% (Akinyi *et al*, 2017). E numa pesquisa

realizada com trabalhadores de fábricas urbanas em Harare, Zimbabwe foi encontrada uma prevalência de 39,8% para o HSV-2 (McFarland *et al.*, 1999).

Por outro lado, existe uma imunidade clínica cruzada parcial entre HSV-1 e HSV-2 e, como resultado, a infecção genital primária HSV-2 pode ser assintomática em doentes com imunidade ao HSV-1 e vice-versa. Uma seroprevalência reduzida do HSV-1 entre jovens (adolescentes) e adultos pode estar associada a um maior número de infecções primárias por HSV-2 ou HSV-1 devido ao sexo oral (Penello *et al.*, 2010).

Um estudo realizado por Sen e Barton, em 2008, afirma que a utilização do teste de serologia específica para HSV é válido apenas em situações específicas como para rastreio do parceiro sexual assintomático de paciente com diagnóstico de herpes genital, ou na triagem de indivíduos com alto risco de doenças sexualmente transmissíveis e em mulheres grávidas com diagnóstico prévio de herpes genital. Contudo, ressaltam que esses testes podem não ser úteis quando se pretende diferenciar o HSV-1 do HSV-2 pois têm uma baixa sensibilidade e especificidade (Penello *et al.*, 2010 ). Neste estudo foi utilizado um teste serológico de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) específico para o HSV-2 (HSV 2 IgG kit da Human Diagnostics Worldwide, Germany, sensibilidade 97% e especificidade 100%), no entanto devido a relatos de existência de reactividade cruzada entre os serotipos HSV-1 e HSV-2, os resultados positivos podem também ser resultado de um título elevado de anticorpos contra o serotipo heterólogo, o que pode de certa forma ter influenciado na elevada prevalência do HSV-2.

De acordo com vários estudos feitos sobre a prevalência do HSV-2 na população a nível da África Subsaariana, verificou-se ainda que existem outros factores de risco associados ao HSV-2 como a idade, o sexo feminino, histórico de infecção por ITS, múltiplos parceiros, o nível socioeconómico e outros, para além de existir uma relação directa entre o HSV-2 e o HIV (Ghebremichael *et al.*, 2012; Looker *et al.*, 2015; Akinyi *et al.*, 2017).

Os nossos resultados demonstram que a prevalência do HSV-2 esteve associada com o género, onde as mulheres tiveram cerca de duas vezes mais chances de serem infectadas que os homens. Observações similares foram reportadas no estudo de Nakku-Joloba e colegas (2015) onde as mulheres tiveram cerca de duas vezes mais chances de adquirirem o HSV-2 e num estudo feito por Huai e colegas (2019) onde a prevalência de HSV-2 foi significativamente mais elevada em mulheres comparando com os homens.

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

Num estudo feito na Cidade da Beira em mulheres de alto risco de aquisição de HIV observou-se uma prevalência de HSV-2 de 60.6% (Meque *et al.*, 2014). Num outro estudo realizado por Abbai e colegas (2015) em três clínicas urbanas numa população de mulheres com idade mediana de 26 anos em Durban, África do Sul mostrou uma prevalência do HSV-2 de 73% e 65% num outro estudo realizado por Daniels e colegas (2016) também em Durban. Foi também verificado uma prevalência relativamente alta na mulheres trabalhadoras de sexo de 71.3% numa revisão sistemática da Africa Sub-Saariana (Harfouche *et al.*, 2021). A prevalência e incidência do HSV-2 são geralmente elevadas entre as jovens mulheres africanas, particularmente as que se envolvem em comportamentos sexuais de risco, incluindo a troca de sexo por dinheiro ou bens (Meque *et al.*, 2014).

As diferenças entre os sexos relativamente ao HSV-2 podem ser explicadas, em parte, pela suscetibilidade biológica do tracto genital feminino, que torna as mulheres vulneráveis às doenças sexualmente transmissíveis (De La Peña *et al.*, 2009; Dellar *et al.*, 2015). O provável aumento da suscetibilidade da mucosa genital na presença de contraceptivos hormonais nas mulheres, devido à redução das bactérias normais no tracto, foi proposto como explicação para a associação entre a infecção pelo HSV-2 e a utilização de contraceptivos, embora a utilização de contraceptivos hormonais possa ser um indicador de relações sexuais desprotegidas (Garnett *et al.*, 2004; Shust *et al.*, 2010).

Vários estudos demonstraram também que os factores socioeconómicos podem contribuir para a disparidade de género na prevalência do HSV-2. O nível de educação, normalmente mais baixo nas mulheres dos países em desenvolvimento, pode ser um co-fator para explicar a prevalência mais elevada nas mulheres, uma vez que o número de anos de escolaridade está associado a práticas sexuais mais seguras (Lagarde *et al.*, 2001). A prevalência mais elevada nas mulheres também pode ser reforçada por disparidades no acesso aos cuidados de saúde sexual das mulheres em populações com baixos rendimentos, onde se documentou que os factores culturais e sociais influenciam o acesso aos cuidados. A poligamia, o aumento do número de parceiros sexuais, especialmente entre os homens, a idade mais avançada dos parceiros, juntamente com o início precoce da vida sexual das raparigas, podem contribuir ainda mais para o risco mais elevado de contrair o HSV-2 (Lagarde *et al.*, 2001; Nakku-Joloba *et al.*, 2015).

Neste estudo foi também observado que a idade da primeira relação sexual é um factor associado a infecção do HSV-2, onde a população de jovens adultos que relataram o início da

primeira relação sexual com idade igual ou acima dos 25 anos tiveram menos chances de serem infectadas pelo HSV-2. Resultados similares foram observados por Wang e outros (2013) que a idade do início da actividade sexual foi um factor associado a infecção por HSV-2, onde os indivíduos que iniciaram a vida sexual com idade menor a 18 anos tiveram 2 vezes mais chances de adquirir o HSV-2. Contrariamente observou-se num estudo de seroprevalência de HSV-2 em pacientes com HIV em Nigeria, onde a idade de início da relação sexual não esteve associada a infecção por HSV-2 (Nwadike *et al.*, 2020).

Segundo Zimmer-Gembeck, 2022 a idade de início da relação sexual é um factor importante na aquisição de ITSs incluindo o HSV-2, pois pode estar associada a uma série de comportamentos e circunstâncias que aumentam o risco. Indivíduos que iniciam a vida sexual mais tarde podem ter conhecimento suficiente sobre práticas sexuais seguras, como o uso de preservativos, estes podem também ser mais selectivos em relação aos parceiros, o que pode diminuir a exposição a parceiros com ITSs (Patton e Viner, 2007; Zimmer-Gembeck, 2022).

Nos nossos resultados cerca de 10,5% eram HIV positivos, 2 (0,2%) participante apresentava coinfeção com HIV, HBV, HSV-2 e Sífilis e 2,3% eram negativos para essas ITSs. Contudo nenhuma destas ITSs mostrou estar significativamente associada a infecção pelo HSV-2 e não conseguimos determinar completamente seu verdadeiro efeito na infecção por HSV-2, pois a maioria da população obteve um resultado positivo para o HSV-2.

No entanto, segundo Looker e outros (2020) cerca 420.000 de 1,4 milhões de infecções incidentes por HIV adquiridas por transmissão sexual em indivíduos com idades entre 15 e 49 anos em 2016 são atribuíveis à infecção por HSV-2, e estima-se que 38-60% das novas infecções por HIV-1 em mulheres e 8-49% das novas infecções por HIV-1 em homens podem ser atribuídas à infecção por HSV-2 devido às condições que uma lesão genital herpética apresenta para a entrada e estabelecimento do HIV-1. Além disso, o tecido que rodeia uma lesão herpética é frequentemente rico em células T CD4+, a principal célula-alvo do HIV-1 (Zhu *et al.*, 2009; Ghebremichael *et al.*, 2012). Estas condições podem causar um aumento de 2 a 3 vezes na probabilidade do estabelecimento da infecção pelo HIV-1 e aumentar drasticamente a propagação da epidemia do HIV-1. Contudo o mecanismo biológico exato da sinergia do HSV-2 e do HIV não seja completamente compreendido (Akinyi *et al.*, 2017).

No presente estudo obteve-se uma incidência de 13 por 100 pessoas-ano (PY), considerada extremamente alta comparando com outros estudos. No entanto como a população neste estudo foi pequena (15 participantes) variações como a adição de um único caso adicional podem ter um impacto significativo no resultado final, o que indica a importância de repetir o estudo com populações maiores para confirmar a validade dos resultados. Portanto é importante reconhecer que as conclusões podem não ser generalizáveis para populações maiores, pois esta taxa pode superestimar ou subestimar o verdadeiro risco em uma população mais extensa.

Globalmente, a incidência de novas infecções por HSV-2 é significativa, com milhões de novos casos a cada ano. Aproximadamente 520 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas com HSV-2, e milhões de novas infecções ocorrem anualmente (Harfouche *et al*, 2024). A África Subsaariana apresenta algumas das mais altas taxas de incidência e prevalência de HSV-2 no mundo (Harfouche *et al*, 2024). Um estudo realizado na África do Sul estimou uma alta incidência de HSV-2 entre adultos jovens, com taxas variando entre 5 a 10% ao ano em determinadas populações (Kharsany *et al.*, 2014). Pesquisas no Quênia mostraram taxas de incidência anuais de HSV-2 de 4 por 100 pessoas-ano numa coorte de incidência de HIV de adolescentes e adultos (Akinyi *et al.*, 2017). Num estudo feito na China foi relatada uma incidência geral de 21,9 por 100 pessoas-ano (PY) (Wang *et al.*, 2013).

Neste estudo não foram observados factores que possam estar associados a aquisição do HSV-2 nestes participantes, devido ao tamanho da amostra que foi muito baixo. Contudo, estudos indicam que a incidência pode variar, mas é frequentemente alta devido a factores como a prática de sexo desprotegido, múltiplos parceiros sexuais e início precoce da actividade sexual aumentam o risco de infecção; a alta taxa de ITSs na região pode facilitar a transmissão do HSV-2; serviços de saúde inadequados e a falta de acesso a serviços de saúde sexual e a educação sexual; o estado imunológico, ou seja indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos são mais suscetíveis à infecção (Looker *et al.*, 2015).

## **11. Conclusões e recomendações**

### **11.1. Conclusão**

Neste estudo em que o principal objectivo era analisar a incidência e prevalência da infecção pelo vírus *Herpes simplex 2* (HSV-2) em participantes de uma coorte de incidência de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo, observou-se uma alta prevalência do HSV-2, especialmente entre mulheres, nesta população.

A infecção por HSV-2 foi associada ao sexo e a idade de início da vida sexual, onde o facto de ser mulher pode aumentar a chance de adquirir o HVS-2 e o início tardio da actividade sexual pode diminuir a probabilidade de infecção por HSV-2.

A incidência observada sugere uma alta taxa de transmissão do HSV-2 na população estudada, indicando uma situação que merece atenção, embora a população seja pequena.

Estes resultados destacam a importância de implementação de programas de prevenção e conscientização sobre o HSV-2 que abordem comportamentos sexuais de risco. Esforços de saúde pública devem ser direccionados para educar a população sobre as práticas seguras de sexo, promover o uso de preservativos, realizar triagem e oferecer tratamento adequado para aqueles que estão infectados.

### **11.2. Recomendações**

#### **A comunidade científica**

Realização de mais estudos para avaliação de factores de risco associados a aquisição do HSV-2 do como estudos de coorte, na população moçambicana em geral bem como em outras populações chaves e com uma tamanho amostral maior, para melhor percepção da dinâmica da doença no nosso contexto.

Realização de mais estudos exploratórios para melhor percepção da relação sinérgica entre o HVS-2 e HIV.

Recomenda-se o uso de testes confirmatórios mais sensível para detecção do vírus como o PCR que permitem diferenciar os anticorpos para HSV-1 e HSV-2, respectivamente herpes labial e genital, pelas reacções cruzadas.

Recomenda-se a necessidade de reavaliar os algoritmos do HSV-2 para melhorar a sensibilidade na detecção de potenciais seroconvertedores.

### **MISAU (Programa de HIV e ITS)**

Implementação de programas de saúde pública para o controlo e prevenção do HSV-2 eficazes para a população em geral, mas direccionados em especial as meninas adolescentes e mulheres, incluindo campanhas de educação sexual, promoção do uso de preservativos e acesso a serviços de saúde sexual, para combater a disseminação do HSV-2 e melhorar a saúde sexual.

Introdução no serviços de saúde o exame laboratorial do HSV-2 para melhor direccionamento, manuseio ou tratamento das lesões que advem da infecção por HSV-2, e a implementação da educação em saúde sobre o HSV-2 aos profissionais de saúde.

Realização de uma vigilância epidemiológica contínua para monitorar a incidência do HSV-2 e avaliar a eficácia das intervenções de saúde pública.

## 12. Referências

1. ABBAI, N.S., WAND, H. e RAMJEE, G., 2015. Prevalência e incidência do herpes simplex vírus tipo 2 (HSV-2) em mulheres de alto risco HIV-negativas em Durban, África do Sul. *BMC Infectious Diseases*, 15:11. doi: 10.1186/s12879-014-0739-4.
2. AKINYO, B., ODHIAMBO, C., OTIEGO, F., INZAULE, S., OSWAGO, S., KERUBO, E., NDIVO, R. e ZEH, C., 2017. Prevalência, incidência e correlatos da infecção por HSV-2 em um estudo de coorte de adolescentes e adultos com incidência de HIV no oeste do Quênia. *PLOS ONE*, 12, e0178907. doi:10.1371/journal.pone.0178907.
3. ALMUKDAD, S., HARFOUCHE, M., WETTSTEIN, A. e ABU-RADDAD, L.J., 2021. Epidemiologia do herpes simplex vírus tipo 2 na Ásia: uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão. *Lancet Regional Health - West. Pac.*, 12, 100176. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100176.
4. ARYAL, S., 2022. Herpes simplex vírus 1 (HSV-1): uma visão geral. Disponível em: <http://microbenotes.com/herpers-simplex-virus-1-hsv-1/>.
5. AZAMBUJA, T.W.F., BERCINI, F. e FULANETTO, T.W., 2004. Herpes simplex: uma revisão da literatura. *R. Fac. Odonto*, Porto Alegre, 45(2), pp. 43-46.
6. BLOOM, D.C., 2016. Latência do alphaherpesvírus: um estado dinâmico de transcrição e reativação. *Advances in Virus Research*, 94, pp. 53–80.
7. BLOWER, S. e MA, L., 2004. Calculando a contribuição das epidemias de Herpes simplex vírus tipo 2 para o aumento da incidência de HIV: implicações para o tratamento. *Clinical Infectious Diseases*, 39, pp. 240-247.
8. BRADLEY, H., MARKOWITZ, L.E., GIBSON, T. e MCQUILLAN, G.M., 2013. Seroprevalência dos vírus herpes simplex tipo 1 e 2 - Estados Unidos, 1999-2010. *Journal of Infectious Diseases*, pp. 325–333. doi:10.1093/infdis/jit458.
9. CELUM, C., LEVINE, R., WEAVER, M. e WALD, A., 2004. Herpes genital e o HIV: problema duplo. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, pp. 447-453.
10. CELUM, C.L., ROBINSON, N.J. e COHEN, M.S., 2005. Efeito potencial da terapia antirretroviral para o HIV tipo 1 e da terapia antiviral para o herpes simplex vírus tipo 2 na transmissão e aquisição da infecção por HIV tipo 1. *Journal of Infectious Diseases*, 191, pp. 107-114.

11. CHARLOTTE, J., HARFOUCHE, M., WELTON, N.J., TURNER, K.M., ABURADDAD, J., GOTTLIEB, S.L. AND LOOKER, K.J., 2020. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.*, 98, pp. 315–329.
12. Conselho Municipal de Maputo, 2013. *Perfil Estatístico do Município de Maputo*.
13. DANIELS, B., WAND, H., RAMJEE, G. E THE MDP Team, 2016. Prevalence of Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2) infection and associated risk factors in a cohort of HIV negative women in Durban, South Africa. *BMC Res Notes*, 9, p. 510.
14. DE LA PEÑA, J.G. AND SUAUA, A.M., 2009. Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior. *Medicina Balear*, 24(2), pp. 47–48.
15. DELLAR, R.C., DLAMINI, S., AND KARIM, Q.A., 2015. Adolescent girls and young women: key populations for HIV epidemic control. *J. Int. AIDS Soc.*, 18 (Suppl. 1), pp. 64–70.
16. EGAN, K.P., WU, S., WIGDAHL, B. AND JENNINGS, S.R., 2013. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J Neurovirol.*, 19(4), pp. 328–345.
17. FEARON, E., WIGGINS, R.D., PETTIFOR, A.E., MACPHAIL, C., KAHN, K., SELIN, A., GOMEZ-OLIVE, F.X., DELANY-MORETLWE, S., PIWOWAR-MANNING, E., LAEYENDECKER, O. AND HARGREAVES, J.R., 2017. Associations between friendship characteristics and HIV and HSV-2 status amongst young South African women in HPTN-068. *Journal of the International AIDS Society*, 20, p. e25029.
18. FELTNER, C., GRODENSKY, C., EBEL, C., COOK MIDDLETON, J., HARRIS, R.P., ASHOK, M., JONAS, D.E., 2016. Serological Screening for Genital Herpes: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Evidence Synthesis No. 149. AHRQ Publication No. 15-05223-EF-1*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
19. FREEMAN, E.E., WEISS, H.A., GLYNN, J.R., CROSS, P.L., WHITWORTH, J.A., HAYES, R.J., 2006. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*, 20(1), pp. 73–83.
20. GARLAND, S.M. AND STEBEN, M., 2014. Genital Herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28(7), pp. 1098–1110.

21. GARNETT, G.P., DUBIN, G., SLAOUI, M., DARCIS, T., 2004. The potential epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. *Sex Transm Infect*, 80, pp. 24–37.
22. GELLER, M., NETO, M.S., RIBEIRO, M.G., OLIVEIRA, L., NALIATO, E., ABREU, C., SCHECHTMAN, R.C., 2012. Herpes Simples: Atualização Clínica, Epidemiológica E Terapêutica. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, 24, pp. 260–266.
23. GEMENT, M.N., 2001. Herpes Simples Virus Type 2: Programmatic and Research Priorities in Developing Countries. *Report of a WHO/UNAIDS/LSHTM workshop (London, 14-16 February 2001)*. World Health Organization: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, Switzerland.
24. GHEBREMICHAEL, M., HABTZGI, D. AND PAINTSIL, E., 2012. Deciphering the epidemic synergy of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among women in sub-Saharan Africa. *BMC Research Notes*, 5, p. 451.
25. GIANNI, T., SALVIOLI, S., CHESNOKOVA, L.S., HUTT-FLETCHER, L.M., CAMPADELLI-FIUME, G., 2013. Alphavbeta6- and alphavbeta8-integrins serve as interchangeable receptors for HSV gH/gL to promote endocytosis and activation of membrane fusion. *PLoS Pathog.*, 9(12), p. e1003806.
26. HAGAN, H., JENNESS, S.M., WENDEL, T., MURRILL, C.R., NEAIGUS, A., AND GELPI-ACOSTA, C., 2010. Herpes simplex virus type 2 associated with HIV infection among New York heterosexuals living in high-risk areas. *International Journal of STD & AIDS*, 21, pp. 580–583. doi: 10.1258/ijsa.2010.010137.
27. 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. *E Clinical Medicine*, 35, p. 100876.
28. HARFOUCHE, M., ALMUKDAD, S., ALAREEKI, A., OSMAN, A.M.M., GOTTLIEB, S.L., ROWLEY, J., ABU-RADDAD, L.J., LOOKER, K.J., 2024. Estimated global and regional incidence and prevalence of herpes simplex virus infections and genital ulcer disease in 2020: Mathematical modeling analyses. *medRxiv*, 2024.06.03.24308350.
29. HELDWEIN, E.E., KRUMMENACHER, C., 2008. Entry of herpes viruses into mammalian cells. *Cell Mol Life Sci.*, 65(11), pp. 1653–1668.

30. HUAI, P., LI, F., LI, Z., SUN, L., FU, X., PAN, Q., YU, G., CHAI, Z., CHU, T., MI, Z., BAO, F., WANG, H., ZHOU, B., WANG, C., SUN, Y., NIU, G., ZHANG, Y., FU, F., LANG, X., WANG, X., ZHAO, H., LIU, D., LIU, H., LIU, D., LIU, J., XU, A., ZHANG, F., 2019. Seroprevalence and associated factors of HSV-2 infection among general population in Shandong Province, China. *BMC Infectious Diseases*, 19, p. 382.
31. Instituto Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Estatística (INE), 2021. *Projeções Anuais da População Total, 2017 – 2050*.
32. JACOB, S., GOPAL, T., KANAGASABAI, S., AND DURAIRAJ, A., 2015. Herpes simplex Virus 2 infection in HIV-seropositive individuals in Tamil Nadu, India. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 4(3), pp. 404–407. doi: 10.5455/ijmsph.2015.1411201483.
33. KELLER, M.J., ZERHOUNI-LAYACHI, B., CHESHENKO, N., JOHN, M., HOGARTY, K., KASOWITZ, A., GOLDBERG, C.L., WALLENSTEIN, S., PROFY, A.T., KLOTMAN, M.E., e HEROLD, B.C., 2006. PRO 2000 Gel Inhibits HIV and Herpes simplex Virus Infection Following Vaginal Application: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis*, 193, pp. 27–35.
34. KHARSANY, A.B.M., FROHLICH, J.A., YENDE-ZUMA, N., MAHLASE, G., SAMSUNDER, N., DELLAR, R.C., E KARIM, Q.A., 2014. Trends in HIV prevalence in pregnant women in rural South Africa. *BMC Public Health*, 14, p. 646.
35. KORR, G., THAMM, M., CZOGIEL, I., POETHKO-MUELLER, C., BREMER, V. E JANSEN, K., 2017. Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control. *BMC Infectious Diseases*, 17, p. 471. doi:10.1186/s12879-017-2527-1.
36. LAGARDE, E., CARAEL, M., GLYNN, J.R., KANHONOU, L., ABEGA, S.C., KAHINDO, M., MUSONDA, R., AUVERT, B. E BUVÉ, A., 2001. Educational level is associated with condom use within non-spousal partnerships in four cities of sub-Saharan Africa. *AIDS*, 15(11), pp. 1399–1408.
37. LOOKER, K.J., WELTON, N.J., SABIN, K.M., DALAL, S., VICKERMAN, P., TURNER, K.M.E., BOILY, M. E GOTTLIEB, S.L., 2020. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population

- attributable fraction analysis using published epidemiological data. *Lancet Infectious Diseases*, 20(2), pp. 240–249.
38. LOOKER, K.J., GARNETT, P. E SCHMID, G.P., 2008. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, pp. 805–812. doi:10.2471/BLT.07.046128.
39. LOOKER, K.J., ELMES JAR, GOTTLIEB, S.L., SCHIFFER, J.T., VICKERMAN, P., TURNER, K.M.E., BOILY, M., 2017. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 17(12), pp. 1303–1316.
40. LOOKER, K.J., JOHNSTON, C., WELTON, N.J., JAMES, C., VICKERMAN, P., TURNER, K.M.E., BOILY, M., GOTTLIEB, S.L., 2020. The global and regional burden of genital ulcer disease due to herpes simplex virus: a natural history modelling study. *BMJ Global Health*, 5(3), e001875.
41. LOOKER, K.J., MAGARET, A.S., TURNER, K.M., VICKERMAN, P., GOTTLIEB, S.L., NEWMAN, L.M., 2015. Global estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLOS ONE*, 10, e114989.
42. LUPI, O., 2000. Herpes Simples. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 75(3), pp. 261–277.
43. MADHIVANAN, P., KRUPP, K., CHANDRASEKARAN, V., KARAT, C., ARUN, A., COHEN, C.R., REINGOLD, A.L., KLAUSNER, J.D., 2008. Infection with *Trichomonas vaginalis* is associated with increased risk for HSV-2 infection among married women in Mysore, India. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(2), pp. 132–137.
44. MALARY, M., ABEDI, G., HAMZEHGARDESHI, Z., AFSHARI, M. E MOOSAZADEH, M., 2016. The prevalence of Herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Iran: A meta-analysis. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14, pp. 615–624.
45. MCFARLAND, W., GWANZURA, L., BASSETT, M.T., MACHEKANO, R., LATIF, A.S., LEY, C., PARSONNET, J., BURKE, R.L., KATZENSTEIN, D., 1999. Prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection among male Zimbabwean factory workers. *Journal of Infectious Diseases*, 180(5), pp. 1459–1465.
46. MEQUE, I., DUBE, K., FELDBLUM, P.J., CLEMENTS, A.C.A., ZANGO, A., CUMBE, F., CHEN, P.L., FERRO, J.J., WIJGERTET, J.H., 2014. Prevalence, Incidence and

Determinants of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection among HIV-Seronegative Women at High-Risk of HIV Infection: A Prospective Study in Beira, Mozambique. *PLOS ONE*, 9(2), e89705.

47. MUSTAFA, M., ILLZAM, E.M., MUNIANDY, R.K., SHARIFAH, A.M., NANG, M.K. E RAMESH, B., 2016. Herpes simplex virus infections, Pathophysiology and Management. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15, pp. 85–91. doi:10.9790/0853-150738591.
48. NAKKU-JOLOBA, E., KAMBUGU, F., WASUBIRE, J., KIMEZE, J., SALATA, R., ALBERT, J., RIMM, A., WHALEN, C., 2015. Sero-prevalence of herpes simplex type 2 virus (HSV-2) and HIV infection in Kampala, Uganda. *African Health Sciences*, 14, pp. 782–790. doi:10.4314/ahs.v14i4.2.
49. NWADIKE, V.U., OSINUPEBI, P., OJO, O.Y., IMHONOPI, G.B., OYESOLA, O.A., ELIKWU, C.J. E OLADOSU, W.O., 2020. Seroprevalence and Risk Factors of Herpes Simplex Virus Type 2 Amongst Patients Attending Retroviral Clinic in Federal Medical Center Abeokuta, South-West Nigeria. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*, 18(1), pp. 37–43.
50. OLSSON, J., KOK, E., ADOLFSSON, R., LOVHEIM, H. E ELGH, F., 2017. Herpes virus seroepidemiology in the adult Swedish population. *Immunity & Ageing*, 14, p. 10. doi:10.1186/s12979-017-0093-4.
51. PATTON, G.C. E VINER, R., 2007. Pubertal transitions in health. *Lancet*, 369(9567), pp. 1130–1139. doi:10.1016/S0140-6736(07)60366-3.
52. PENELLO, A. M., CAMPOS, B. C., SIMÃO, M. S., GONÇALVES, M. A., SOUZA, P. M., SALLES, R. S., PELLEGRINI, E. 2010. Genital Herpes. *DST - J bras Doenças Sex Transm*, 22(2), pp. 64-72.
53. RAMASWAMY, M., MCDONALD, C., SMITH, M., THOMAS, D., MAXWELL, S., TENANT-FLOWERS, M. & GERETTI, A.M., 2004. Diagnosis of genital herpes by real-time PCR in routine clinical practice. *Sexually Transmitted Infections*, 80(5), pp.406-410.
54. RATNAM, S., SEVERINI, A., ZAHARIADIS, G., PETRIC, M., ROMANOWSKI, B. 2007. The diagnosis of genital herpes – beyond culture: An evidence-based guide for the utilization of polymerase chain reaction and Herpes simplex virus type specific serology. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 18(4), pp. 233-240.

55. RODRÍGUEZ, M. P., OBASI, A., MOSHA, F., TODD, J., BROWN, D., CHANGALUCHA, J., MABEY, D., ROSS, D., GROSSKURTH, H., HAYES, R. 2002. Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania. *AIDS*, 16, pp. 451–462.
56. SAMIES, N. L., JAMES, S. H., KIMBERLIN, D. W. 2021. Neonatal Herpes Simplex Virus Disease: Updates and Continued Challenges. *Clin Perinatol*, 48(2), pp. 263-274.
57. SAUERBREI, A. 2016. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention. *Geburtsh Frauenheilk*, 76, pp. 1310.
58. SAUERBREI, A., SCHMITT, S., SCHEPER, T., BRANDSTADT, A., SASCHENBRECKER, S., MOTZ, M., SOUTSCHEK, E. e WUTZLER, P. 2011. Seroprevalence of Herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Eur Surv*, 16, pp. 1-7.
59. SEN, P. e BARTON, S. E. 2007. Genital herpes and its management. *BMJ*, 334, pp. 1048-1052.
60. SHUST, G. F., CHO, S., KIM, M., MADAN, R. P., GUZMAN, E. M., POLLACK, M., EPSTEIN, J., COHEN, H. W., KELLER, M. J., HEROLD, B. C. 2010. Female Genital Tract Secretions Inhibit Herpes Simplex Virus Infection: Correlation with Soluble Mucosal Immune Mediators and Impact of Hormonal Contraception. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 63, pp. 110–119.
61. STRICK, L. B., WALD, A., CELUM, C. 2006. Management of Herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1-infected persons. *Clin Infect Dis*, 43, pp. 347-356.
62. TODD, J., GROSSKURTH, H., CHANGALUCHA, J., OBASI, A., MOSHA, F., BALIRA, R., ORROTH, K., HUGONNET, S., PUJADES, M., ROSS, D., GAVYOLE, A., MABEY, D., HAYES, R. 2006. Risk factors influencing HIV infection incidence in a rural African population: a nested case-control study. *J Infect Dis*, 193(3), pp. 458-466.
63. USATINE, R. P. e TINITIGAN, R. 2010. Nongenital Herpes simplex Virus. *Am Fam Physician*, 82(9), pp. 1075-1082.
64. VARELLA, R. B., PIRES, I. L., SARAIVA, C. A., GUIMARÃES, A. C. C., GUIMARÃES, M. A. A. M. 2005. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus herpes simples (HSV) em pacientes transplantados e não-transplantados. *J Bras Patol Med Lab*, 41(4).

65. WALD, A. e LINK, K. 2002. Risk of human immunodeficiency virus infection in Herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis*, 185, pp. 45-52.
66. WANG, H., REILLY, K. H., SMITH, M. K., BROWN, K., JIN, X., XU, J., DING, G., ZANG, C., WANG, J. e WANG, N. 2013. Herpes simplex virus type 2 incidence and associated risk factors among female sex workers in a high HIV-prevalence area of China. *Int J STD AIDS*, 24, pp. 441.
67. WEISS, H. A., BUVE, A., ROBINSON, N. J., VAN DYCK, E., KAHINDO, M., ANAGONOU, S., MUSONDA, R., ZEKENG, L., MORISON, L., CARAEL, M., LAGA, M., HAYES, R. J. 2001. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. *AIDS*, 15 Suppl 4, pp. S97-108.
68. WIJESINGHEA, V. N., FAROUKA, I. A., ZABIDIA, N. Z., PUNIYAMURTIA, A., CHOOA, W. S. E LAL, S. K. 2021. Current vaccine approaches and emerging strategies against herpes simplex virus (HSV). *Expert Rev Vaccines*, 20(9), pp. 1077-1096. doi: 10.1080/14760584.2021.1960162.
69. World Health Organization. 2022. Herpes Simplex Virus. Disponível em: <https://www.who.int>.
70. ZHANG, J., LIU, H. e BIN WEI, B. 2017. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 18(4), pp. 277-288.
71. ZHU, J., HLADIK, F., WOODWARD, A., HLADIK, F., WOODWARD, A., KLOCK, A., PENG, T., JOHNSTON, C., REMINGTON, M., MAGARET, A., KOELLE, D. M., WALD, A., COREY, L. 2009. Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nat Med*, 15(8), pp. 886-892.
72. ZHU, S. E VIEJO-BORBOLLA, A. 2021. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*, 12, pp. 2670-2702.
73. ZHU, X., MUHAMMAD, Z. S., WANG, J., LIN, W., GUO, S. e ZHANG, W. 2014. HSV-2 Vaccine: Current Status and Insight into Factors for Developing an Efficient Vaccine. *Viruses*, 6, pp. 371-390.

74. ZIMBERLIN, N. e SANJUAN, N. A. 2001. Pathogenesis of *Herpes simplex virus type 2* experimental genital infection in pregnant mice. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 30(3), pp. 197–202. doi:10.1111/j.1574-695X.2001.tb01570. x.
75. ZIMMER-GEMBECK, M. J. 2022. Sexual Debut. In: Levesque, R. J. (ed.) *Encyclopedia of Adolescence*. Springer, Cham.

## **13. Apêndices**

# **Apêndices I**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

	<p style="text-align: center;">Instituto Nacional de Saúde Formulário</p>	
<p style="text-align: center;"><b>Revisão: 0.1</b></p> <p style="text-align: center;">Página 1 de 2</p>	<p style="text-align: center;"><b>Formulário de dados sócio-demográficos</b> <i>Social and demographic form</i></p>	<p style="text-align: center;">FM – CISPOC-CL061</p>

**Nome do estudo:** \_\_\_\_\_  
*Study name*

**Participante N°:** \_\_\_\_\_  
*Participant No*

<p><b>A ser preenchido pelo rececionista/activista do CISPOC</b> <i>completed by receptionist / CISPOC activist</i></p>			
<p><b>Data de nascimento:</b> <i>Date of birth</i></p> <p>_ _ -_ _ -_ _ _ _ </p>	<p><b>Sexo:</b> <input type="checkbox"/> Feminino <i>Female</i></p> <p><input type="checkbox"/> Masculino <i>Male</i></p>	<p><b>Raça:</b> <input type="checkbox"/> Negra <i>Black</i>      <input type="checkbox"/> Branca <i>White</i></p> <p><input type="checkbox"/> Asiática <i>Asian</i>      <input type="checkbox"/> Mista <i>Mixed</i></p>	
<p><b>Local de Nascimento:</b> <i>Place of birth</i></p> <p><b>País:</b> _____ <i>Country</i></p> <p><b>Província:</b> _____ <i>Province</i></p> <p><b>Distrito/Cidade:</b> _____ <i>District/City</i></p>	<p><b>Estado Civil:</b> <input type="checkbox"/> Solteiro <i>Marital status Single</i></p> <p><input type="checkbox"/> Casado      <input type="checkbox"/> União de facto <i>Married Co-habiting</i></p> <p><input type="checkbox"/> Separado/Divorciado <i>Separate/Divorced</i></p> <p><input type="checkbox"/> Viúvo <i>Widowed</i></p>	<p><b>Ocupação:</b> <i>Occupation</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><b>Nível de escolaridade:</b> <input type="checkbox"/> Nenhum      <input type="checkbox"/> Primário 1º grau <i>Educational level None Primary first degree</i></p> <p><input type="checkbox"/> Primário 2º grau      <input type="checkbox"/> Nível Básico      <input type="checkbox"/> Nível Médio      <input type="checkbox"/> Nível Superior <i>Primary second degree Basic level Middle level Higher level</i></p> <p><input type="checkbox"/> Prefere não responder <i>Prefer not to answer</i></p>		<p><b>Profissão:</b> <i>Profession</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><b>Nome e Endereço do local de trabalho:</b> <i>Name and workplace address</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> Sem local fixo <i>Without fixed location</i></p>			

**Formulário preenchido por:** \_\_\_\_\_ **Data:** |\_|\_|-\_|\_|-\_|\_|\_|\_|  
*Form recorded by Date*

**Formulário verificado por:** \_\_\_\_\_ **Data:** |\_|\_|-\_|\_|-\_|\_|\_|\_|  
*Form checked by Date*

	<p>Instituto Nacional de Saúde Formulário</p>	
<p>Revisão: 0.1 Página 2 de 2</p>	<p><b>Formulário de dados sócio-demográficos</b> <i>Social and demographic form</i></p>	<p>FM –CISPOC-CL061</p>

### Opcional

*Optional*

#### **A ser preenchido pelo conselheiro/Psicólogo**

*To be completed by counselor/psychologist*

#### **Salário/Rendimento mensal (se aplicável)**

*Monthly income (if applicable)*

Nenhum

*None*

< 2,500.00 MT

2,501.00 – 5,000.00 MT

5,001.00 MT – 10,000.00MT

10,001 – 20,000.00 MT

> 20,000.00 MT

Prefere não responder

*Prefer not to answer*

**Formulário preenchido por:** \_\_\_\_\_ **Data:** |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|  
*Form recorded by* *Date*

**Formulário verificado por:** \_\_\_\_\_ **Data:** |\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|  
*Form checked by* *Date*

## **Apêndice II**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

## RV-363 Questionário de Seguimento para Avaliação do Comportamento

Local  1 CISPOC  2 CIDI

Visita: \_\_\_\_\_

Nº do/da Participante \_\_\_\_\_

### ENTREVISTADOR DEVE LER O TEXTO:

“Olá chamo-me \_\_\_\_\_ (diga o seu nome). Eu trabalho para (diga o nome do seu centro) CISPOC / CIDI. Antes de começarmos, gostaria de lhe informar como a entrevista funciona. A sua participação nesta entrevista e em todos os aspectos da pesquisa é completamente voluntária. Você pode saltar qualquer pergunta que preferir não responder, mas agradecemos a sua cooperação. Estas perguntas podem ser um pouco sensíveis, mas elas são importantes para (diga o nome do seu centro) CISPOC / CIDI alcançar os seus objectivos. Por isso, precisamos da sua ajuda. Você também pode pedir-me para esclarecer dúvidas se não perceber ou pode decidir interromper a entrevista a qualquer momento. A maioria das perguntas deste inquérito vai cobrir O PERÍODO DE 3 MESES ANTES DESSA VISITA.

De salientar também que de vez em quando um supervisor encarregado de garantia de qualidade pode vir para esta sala por pouco tempo. Ele / ela faz parte de nossa equipa e isso não deve incomodá-lo. Por fim, todas as informações que você fornecer para o estudo serão mantidas completamente no confidencial e não podem ser compartilhadas com qualquer pessoa, incluindo sua entidade patronal / patrão, cônjuge ou amigos. Suas respostas às nossas perguntas são identificadas apenas por um número e não pelo seu nome. O formulário tem cinco secções.

Obrigado/a. Vamos começar.”

Hora do Início da Entrevista : \_\_\_\_ : \_\_\_\_ hh:mm (24 horas)

Formulário Preenchido por:

--	--	--

Data do Preenchimento

DD/MMM/AAAA

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- \*\* Todas as Perguntas
- OUTRO (ESPECIFICAR) = Respostas que não se encaixam em qualquer categoria.  
Deve ocorrer em mínimos casos.
- RECUSOU RESPONDER = Entrevistado recusou a responder a pergunta, por qualquer motivo.  
Deve ocorrer em mínimos casos.
- NÃO SABE = Entrevistado afirma que não sabe. Na realidade ele / ela pode saber, mas não quer dar a resposta.  
Deve ocorrer em mínimos casos.

## RV-363 Questionário de Seguimento para Avaliação do Comportamento

Local:  <sub>1</sub> CISPOC     <sub>2</sub> CIDI    N° do/da Participante \_\_\_\_\_    Visita: \_\_\_\_\_

2.3	<p>a) Qual é a sua principal ocupação / trabalho?</p> <div style="text-align: right; margin-right: 50px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div> <p><i>Se <b>outro</b>, por favor especifique abaixo</i></p> <hr style="width: 80%; margin-left: 0;"/> <p>b) Qual é a sua segunda maior/ mais importante ocupação/trabalho?</p> <div style="text-align: right; margin-right: 50px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div> <p><i>Se <b>outro</b>, por favor especifique abaixo</i></p> <hr style="width: 80%; margin-left: 0;"/> <p>** <input type="checkbox"/> Sem segunda ocupação / trabalho</p> <p><i>** Marque a caixa de verificação <b>somente</b> se <b>não</b> houver uma segunda outra ocupação / trabalho</i></p>	<div style="text-align: right;"> <p>AGRICULTOR/ JARDINEIRO 01</p> <p>DOMÉSTICA 02</p> <p>CONSTRUTOR 03</p> <p>CAMIONISTA LOCAL 04</p> <p>CAMIONISTA DE LONGO CURSO 05</p> <p>EMPREGADO DOMÉSTICO 06</p> <p>GOVERNANTE 07</p> <p>MILITAR / POLICIA 08</p> <p>PESCA 09</p> <p>NEGOCIANTE / COMERCIANTE 10</p> <p>ESTUDANTE 11</p> <p>FUNCIONÁRIO DO BAR/PUB/RESTAURANTE 12</p> <p>MINEIRO 13</p> <p>PROFESSOR 14</p> <p>TRABALHADORA DE SEXO 15</p> <p>OUTRO (ESPECIFIQUE) 16</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88</p> </div>	
2.4	<p>Como você classifica o tipo de trabalho que o mantém ocupado a maior parte do tempo, independentemente de ser ou não remunerado?</p> <div style="text-align: right; margin-right: 50px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	<div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  <p><b>Leia</b></p> </div> <div style="text-align: right;"> <p>TRABALHOS OCASIONAIS 01</p> <p>TRABALHO SAZONAL 02</p> <p>TRABALHO PERMANENTE 03</p> <p>ESTUDANTE 04</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88</p> </div>	
2.5	<p>Em que área da cidade se encontra o seu actual emprego?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>Distrito</b></p> <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Bairro</b></p> <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div> <p style="text-align: center; font-size: small;"><i>(Consulte a lista de códigos)</i></p>	<p><i>(Dê resposta aqui <b>apenas</b> se participante "Recusar-se a responder ou Não souber "a resposta)</i></p> <div style="text-align: right;"> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88</p> <p>NÃO SABE 99</p> </div>	
2.6	<p>O estado de emprego do seu cônjuge ou parceiro sexual primário alterou?</p> <div style="text-align: right; margin-right: 50px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	<div style="text-align: right;"> <p>NENHUMA MUDANÇA 00</p> <p>SEM CÔNJUGUE/PARCEIRO SEXUAL PRIMÁRIO 01</p> <p>AGORA NÃO TRABALHA / DESEMPREGADO/A 02</p> <p>AGORA TRABALHA / EMPREGADO/A 03</p> <p>MUDOU DE EMPREGO / EMPREGADOR 04</p> <p>NÃO APLICÁVEL 77</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88</p> <p>NÃO SABE 99</p> </div>	<p>→Q2.9</p> <p>→Q2.9</p>

# RV-363 Questionário de Seguimento para Avaliação do Comportamento

Local: <sub>1</sub> CISPOC <sub>2</sub> CIDI N° do/da Participante \_\_\_\_\_ Visita: \_\_\_\_\_

## SECÇÃO 5: SEXUALIDADE

*Estamos agora na secção 5. Agora vou perguntar-lhe sobre o seu relacionamento com a pessoa ou pessoas com quem você teve relações sexuais (mesmo que você não esteja mais com essas pessoas). Eu compreendo que este é um tema sensível e pessoal. No entanto, é importante para o propósito deste estudo que seja o mais aberto e honesto possível. Mais uma vez, quero assegurar-lhe que tudo o que disser será mantido em sigilo*

5.1	Você teve relações sexuais nos últimos 3 meses?  <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/> </div>	NÃO 00 SIM 01  RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99	→5.27
5.2	Com <b>quem</b> voce teve relações sexuais nos últimos 3 meses?  (ASSINALE TODAS QUE SE APLICAM)	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;"> <input type="checkbox"/> CÔNJUGE /PARCEIRO SEXUAL PRIMARIO  <input type="checkbox"/> NAMORADA  <input type="checkbox"/> NAMORADO  <input type="checkbox"/> ALGUEM QUE CONHECI  <input type="checkbox"/> TRABALHADOR/A DE SEXO  <input type="checkbox"/> COLEGA DO TRABALHO  <input type="checkbox"/> CHEFE / SUPERIOR  <input type="checkbox"/> EMPREGADO/A  <input type="checkbox"/> COLEGA DA ESCOLA  <input type="checkbox"/> PROFESSOR/A  <input type="checkbox"/> HOMEM OU MULHER QUE 'BANCA' AS CONTAS  <input type="checkbox"/> FAMILIAR DIFERENTE DO ESPOSO/A  <input type="checkbox"/> OUTRO, NÃO FAMILIAR  <input type="checkbox"/> PARCEIRO/A FORCADO/A  <input type="checkbox"/> OUTRO (ESPECIFIQUE)   <input type="checkbox"/> RECUSOU-SE A RESPONDER                 </div> <div style="flex: 0.5; text-align: center; margin-left: 20px;">  </div> </div>	
5.3	Nos últimos 3 meses, qual foi o <b>género</b> de seus parceiros sexuais?  <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/> </div>	MASCULINO 01 FEMININO 02 AMBOS 03  RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99	

## RV-363 Questionário de Seguimento para Avaliação do Comportamento

Local:  <sub>1</sub> CISPOC  <sub>2</sub> CIDI N° do/da Participante \_\_\_\_\_ Visita: \_\_\_\_\_

5.4	<p>Você tem <b>cônjuge ou parceiro sexual primário</b> actualmente?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>NÃO 00 SIM 01</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88</p>	→Q5.6
5.5	<p>Se sim, com que frequência você e seu <b>cônjuge</b> ou <b>parceiro sexual primário</b> usaram preservativo quando tiveram relações sexuais?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>NUNCA 00 AS VEZES 01 SEMPRE 02</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NAO SABE 99</p>	
5.6	<p>Você tem um <b>parceiro sexual secundário</b> actualmente?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>NÃO 00 SIM 01</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88</p>	→Q5.8
5.7	<p>Se sim, com que frequência você ou seu parceiro <b>sexual secundário</b> usaram preservativo quando tiveram relações sexuais?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>NUNCA 00 AS VEZES 01 SEMPRE 02</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99</p>	
5.8	<p>Nos últimos 3 meses, quantos parceiros sexuais <b>total(is)</b> você teve?</p> <p style="text-align: center;"><b># de parceiro(s) sexual(is)</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><i>(Dê resposta aqui apenas se participante recusar-se a responder ou Não souber "a resposta)</i></p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99</p>	
5.9	<p>Desse total de parceiros sexuais, com quantos mantinha relações sexuais em simultâneo?</p> <p style="text-align: center;"><b># de parceiro(s) concorrente(s)</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p><i>(Dê resposta aqui apenas se participante recusar-se a responder ou Não souber "a resposta)</i></p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99</p>	
5.10	<p>Nos últimos 3 meses, quantos de seus parceiros sexuais você <b>achou</b> que estavam a <b>ter relações sexuais com outras pessoas</b>?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>NENHUM 00 1 PARCEIRO 01 2 PARCEIROS 02 3-5 PARCEIROS 03 MAIS DE 5 PARCEIROS 04</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99</p>	<p>→Q5.12</p> <p>→Q5.12 →Q5.12</p>
5.11	<p>Se você teve relações sexuais com esses parceiro(s), quantas vezes você ou seus parceiros sexuais usaram preservativo?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>NUNCA 00 AS VEZES 01 SEMPRE 02</p> <p>RECUSOU-SE A RESPONDER 88 NÃO SABE 99</p>	

## RV-363 Questionário de Seguimento para Avaliação do Comportamento

Local: <sub>1</sub> CISPOC <sub>2</sub> CIDI N° do/da Participante \_\_\_\_\_ Visita: \_\_\_\_\_

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

**\*\* ANTES DE LIBERTAR O/A PARTICIPANTE, VERIFIQUE SE TODAS AS PERGUNTAS FORÃO RESPONDIDAS.**

Lembre se de registrar 'A Hora do Fim da Entrevista' na parte inferior desta página

#### O/A ENTREVISTADOR/A DEVE LER

Agora fico feliz em lhe informar que terminei todas as perguntas. Eu gostaria de lhe agradecer por sua paciência, cooperação e honestidade em responder às perguntas. Eu sei que foi um processo longo e desgastante para você, com algumas questões muito sensíveis e pessoais. Somos gratos por sua cooperação.

Mais uma vez, gostaria de lembrar que todas as informações que você forneceu para este estudo serão mantidas confidenciais e não serão compartilhadas com qualquer pessoa, incluindo a sua entidade patronal / patrão, cônjuge, amigos ou parentes. As respostas que você forneceu só serão identificadas por um número exclusivo, e não pelo seu nome ou qualquer outra informação de identificação.

**MUITO OBRIGADO!**

Horas do fim da entrevista: \_\_\_\_:\_\_\_\_ *hh:mm (24 horas)*

Iniciais do 1º Digitador / Data \_\_\_\_\_ Iniciais do 2º Digitador / Data \_\_\_\_\_

## **Apêndice III**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

Local <input type="checkbox"/> 1 <i>CISPOC</i> <input type="checkbox"/> 2 <i>CIDI</i>	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	Visita: _____
	N° do/da Participante _____		

Data da Visita

DD/MMM/AAAA

\_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

## ELEGIBILIDADE

		Sim	Não*	Iniciais BI
1.	O/A participante é HIV negativo/a no rastreio?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2.	O/A participante está entre as idades de 18-35 anos (inclusivamente)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3.	O/A participante reportou ter dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 3 meses?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4.	O/A participante deu o Consentimento Informado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
5.	O/A participante percebe a língua Portuguesa?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6.	O/A participante passou o TOU (80% após três tentativas)? Resultado #1 _____ Resultado #2 _____ Resultado #3 _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7.	O/A participante está disponível nos próximos 24 meses para completar as visitas de estudo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8.	O/A participante forneceu informações sobre seu contacto?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
9.	O/A participante forneceu informações para um contacto pessoal alternativo (ou seja, para uma outra pessoa)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
10.	O/A participante é livre de qualquer condição médica, psicológica ou social preexistente que possa interferir com a participação no estudo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
11.	Participante NÃO esta a participar e NÃO participou num outro estudo de prevenção de HIV?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
12.	Se a participante é do sexo feminino, o teste de gravidez é negativo?	Se Homen <input type="checkbox"/> 8 N/A	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

\* Se alguma caixa de selecção está marcada "NÃO" (excepto #1), o participante NÃO É ELEGIVEL para inclusão no estudo. Se #1 está marcado "Não" então, #13 deve ser verificado "Sim", caso contrário, o participante NÃO É ELEGIVEL.

13.	Se #1 for "Não", o/a participante está ser inscrito/a para fins de mascaramento?	Se #1 for 'Sim' <input type="checkbox"/> 8 N/A	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
14.	O/A participante é ELÍGIVEL para participar no estudo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

IP/Nome da pessoa designada: \_\_\_\_\_

IP/Assinatura da pessoa designada: \_\_\_\_\_

Data Preenchida: DD/MMM/AAAA

CQ Iniciais/Data

1ª Iniciais do Digitador/Data

2ª Iniciais do Digitador/Data

Local <input type="checkbox"/> 1 CISPOC <input type="checkbox"/> 2 CIDI	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	Visita: _____
	Nº do/da Participante _____		

## Data da Visita

DD/MMM/AAAA \_ \_ / \_ \_ \_ \_ / \_ \_ \_ \_

## Demográfico

1.	Sexo: <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Masculino <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Feminino
2.	Data de nascimento: _ _ / _ _ _ _ / <b>19</b> _ _ _ _ DD/MMM/AAAA Idade: <input type="text"/> <input type="text"/> Anos
3.	Lugar de Nascimento: _____ País Cidade (aldeia) Província
4.	Maior nível de escolaridade: <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Nenhum <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Escola Secundária, incompleto <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Escola Primária, incompleto <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> Escola Secundária, completo <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Escola Primária, completo <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> Frequentou ou cursando a universidade
5.	Renda mensal aproximada (em meticais): <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Nenhuma <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> 5,001.00 – 10,000.00 MT <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> < 2,500.00 MT <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> 10,001.00 MT – 20,000 MT <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> 2,501.00 – 5,000.00 MT <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> > 20,000 MT

Formulário Preenchido por: \_\_\_\_\_

Data Preenchida: \_\_\_\_\_

DD/MMM/AAAA

CQ Iniciais/Data

1ª Iniciais do Digitador/Data

2º Iniciais do Digitador/Data

História Médica – Rastreo pág. 1 de 2

<b>Site</b> <input type="checkbox"/> 1 <i>CISPOC</i> <input type="checkbox"/> 2 <i>CIDI</i>	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	<b>Visita:</b>  _____
	N° do/da Participante _____		

**Data da Visita**

DD/MMM/AAAA \_ \_ / \_ \_ \_ \_ / \_ \_ \_ \_ \_ \_

**História Médica – Rastreo**

1.	Ja recebeu sangue por via da transfusão	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
2.	Ja foi testado para HIV (* Se “Não” → Salte para P #5)	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não * <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
3.	O último teste de HIV foi feito	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Menos de 6 meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Entre os 6 meses a 12 meses <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Mais de 1 ano	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
4.	O resultado do último teste HIV foi	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Negativo <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Positivo	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
5.	Já fez teste de Hepatite (* Se “Não” → salte para P #9)	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não * <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
6.	O último teste de Hepatite foi feito	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Menos de 6 meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Entre os 6 meses a 12 meses <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Mais de 1 ano	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
7.	O resultado do último teste de Hepatite foi (* Se “Negativo” → Salte para P #9)	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Negativo * <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Positivo	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
8.	O tipo de Hepatite foi	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Hepatite B <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Hepatite C	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
9.	Já foi testado para TB (* Se “Não” → Salte para P #12)	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não * <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder <input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe

CQ Iniciais/Data

1ª Iniciais do Digitador/Data

2º Iniciais do Digitador/Data

CONFIDENCIAL: Este material é a propriedade de WRAIR, e não pode ser DIVULGADO ou usado exclusivamente com a autorização escrita por WRAIR



## História Médica Masculina – Rastreio

MMH

Local <input type="checkbox"/> 1 CISPOC <input type="checkbox"/> 2 CIDI	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	Visita: _____
	N° do/da Participante _____		

## Data da Visita

DD/MMM/AAAA \_ \_ / \_ \_ \_ \_ / \_ \_ \_ \_

## História Médica Masculina – Rastreio

1.	Foi circuncisado ( * Se “Não” → Salte para P #4)	<input type="checkbox"/> 0 Não *	<input type="checkbox"/> 88 Recusa Responder
		<input type="checkbox"/> 1 Sim	<input type="checkbox"/> 99 Não Sabe
2.	Qual a idade que fez a circuncisão  Ano <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 1 Circuncisão neonatal	<input type="checkbox"/> 88 Recusa Responder
		ou	<input type="checkbox"/> 99 Não Sabe
3.	Onde (local) que fez a circuncisão	<input type="checkbox"/> 1 Hospital	<input type="checkbox"/> 88 Recusa Responder
		<input type="checkbox"/> 2 Tradicional	<input type="checkbox"/> 99 Não Sabe
4.	O participante foi referido para aconselhamento, educação para procedimentos de circuncisão nesta visita ?  ** Faça a pergunta <b>somente</b> se a resposta do # 1 for “Não”	<input type="checkbox"/> 0 Não	<input type="checkbox"/> 1 Sim
5.	Número de parceiros sexuais <b>nos últimos 3 meses:</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
6.	Quantos desses parceiros sexuais são concorrentes?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

Formulário Preenchido por: \_\_\_\_\_

Data Preenchida: \_\_\_\_\_  
DD/MMM/AAAA

Iniciais CQ/Data

1º Digitador Iniciais/Data

2º Digitador Iniciais/Data

CONFIDENCIAL: Este material é a propriedade de WRAIR, e não pode ser DIVULGADO ou usado exclusivamente com a autorização escrita por WRAIR

## Historia Médica Feminina -- Rastreio

FMH

Local <input type="checkbox"/> 1 CISPOC <input type="checkbox"/> 2 CIDI	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	<b>Visita:</b> _____
	N° do/da Participante _____		

## Data da Visita

DD/MMM/AAAA \_ \_ / \_ \_ \_ \_ / \_ \_ \_ \_

## História Médica Feminina – Rastreio

1.	Recebeu cirurgia no aparelho reprodutivo, incluindo a esterilização de trompas	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim *	<input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
	* Se "Sim", especifique: _____		
2.	Teve história da menstruação irregular	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim *	<input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
	* Se "Sim", especifique: _____		
3.	Teve quaisquer problemas ginecológicos	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim *	<input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não
	* Se "Sim", especifique: _____		
4.	Desejo actual de engravidar no próximo ano	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Não	<input type="checkbox"/> <sub>8</sub> Não Aplicável
		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Sim	<input type="checkbox"/> <sub>88</sub> Recusa Responder
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Talvez	<input type="checkbox"/> <sub>99</sub> Não Sabe
5.	Número de parceiros sexuais nos <b>últimos 3 meses</b> :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
6.	Quantos desses parceiros sexuais são concorrentes?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

Formulário Preenchido por: \_\_\_\_\_

Data Preenchida: \_\_\_\_\_

DD/MMM/AAAA

CQ Iniciais /Data

1º Digitador Iniciais/Data

2º Digitador Iniciais/ Data

**Teste de HIV**

**HIV**

<b>Local</b> <input type="checkbox"/> 1 <i>CISPOC</i> <input type="checkbox"/> 2 <i>CIDI</i>	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	<b>Visita:</b> _____
	N° do/da Participante _____		

<b>Data da Visita</b> DD/MMM/AAAA ____/____/____	<input type="checkbox"/> Visita Perdida <input type="checkbox"/> Não Feito
---	---

**Teste de HIV**

Não Aplicável, **Seroconverteu Anteriormente**

**Data da Amostra**  
 DD/MMM/AAAA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Teste		Valor
1.	Teste Rápido de HIV Determine	<input type="checkbox"/> 0 Não-Reactivo <input type="checkbox"/> 1 Reactivo <input type="checkbox"/> 9 Não Feito
2.	Teste de HIV Unigold ** Se for discordante do Determine faça o Elisa	<input type="checkbox"/> 0 Não-Reactivo <input type="checkbox"/> 1 Reactivo <input type="checkbox"/> 2 Não necessário <input type="checkbox"/> 9 Não Feito
3.	ELISA **	<input type="checkbox"/> 0 Não-Reactivo <input type="checkbox"/> 1 Reactivo <input type="checkbox"/> 2 Não Requerido <input type="checkbox"/> 9 Não Feito

Formulário Preenchido por: \_\_\_\_\_

Data Preenchida: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
DD/MMM/AAAA

CQ Iniciais/Data

1ª Iniciais do Digitador/Data

2º Iniciais do Digitador/Data

CONFIDENCIAL: Este material é a propriedade de WRAIR, e não pode ser DIVULGADO ou usado exclusivamente com a autorização escrita por WRAIR

# Teste de Sífilis

SYP

<b>Local</b> <input type="checkbox"/> 1 <i>CISPOC</i> <input type="checkbox"/> 2 <i>CIDI</i>	<b>RV-363</b>	<b>Desenvolvimento de Coorte</b>	<b>Visita:</b> _____
N° do/da Participante    _____			
<b>Data da Visita</b> DD/MMM/AAAA    __ __ / __ __ / __ __ __			<input type="checkbox"/> Não Feito
<b>Teste de Laboratório de Sífilis</b>			
Sorologia do sífilis foi feita? <input type="checkbox"/> 0 Não <input type="checkbox"/> 1 Sim* ( * Se <b>“Sim”</b> complete abaixo)			
<b>Data da Amostra</b> DD/MMM/AAAA    __ __ / __ __ / __ __ __			
<b>Sífilis Inicial</b>		<b>Confirmação</b>	
RPR <input type="checkbox"/> 0 Negativo <input type="checkbox"/> 1 Positivo _____ titer <input type="checkbox"/> 2 Indeterminado <input type="checkbox"/> 9 Não Feito		TPPA <input type="checkbox"/> 0 Negativo <input type="checkbox"/> 1 Positivo <input type="checkbox"/> 2 Indeterminado <input type="checkbox"/> 8 Não Requerido <input type="checkbox"/> 9 Não Feito	

Formulário Preenchido por: \_\_\_\_\_

Data Preenchida: \_\_\_\_\_  
 DD/MMM/AAAA

CQ Iniciais/Data

1ª Iniciais do Digitador/Data

2º Iniciais do Digitador/Data

CONFIDENCIAL: Este material é a propriedade de WRAIR, e não pode ser DIVULGADO ou usado exclusivamente com a autorização escrita por WRAIR

<b>Local</b> <input type="checkbox"/> 1 <i>CISPOC</i> <input type="checkbox"/> 2 <i>CIDI</i>	<b>RV-363</b>	<i>Desenvolvimento de Coorte</i>	<b>Visita:</b> _____
	N° do/da Participante    _ _ _ _ _		

### DECLARAÇÃO DA REVISÃO DOS CRFs

*Eu revi todos os dados contidos neste fichário de formulários relatório de caso e verifiquei que os conteúdos são consistentes com observações e registros de fonte. Eles reflectem a condição do participante com precisão antes, durante e à conclusão do estudo.*

**Investigador Principal/Designado**

**Data Preenchida:**

\_\_\_\_\_

\_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Nome

Assinatura

DD/MMM/AAAA

CQ Iniciais/Data

1ª Iniciais do Digitador/Data

2º Iniciais do Digitador/Data

CONFIDENCIAL: Este material é a propriedade de WRAIR, e não pode ser DIVULGADO ou usado exclusivamente com a autorização escrita por WRAIR

## **Apêndice IV**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**

**Instituto Nacional de Saúde  
Centro de Investigação e Treino em Saúde Polana Caniço  
Consentimento Informado**

**Título: Desenvolvimento do Centro e de uma Coorte para Avaliar a Incidência da Infecção do HIV, Taxa de Retenção e Interesse dos Adultos em Participar em Futuros Ensaios de Vacinas do HIV em Moçambique**

Nome	Instituição	Função no Projecto	Nº de Telefone
Dr. Nilesh Bhatt	Instituto Nacional de Saúde	Investigador do Local	+258-82-28 89 313
Dr Ivalda Macicame	Instituto Nacional de Saúde	Sub-Investigador	+258-82-14 03 868
Dra. Edna Viegas	Instituto Nacional de Saúde	Sub-Investigador	+258 82 306 0500

*NÚMERO DE TELEFONE DE EMERGÊNCIA:  
+258-84-01 36 900*

### **Introdução**

Agradecemos o seu interesse neste estudo. O Instituto Nacional de Saúde de Moçambique, o Centro de Investigação e Treino em Saúde Polana Caniço em Maputo, Moçambique, o Centro de Investigação de Doenças Infecciosas da Universidade Católica de Moçambique na Beira, Moçambique e o Programa Militar de Pesquisa dos E.U. (MHRP) estão a conduzir um estudo para descobrir quantas pessoas são afectadas pelo HIV. O estudo é financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA e é apoiado pelo Departamento de Defesa dos EUA (DoD). Este estudo irá decorrer nas cidades de Maputo e Beira em Moçambique. Você é convidado(a) a participar neste estudo porque se encontra na faixa etária dos 18 aos 35 anos de idade. Antes de decidir participar ou não neste estudo, gostaríamos de explicar o objectivo, como este estudo pode ajudar a si e a outras pessoas, os riscos que envolve e o que se espera de si. Este processo é chamado consentimento informado

É importante que tenha conhecimento do seguinte:

- A sua participação é completamente voluntária.
- Pode decidir não participar no estudo.
- Pode deixar o estudo a qualquer momento.
- Se decidir não participar, não vai perder os benefícios que normalmente recebe do seu prestador de cuidados de saúde.

Por favor faça perguntas sobre qualquer coisa que não compreenda. A equipa do estudo irá falar consigo sobre as informações contidas neste formulário. Os investigadores do estudo incentivam-no a colocar perguntas sobre o estudo a qualquer momento. Pode demorar o tempo que precisar para analisar este formulário e discutir a sua participação no estudo com a sua família, amigos, e membros da comunidade com quem se sinta confortável, no sentido de decidir se deseja ou não participar no estudo. Ser-lhe-á fornecida uma cópia assinada deste consentimento informado.

## **INFORMAÇÃO SOBRE O VIH**

As doenças transmitidas durante as relações sexuais são denominadas Infecções de Transmissão Sexual (ITSs). Algumas ITSs podem não ser curadas através de medicamentos. Algumas ITSs não podem ser curadas com medicamentos. O HIV (Vírus de Imunodeficiência Humana) é o vírus que causa o SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida). É uma ITS que não pode ser curada através de medicamentos. Em Moçambique, o HIV é frequentemente transmitido durante as relações sexuais. Também pode ser transmitido através da partilha de agulhas ou de uma mãe HIV positiva para o seu filho. A melhor forma de se proteger de ser infectado(a) pelo HIV é utilizar o preservativo sempre que tiver relações sexuais com um parceiro. Os preservativos são muito eficazes na protecção contra o HIV. Ter relações sexuais sem preservativo (incluindo sexo anal) e ter relações sexuais com mais de um parceiro aumenta o risco de infecção pelo HIV.

## **RAZÕES PARA REALIZAÇÃO DESTE ESTUDO**

Para combatermos a epidemia do HIV precisamos saber quantas pessoas estão a ser infectadas pelo HIV e quantas pessoas em média gostariam de participar numa pesquisa de HIV. Este estudo irá ajudar-nos a medir quantas pessoas adquirem novas infecções pelo VIH por ano nas cidades da Beira e Maputo. A informação que obtermos deste estudo irá ajudar os investigadores a decidir se futuros estudos de prevenção podem ser realizados na Beira e Maputo. Estudos similares a este foram realizados na Beira e Chókwè.

## **DURAÇÃO DO ESTUDO**

Este é um estudo de “coorte”, o que significa que um grupo de pessoas será seguido por um período de tempo limitado. Cada participante do estudo será seguido(a) durante 24 meses com testagem para HIV a cada 3 meses. Caso você decida participar no estudo, iremos pedir-lhe que regresse ao Centro de Pesquisa a cada 3 meses para as visitas do estudo.

## NÚMERO DE PARTICIPANTES NO ESTUDO

Um total de 1100 indivíduos do sexo masculino e feminino irá participar neste estudo. Iremos incluir cerca de 550 participantes em cada local de estudo (Beira e Maputo).

## REQUISITOS PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Para poder participar neste estudo, você (deverá):

1. Ser capaz e disposto(a) a assinar/marcas/colocar uma impressão digital no consentimento informado.
2. Pretender residir na cidade da Beira e Maputo durante o estudo e estar disposto a ser acompanhado no Centro de Investigação durante 24 meses.
3. Estar disposto a fornecer informação sobre a sua localização e contacto e a ser contactado(a) pela equipa do estudo.
4. Entender Português.
5. Passar o teste de compreensão com um resultado de 80% ou mais, num máximo de três tentativas.
6. Ser sexualmente activo. 7. Não ter participado ou não participando actualmente em outro estudo de prevenção do HIV

## PROCEDIMENTOS

Queremos que saiba o que você terá de fazer se decidir participar no estudo. Existem quatro tipos de visitas neste estudo: visita de Rastreio, visita de Inclusão, sete visitas de Seguimento e uma visita de Encerramento. São um total de 10 visitas. Cada visita do estudo poderá durar até 1.5 a 3 horas de tempo dependendo da visita.

### Visita de Rastreio

Depois de rever este consentimento informado com o pessoal clínico, iremos pedir-lhe que indique a sua vontade de participar no estudo assinando este consentimento informado na presença de um membro da equipa do estudo. Caso você não saiba ler ou escrever seu nome, você pode colocar uma marca no consentimento na presença de um membro da equipa do estudo e na presença de uma testemunha que não faz parte da equipa do estudo que também irá assinar o consentimento em seu nome. De seguida o pessoal do Centro irá testar a sua compreensão da informação contida neste consentimento informado providenciando-lhe um Teste de Compreensão (TDC) que consiste em 10 perguntas. Você deve ser capaz de responder pelo menos 8 perguntas correctamente. Para isso você terá direito a três tentativas.

O pessoal do estudo irá examiná-lo para ver se você tem o perfil ideal para participar do estudo fazendo-lhe perguntas sobre os seus antecedentes, comportamentos sexuais, atitudes sobre HIV/SIDA, e o seu historial médico, incluindo qualquer medicamento que você possa estar a tomar.

Até 16 ml de sangue (correspondente a uma colher de sopa) será retirado do seu braço para teste de HIV e sífilis. Sempre que for colhido sangue para teste de HIV neste estudo, será aconselhado antes e após o teste por um membro qualificado da equipa do estudo. Ele ou ela explicará a finalidade assim como os resultados dos testes, planos e acções a serem seguidas em caso de ser infectado com HIV. Se descobirmos que é portador de sífilis, providenciaremos aconselhamento e prescreveremos um tratamento ou o encaminharemos para a Unidade Sanitária..

Caso você seja HIV positivo nesta visita você será referido a uma Unidade Sanitária que será capaz de oferecer-lhe cuidados e tratamento apropriados. Em Maputo e Beira, 50 pessoas VIH positivas testadas na visita de rastreio, serão convidadas aleatoriamente a continuar no estudo, deste modo ninguém irá saber quem no estudo está infectado(a) e quem não está. Essas pessoas irão seguir as mesmas visitas e procedimentos daquelas que se tornam VIH positivas durante o decurso do estudo (veja secções de visita de Inclusão e visitas de Seguimento abaixo).

Se for mulher, iremos pedir que dê uma amostra de urina para testagem de gravidez nesta visita. Se estiver grávida na visita de rastreio não poderá participar neste estudo, contudo será encaminhada para cuidados pré-natais numa unidade de cuidados de saúde.

Todos os participantes do estudo serão convidados a preencher um questionário sobre o seu interesse em participar em futuros estudos de vacina do HIV.

### **Visita de Inclusão – Visita 1**

Esta visita deverá acontecer até no máximo 28 dias depois da visita de rastreio. Os seus resultados da visita de rastreio serão discutidos com você nesta altura no caso de você não ter recebido aconselhamento na visita anterior.

Um teste de urina será feito durante esta visita a todas as participantes do sexo feminino.

Até 41 ml de sangue (cerca de 2 ¾ de colher de sopa) será retirado do seu braço para realizar diferentes tipos de testes. Esta quantidade é necessária para obter células brancas do sangue suficientes, que são apenas uma parte pequena do seu sangue. As células brancas do sangue dão aos cientistas a capacidade de observar o início da infecção pelo HIV. O seu sangue será testado para a presença de infecção pelo HIV e outras infecções de transmissão sexual. Também serão realizados testes de pesquisa que poderão fornecer informação adicional sobre infecções do HIV em Moçambique.

Os médicos podem avaliar como estão a funcionar o seu fígado e rins observando os níveis de alguns açúcares e enzimas no seu sangue. Portanto estes testes adicionais serão realizados nesta amostra de sangue. Para além de observar os níveis destes compostos no seu sangue, os investigadores irão observar esses níveis em todos os participantes do estudo para começar a compreender quais são os níveis normais de sangue destes compostos para os Moçambicanos.

Dentro de 24 horas a partir da colheita desta amostra de sangue o seu corpo irá criar novo sangue para substituir todo o sangue que foi colhido. O pessoal do estudo irá oferecer-lhe líquidos tais como água ou sumo para garantir que você tenha fluidos corporais suficientes antes de você deixar o Centro de Pesquisa após esta visita.

Há uma avaliação opcional nesta e em todas as visitas subsequentes do estudo. Este procedimento opcional envolve a colheita de esfregaço da vagina para as mulheres e do pênis para os homens para testar a presença do Vírus do Papiloma Humano (VPH). Se você desejar participar neste procedimento opcional, o pessoal do estudo irá rever um consentimento separado com você que será assinado antes deste procedimento ser realizado

Nesta visita será colhida informação de Localização Detalhado, que poderá incluir coordenadas GIS/GPS e número de telefone de um amigo(a) ou familiar que poderá saber o seu paradeiro.

### **Visitas de Seguimento: Visitas 1-8**

Depois da visita de inclusão iremos pedir-lhe que regresse ao Centro de pesquisa a cada 3 meses para visitas de seguimento. Existe um total de 7 visitas de seguimento. Em cada uma dessas visitas ser-lhe-ão colhidos 6 mL de sangue (cerca de 1/3 de colher de sopa) do seu braço para testar para infecção de HIV. Em cada visita, antes e depois da colheita de sangue, você receberá aconselhamento sobre este procedimento e sobre os resultados do teste através de um membro qualificado da equipa.

Se você foi um dos participantes HIV-positivos incluídos no estudo, o seu sangue será usado para testes de pesquisa que poderão prover informação adicional sobre as infecções do HIV em Moçambique.

Teste de gravidez a partir da urina será feito em todas as visitas de seguimento se você for mulher.

Também, a cada 6 meses após a última visita de seguimento, durante as visitas de seguimento, o pessoal do estudo irá fazer as mesmas perguntas sobre comportamentos sexuais e atitudes em relação ao HIV/SIDA como foi feito na visita de rastreio.

### **Visita de Encerramento ou Visita Final no Mês 24 – Visita 9**

A última visita do estudo vai ocorrer 24 meses depois da sua visita de inclusão. O pessoal do estudo irá retirar 16 ml de sangue (cerca de uma colher de sopa) do seu braço para testar para HIV e sífilis. O pessoal também irá fazer perguntas sobre o seu comportamento sexual e atitudes em relação a infecção do HIV/SIDA. Caso você seja HIV-negativo(a) nesta visita, iremos pedir-lhe que complete um outro questionário sobre o seu interesse em participar em futuros estudos de vacina de HIV.

Os procedimentos da visita final também ocorrerão em caso de qualquer evento de rescisão do estudo (por exemplo como abandono ou suspensão).

Uma parte do seu sangue será processado e armazenado para futuros estudos sobre outras doenças sexualmente transmissíveis, como clamídia, gonorreia, herpes vírus tipo 2 e hepatite B, bem como outras doenças causadas por vírus (hepatite C, Chikungunya e Dengue) e parasitas (malária) que sejam relevantes para a saúde pública em Moçambique. Isso será feito no rastreo e em visitas finais do estudo (mês 24).

### **Gravidez**

Se você ficar grávida durante o estudo você poderá escolher continuar a sua participação neste estudo. Contudo, o seu sangue será testado em cada visita do estudo para anemia. Você será encaminhada para uma Unidade sanitária local para acompanhamento médico e cuidados durante a sua gravidez.

### **Infecção por HIV Durante o Estudo**

No caso de você se tornar infectado(a) pelo HIV a qualquer altura depois da visita de rastreo, um médico irá discutir os resultados dos seus testes laboratoriais e você será referido(a) a uma unidade sanitária local para seguimento e possível tratamento para HIV. Também iremos perguntar-lhe se deseja continuar a sua participação no estudo. Caso você deseje continuar a participar neste estudo você será seguido(a) em visitas do estudo trimestrais (voltar ao centro a cada 3 meses) no mínimo durante os seguintes 12 meses após o seu diagnóstico (para uma duração total mínima no estudo de 24 meses). O total da sua participação no estudo deve ser entre 24 a 36 meses.

A cada visita do estudo serão colhidos 58 mL de sangue (cerca de 4 colheres de sopa). Essa amostra de sangue irá permitir que os cientistas pesquisem as suas células do sangue para melhor compreender a sua infecção específica, medir quantos vírus existem no seu sangue e verificar quão bem o seu sistema imunológico está a lutar contra a infecção do HIV.

Durante as visitas de seguimento você também irá receber aconselhamento sobre o seu estado positivo ao HIV e poderá ser encaminhado(a) para quaisquer cuidados de saúde ou serviços sociais dos quais possa necessitar. Adicionalmente, você será oferecido(a) preservativos em cada visita. Participantes do sexo feminino também continuarão a ser testadas para gravidez através da urina e serão encaminhadas para cuidados pré-natais caso elas fiquem grávidas.

Se decidir se juntar à coorte de infectados pelo HIV iremos monitorar a progressão do HIV no seu sangue.

### **TESTAGEM GENÉTICA**

Parte do sangue colhido de si neste estudo será usada para testagem genética. Estes testes genéticos poderão ajudar os investigadores a melhor entenderem o seu sistema imunológico. A sua susceptibilidade a doenças ou resposta a infecções podem ter sido passadas a si pelos seus pais ou de si para os seus filhos e os resultados destes testes poderão permitir que os investigadores ganhem mais conhecimentos sobre as infecções de VIH e outras doenças relevantes para a saúde pública em Moçambique.

Esses testes genéticos serão realizados num laboratório de pesquisa e nenhum resultado será preenchido nos seus registos médicos e nenhuma das suas amostras será identificada com o seu nome (apenas por um número codificado). Os resultados destes testes genéticos não estarão disponíveis para si. Qualquer informação genética será mantida confidencial e os registos de pesquisa contendo esta informação serão mantidos seguros e não serão fornecidos a outras pessoas, incluindo os seus familiares.

## **AMOSTRAS ARMAZENADAS**

Durante a sua participação neste estudo, amostras de sangue serão colhidas de si como já foi explicado. As amostras serão armazenadas na Universidade Católica de Moçambique (UCM) na Beira, nos laboratórios do INS em Maputo e/ou laboratórios do Programa Militar de Pesquisa de HIV dos E.U (MHRP) para futuras pesquisas para aprender mais sobre o HIV, o sistema imunológico e/ou outras condições médicas relevantes para a saúde pública em Moçambique. Algumas das análises destas amostras poderão ocorrer nos EUA ou em outros países.

### **Identificação das Amostras Armazenadas**

As suas amostras armazenadas serão rotuladas por um código (como um número) que apenas o pessoal do estudo poderá conectar a si. Qualquer informação que possa identificá-lo será mantida confidencial conforme a lei.

### **Futuros Estudos**

No futuro, outros investigadores internacionais na UCM, INS ou MHRP ou outros fora dessas instituições podem desejar estudar as suas amostras armazenadas. Quando a equipa do estudo partilhar as suas amostras, eles não irão partilhar nenhuma informação que possa identificá-lo. Alguma informação sobre si, tal como o seu género, idade, historial médico ou etnia poderá ser partilhada por outros investigadores. Qualquer estudo futuro que use as suas amostras será revisto e aprovado pelos Comitês de Ética Institucionais (IRBs), comités especiais de ética que supervisionam estudos médicos de pesquisa para proteger os direitos e bem-estar dos sujeitos humanos.

O seu sangue armazenado será apenas usado para pesquisa relacionada ao HIV e vacinas contra o HIV como "teste de anticorpos". Os anticorpos são uma espécie de proteínas que são produzidas no organismo em resposta a qualquer coisa externa que entre nele.

Neste caso, vamos testar para verificar se o seu sangue tem anticorpos específicos e isso irá informar os futuros estudos de vacinas.

As amostras armazenadas do seu sangue não serão vendidas em nenhuma circunstância.

## **POSSÍVEIS RISCOS POR PARTICIPAR NESTE ESTUDO**

Os riscos por fazer parte deste estudo são pequenos.

**Riscos Por Colher Sangue:** Sangue será colhido de uma veia do seu braço usando uma agulha. Colheita de sangue pode causar dor e desconforto, e raramente, infecção no local da picada da agulha. As vezes tirar sangue pode fazer com que algumas pessoas se sintam tontas ou mesmo desmaiem. Qualquer quantidade de sangue tirado será reposta pelo seu organismo no dia seguinte e a quantidade total de sangue tirada em qualquer visita não é suficiente para causar ou agravar anemia. Também não há risco de contrair HIV durante a colheita de sangue uma vez que apenas equipamento novo e esterilizado é usado na colheita de sangue e as colheitas são sempre realizadas por pessoal clínico qualificado.

**Riscos Sociais:** Nós iremos proteger a informação sobre a sua participação neste estudo da melhor maneira possível mas há sempre um pequeno risco que o seu estado de HIV seja revelado a outras pessoas. Se outras pessoas descobrirem que você é HIV positivo, isso pode causar-lhe problemas tais como vergonha ou desgraça na sua comunidade, com a sua família, e/ou com o seu emprego. Outras pessoas podem julgar-lhe por estar a participar deste estudo. O pessoal do estudo irá tomar medidas apropriadas no sentido de assisti-lo(a) em caso de qualquer injustiça ou dano social que você possa experimentar por estar neste estudo.

**Riscos De Testagem Genética:** Informação genética usada inapropriadamente pode ser discriminatória. O teste do Antígeno Leucocitário Humanos (HLA) ou outros testes genéticos também podem ser usados para determinar quem é o pai de uma criança (quando comparado com o tipo de HLA da criança). Contudo, as amostras de sangue que você doar não serão usadas para esse propósito. Os resultados científicos obtidos desses estudos serão codificados para proteger a sua identidade. Os seus resultados de HLA (e de outros testes genéticos) serão relacionados a si através do número do estudo conhecido apenas pelo pessoal do estudo e não pelo seu nome ou outra informação pessoal.

**Outros Riscos:**

Quando lhe informarmos sobre os resultados do seu teste de HIV você pode ficar transtornado(a) ou deprimido(a) se descobrir que está infectado(a) pelo HIV. Ofereceremos aconselhamento para ajudá-lo(a). Você também poderá ficar envergonhado(a) ou ansioso(a) quando estiver a falar sobre o seu comportamento sexual.

## **CONFIDENCIALIDADE**

Nós iremos proteger a informação sobre si e sobre o seu envolvimento nesta pesquisa da melhor forma possível. As suas entrevistas acontecerão em privado. O seu nome não aparecerá no formulário de entrevista. O seu nome não será dado ao laboratório de pesquisa. Você não será mencionado(o)a em nenhum relatório. Nós não falaremos aos seus pais, parceiros, ou pares sobre a sua participação.

O Investigador do Local irá manter os registos da pesquisa da sua participação neste estudo. Todo esforço será feito no sentido de manter esses registos o mais confidencial possível dentro dos limites da lei. Cada participante do estudo irá receber um número do estudo que será apenas conhecido pelo pessoal do estudo no Centro de Pesquisa e usado para garantir a confidencialidade da informação da pesquisa. Todos os testes de sangue serão identificados de acordo com o número do estudo e não serão rotulados com o seu nome.

Há sempre um risco de divulgação inadvertida de informação sensível sobre si. Este risco será atenuado pelas medidas descritas acima para garantir que toda a informação sobre si no estudo seja mantida e segura num local de acesso limitado o tempo inteiro.

Se faltar a uma consulta, poderemos contactá-lo(a) em casa ou por telefone, correio, ou pessoalmente para marcar outra visita e ver se você ainda pretende participar no estudo. Se tentarmos contactá-lo(a) e ser outra pessoa a atender-nos em sua casa que não seja você, não iremos contar a essa pessoa porque estamos a contactá-lo(a).

Nós somos obrigados a notificar ao Departamento de Saúde de Moçambique todos os meses todos os casos de doenças de notificação obrigatória identificadas e isso também aplica-se a participantes num estudo clínico como este.

Os seus registos do estudo poderão ser revistos pelos patrocinadores e autoridades reguladoras deste estudo: A Divisão de SIDA (DAIDS) do Instituto Nacional de Saúde dos E.U; Programa Militar de Pesquisa de HIV dos E.U (MHRP); Comando de Pesquisa Médica e Material do Exército dos Estados Unidos (USA MRMC); Gabinete de Protecção de Pesquisa (ORP); Gabinete de Protecção de Pesquisa Humana (HRPO); o Ministério da Saúde (MISAU)/Comissão Nacional de Bioética para Saúde de Moçambique (CNBS); e o Comité de Ética do Instituto Militar de Pesquisa Walter Reed (WRAIR).

## **BENEFÍCIOS**

Este estudo não tem como objectivo ajudá-lo(a) directamente. Se participar neste estudo, irá receber os resultados da testagem de HIV realizados no seu sangue. Se descobirmos que está infectado(a) pelo HIV após a sua inscrição neste estudo, iremos encaminhá-lo(a) para cuidados e tratamentos apropriado nos Centros de Saúde do Sistema Nacional de Saúde. Receber cuidados apropriados e medicação antiretroviral pode ajudar a mantê-lo(a) saudável.

Se suspeitarmos que esteja infectado(a) com um tipo diferente de ITS com base na informação que nos fornecer, iremos prescrever um tratamento de ITS ou encaminhá-lo(a) para tratamento numa Unidade Sanitária.

Os resultados dos testes de pesquisa que não têm relevância para a sua saúde não serão partilhados consigo ou com o seu médico.

Poderá sentir alguma satisfação pessoal por participar num estudo de investigação sobre a prevenção do HIV em Moçambique.

### **COMPENSAÇÃO**

Irá receber um valor monetário de 150 MT para reembolsá-lo(a) pelo dinheiro gasto em transporte para as visitas programadas. Será também reembolsado para o transporte com o mesmo valor em todas as visitas adicionais requeridas pelo pessoal do estudo. Em circunstâncias excepcionais, a compensação do custo de transporte que exceda 150 MT podem ser dada após decisão da equipa do Centro de Pesquisa.

Nas visitas de seguimento, receberá água e preservativos.

### **QUAIS OS CUSTOS PARA MIM?**

Não haverá custo nenhum para você em qualquer consulta, procedimentos ou visitas do estudo.

### **VOCÊ PODE ABANDONAR O ESTUDO**

Se decidir participar no estudo e posteriormente mudar de ideias, poderá abandonar o estudo em qualquer momento. Mesmo depois de assinar este formulário, poderá na mesma mudar de ideias. É livre de decidir em não concluir a entrevista ou em não dar uma amostra de sangue. Se decidir sair do estudo pedimos-lhe que diga ao entrevistador porque esta a desistir, mas não é obrigatório que o faça. A desistência do estudo não alterará a qualidade do atendimento que você recebe normalmente dos provedores de cuidados de saúde.

Todos os dados colhidos até ao momento da sua retirada serão mantidos como parte dos registos do estudo e todas amostras até ao tempo da retirada serão analisados. Depois de todas essas análises forem concluídas todas as suas amostras restantes serão destruídas. Nenhuma pesquisa no futuro será conduzida usando as suas amostras caso retire o consentimento.

Se faltar a uma visita de estudo, tentaremos contactá-lo(a) (usando todos os métodos de contactos previamente acordados) para marcar uma nova visita.

Se não formos capazes de entrar em contacto consigo após duas visitas contínuas falhadas, o Investigador Local pode rescindir a sua participação no estudo.

Os clínicos do estudo têm o direito de descontinuar a sua participação por razões de saúde que possam afectar a si ou ao estudo. Neste caso, os clínicos do estudo devem pedir permissão para contactá-lo(a) de modo a segui-lo(a) até ao final do estudo.

### **SE ADOECER OU DESENVOLVER PROBLEMAS DE SAÚDE**

Se tiver um hematoma grave ou uma infeção onde a agulha entrou no seu braço, por favor telefone para o Centro de Investigação (na Tabela 1 na próxima página) ou regresse imediatamente ao Centro de Investigação a qualquer altura durante o doecorrer do estudo.

Se estiver doente ou tiver algum problema de saúde por estar a participar neste estudo, não terá de pagar para ser atendido pelo pessoal clínico do Centro de Investigação. Se necessitar de mais ajuda, iremos encaminhá-lo(a) para outra unidade de saúde, onde poderá pagar pelo atendimento.

### **SEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE**

Esse estudo foi revisto e aprovado pelo Ministério da Saúde de Moçambique (MISAU)/ Comité Nacional de Bioética para Saúde de Moçambique, Comando de Pesquisa Médica e Material do Exército dos Estados Unidos (USA MRMC), Gabinete de Proteção de Pesquisa Humana (HRPO), Comité de Revisão Institucional do Instituto Militar de Pesquisa Walter Reed (WRAIR). Esses comités avaliam os estudos de investigação para poder proteger os participantes. Se tiver quaisquer perguntas sobre os seus direitos como participante numa pesquisa poderá contactar um dos comités listados na Tabela 1, na página seguinte.

### **PROBLEMAS OU QUESTÕES**

Se tiver alguma questão relacionada com o estudo, contacte o Investigador Principal ou um outro membro da equipa de pesquisa designado nos números de telefone listados na Tabela 1. Se tiver algum problema médico ou sintoma que pense estar relacionado a participação nesse estudo, contacte os números de telefone listados na Tabela 1 abaixo.

Por favor, guarde uma cópia desse documento no caso de querer lê-lo de novo.

### **DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE**

Fui solicitado(a) a participar nesse estudo para determinar a incidência da infeção pelo HIV na minha comunidade. O Investigador Local, Dr. Nilesh Bhatt, ou seu representante explicou o significado da testagem, a duração do estudo, os testes aos quais serei submetido(a), os métodos a serem usados, e os riscos e os perigos a que posso estar exposto(a). Fui dado a oportunidade de fazer quaisquer perguntas acerca do estudo. Todas as minhas questões foram respondidas de forma satisfatória. Se eu tiver outras

perguntas sobre o estudo poderei contactar o Investigador Local, Dr. Nilesh Bhatt, pelo número de telefone listado na tabela abaixo. Se eu tiver alguma dúvida sobre os meus direitos como participante do estudo poderei contactar as comités listados na tabela abaixo.

TABELA 1: Informação de contacto, cidade de Maputo

Para informações sobre:	
Questões ou problemas Médicos	<i>Dr. Nilesh Bhatt Investigador Local Instituto Nacional de Saúde Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço Av.: Costa de Sol, nº 178, Bairro de Polana Caniço B Maputo, Moçambique Telefone: (+258)821403868 /(+258) 840136900</i>
Questões sobre o estudo ou procedimentos do estudo	<i>Dra. Ivalda Macicame Sub-Investigadora Instituto Nacional de Saúde Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço Av.: Costa de Sol, nº 178, Bairro de Polana Caniço B Maputo, Moçambique Celular: +(258) 82 1403868/(+258) 84 0136900</i>
Questões acerca dos seus direitos e protecção como participante do estudo	<i>Cristina Chissico Ministério da Saúde de Moçambique (MISAU)/ Comité Nacional de Bioética para Saúde de Moçambique (CNBS) AV: Eduardo Mondlane/Salvador Allende, Caixa Postal 264, Maputo, Mozambique Telefone: (+258) 82 40 66 350</i>

## ACORDO VOLUNTÁRIO

Irei assinar abaixo o meu nome ou marcar com a impressão do meu dedo polegar, para indicar a minha vontade de participar neste estudo, e meu consentimento para seguir os requisitos do estudo, o tanto quanto possível. Eu irei fazer o meu melhor para seguir as recomendações do pessoal do estudo, e irei reportar todos os meus problemas decorridos nesse estudo.

Fui explicado que poderei abandonar o estudo a qualquer momento, e não irei perder meus benefícios nem serei penalizado por isso. Se abandonar o estudo, poderei ser examinado antes de sair do estudo e receberei uma cópia assinada do consentimento assinado.

Eu concordo em participar deste estudo. Sim  Não

Eu permito que as minhas amostras sejam usadas para testagem genéticas como descrito neste estudo. Sim  Não

Concordo que as minhas amostras sejam enviadas para os Estados Unidos da América ou para outros países, para testes que ainda não se encontrem disponíveis em Moçambique, ou para apoio de testes que serão realizados em Moçambique.

Sim  Não

Eu concordo com o armazenamento das minhas amostras de sangue e o seu futuro uso nos estudos científicos após aprovação pelos Comitês de Ética.

Sim  Não

Eu permito que as minhas amostras de sangue sejam usadas para testes genéticos em futuros estudos científicos após aprovação pelos Comitês de Ética.

Sim  Não

**ASSINATURAS:**

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA OU IMPRESSÃO DO PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
DATA      HORAS

\_\_\_\_\_  
NOME IMPRESSO DO PARTICIPANTE

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DA PESSOA QUE ADMINISTRA O CONSENTIMENTO

\_\_\_\_\_  
DATA      HORAS

\_\_\_\_\_  
NOME IMPRESSO DA PESSOA QUE ADMINISTRA O CONSENTIMENTO

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DA TESTEMUNHA (participante incapaz de ler ou assinar)

\_\_\_\_\_  
DATA      HORAS

\_\_\_\_\_  
NOME IMPRESSO DA TESTEMUNHA (participante incapaz de ler ou assinar)

## **14. Anexos**

# **Anexo I**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA PARA A SAÚDE  
IRB00002657

Exmo Senhor  
Dr. Nilesh Bhatt  
INS

Ref: 282/CNBS/13

Data 02 de Outubro de 2013

**Assunto:** Parecer do Comité Nacional de Bioética para Saúde (CNBS) sobre o estudo:  
*"Cohort and Site Development to Assess the Incidence of HIV Infection and Willingness of Adults to Participate in Future HIV Vaccine Trials in Mozambique ."*

O Comité Nacional de Bioética para Saúde (CNBS) fez a revisão das correcções efectuadas no protocolo *"Cohort and Site Development to Assess the Incidence of HIV Infection and Willingness of Adults to Participate in Future HIV Vaccine Trials in Mozambique"*, conforme os requisitos da Conferência Internacional de Harmonização e Boas Práticas clínicas (ICH&GCP), igualmente cumprindo com a norma E6 do ICH que descreve as responsabilidades e expectativas de todos os participantes na realização de ensaios clínicos incluindo investigadores, monitores e patrocinadores.

Não havendo nenhum inconveniente de ordem ética que impeça a realização do estudo, o CNBS dá a sua devida aprovação.

Todavia, o CNBS recomenda aos investigadores que o mantenham informado do decurso do estudo, salientando que esta aprovação ética não substitui a autorização administrativa.

Com as nossas mais cordiais saudações.

O Presidente  
Dr. João Fernando Lima Schwabach



ENDEREÇO:  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
C. POSTAL 264  
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende  
MAPUTO – MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814/427131(4)  
Telex: 6-239 MISAU MO  
FAX: 258 (1) 426547  
258 (1) 33320

## **Anexo II**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA PARA A SAÚDE**  
**IRB00002657**

**Exmo Senhor**  
**Dr. Nilesh Bhatt**  
**INS**

**Ref:273/CNBS/18**

**Data 18 de Julho de 2018**

**Assunto:** Renovação da aprovação do protocolo de estudo intitulado: "*Cohort and Site Development to Assess the Incidence of HIV Infection, Retention rate and Willingness of Adults to Prticipate in Future HIV Vaccine Trials in Mozambique- RV363*"

O Comité Nacional de Bioética para a Saúde (CNBS) analisou o pedido de renovação anual da aprovação do protocolo de estudo intitulado: "*Cohort and Site Development to Assess the Incidence of HIV Infection, Retention rate and Willingness of Adults to Prticipate in Future HIV Vaccine Trials in Mozambique- RV363*", sobre o mesmo o CNBS chegou a seguinte conclusão:

Não havendo nenhum inconveniente de ordem ética que impeça a continuação do estudo, o CNBS dá a autorização.

Todavia, recomenda aos investigadores que mantenham o CNBS informado do decurso do estudo.

Os investigadores deverão submeter o pedido de renovação da aprovação um mês antes de terminar o prazo.

Sem mais de momento, queiram aceitar as nossas cordiais saudações.



Dr. João Fernando Lima Schwalbach

C/c: Comité Institucional de Bioética para Saúde do INS

ENDEREÇO:  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
C. POSTAL 264  
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende  
MAPUTO – MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814/427131(4)  
Telex: 6-239 MISAU MO  
FAX: 258 (1) 426547  
258 (1) 33320

# **Anexo III**

**Prevalência e Incidência da infecção pelo Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo**



(CIBS FM&HCM)

*Dr. Vasco António Muchanga, Presidente do Comité Institucional de Bioética em Saúde da Faculdade de Medicina/Hospital Central de Maputo (CIBS FM&HCM)*

CERTIFICA

Que este Comité avaliou a proposta do (s) Investigador (es) Principal (is):

Nome (s) : **Mirna Leila Boaventura**

Protocolo de investigação: **Versão 1, de 28 de Março de 2024**

Folha de informação ao Participante: **Versão 1.2. de 9 de Setembro de 2013:**

Ficha de recolha de dados: **Versão 0.9 de 15 de Julho de 2015**

Do estudo:

**TÍTULO; "Prevalência e Incidência do Vírus Herpes simplex 2 (HSV-2) em Participantes de uma Coorte de Incidência do HIV entre 2013 a 2017 na Cidade de Maputo"**

E faz constar que:

1º Após revisão do protocolo pelos membros do comité durante a reunião do dia 18 de Junho de 2024 e que será incluída na acta **14/2024**, o CIBS FM&HCM, emite este informe notando que não há nenhuma inconveniência de ordem ética que impeça o início do estudo.

2º Que a revisão realizou-se de acordo com o Regulamento do Comité Institucional da FM&HCM – emenda 2 de 28 de Julho de 2014.

3º Que o protocolo está registado com o número **CIBS FM&HCM/28/2024**.

4º Que a composição actual do CIBS FM&HCM está disponível na secretária do Comité.

5º Não foi declarado nenhum conflito de interesse pelos membros do CIBS FM&HCM.

6º O CIBS FM&HCM faz notar que a aprovação ética não substitui a aprovação científica nem a autorização administrativa.

7º A aprovação terá validade de 1 ano, até 19 de Junho de 2025. Um mês antes dessa data, o Investigador deve enviar um pedido de renovação se necessitar.

8º Recomenda-se aos investigadores que mantenham o CIBS informado do decurso do estudo no mínimo uma vez ao ano.

9º Solicitamos aos investigadores que enviem no final de estudo um relatório dos resultados obtidos

E emite

RESULTADO: **APROVADO**

Assinado em Maputo aos 18 de Junho de 2024