

HERPESVIRUS HOMINIS: ESTADO ATUAL DA FREQUÊNCIA DOS ANTICORPOS EM HABITANTES DA CIDADE DE SÃO PAULO, BRASIL *

Luís F. de SALLES-GOMES **
Mary Eixo SAKUMA **
Suely Pires CURTI ***

RIALA6/533

SALLES-GOMES, L.F.; SAKUMA, M.E. & CURTI, S.P. — *Herpesvirus hominis*: estado atual da frequência dos anticorpos em habitantes da cidade de São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):107-114, 1981.

RESUMO: De 485 soros colhidos entre maio e julho de 1980 de habitantes da cidade de São Paulo, Brasil, submetidos a titulações para a presença de anticorpos para *Herpesvirus hominis*, pelo método de imunofluorescência indireta, 389 (80%) foram positivos. Verificou-se que até 4 anos de idade, 38% dos habitantes e até os 14 anos, mais de 90% já possuíam estes anticorpos no sangue circulante. Na idade de 3 anos foi verificada a maior frequência da infecção. Não foram constatadas maiores diferenças entre os achados atuais e os verificados anteriormente em São Paulo. Em relação à tendência da curva de frequência dos anticorpos, nossos dados são similares aos de alguns autores e diferentes dos de outros.

DESCRITORES: *Herpesvirus hominis*, frequência de anticorpos em habitantes da cidade de São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

Atualmente os herpesvirus têm merecido atenção especial dos pesquisadores em razão de apresentarem três manifestações básicas resultantes da interação vírus-célula e vírus-hospedeiro, quais sejam: provocarem infecções sintomáticas ou assintomáticas no hospedeiro; capacidade de persistirem no hospedeiro na forma latente; alguns têm capacidade comprovada de transformar células, produzindo neoplasias no seu hospedeiro natural ou em outros.

Não sabemos até hoje, no caso do *Herpesvirus hominis* (HVH) ou vírus do herpes simples, que tipo de interação se estabelece entre o vírus, a célula e o hospedeiro, que resulta em infecção completamente assintomática em alguns casos e, em outros, em manifestações clínicas moderadas ou graves; em outros, ainda, simplesmente em recorrência da manifestação clínica.

Embora existam teorias para explicar a latência de certos vírus no organismo humano, ainda não há explicação para o fato de o sistema imunitário admitir a persistência ou latência de alguns vírus, em lugar de eliminá-los totalmente. O organismo humano tanto na infecção primária como na recorrência causada pelo vírus do herpes simples defende-se através do sistema imunitário, limitando a infecção ao local infectado, impedindo sua generalização, evoluindo para a cicatrização e cura clínica. Nesta luta contra o vírus, entram em cena, além de outros fatores, os linfócitos T, os macrófagos e os anticorpos específicos (imunoglobulinas), impedindo estes últimos principalmente outras reinfecções, inibindo a disseminação do vírus de célula a célula e favorecendo a lise do vírus pelo sistema retículo-endotelial (SRE).

A presença destes anticorpos no sangue circulante pode ser demonstrada através de provas sorológicas com as quais, conseqüentemente, poderemos avaliar se o organismo

* Realizado no Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

*** Estagiária E-1 do Instituto Adolfo Lutz.

foi ou não infectado pelo HVH alguma vez em sua vida. A frequência destes anticorpos é diretamente dependente da incidência da infecção, seja sintomática ou não, e variável, dependendo do nível sócio-econômico da população estudada.

Numerosos autores têm publicado trabalhos sobre a frequência da infecção na população considerada normal de diversos países^{2, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14} e os resultados, no cômputo geral, são similares com variações discretas de um país para outro. No Brasil, em revisão da literatura, só encontramos os dados publicados por RODRIGUES & CARVALHO¹¹, em 1965, que realizaram inquérito sorológico através da prova de neutralização em sistemas celulares, para verificação da frequência dos anticorpos para HVH em número limitado da população da cidade de São Paulo.

Nosso trabalho tem a finalidade de apresentar os resultados obtidos com inquérito sorológico realizado em grupos etários de habitantes de São Paulo, capital, para a verificação atual (em 1980) da frequência da infecção através da titulação de anticorpos específicos para o vírus de herpes simples pelo método da imunofluorescência indireta. Tem também o objetivo de comparar os dados obtidos com os resultados anteriores, em 1965, já que autores¹⁴ demonstraram que, com o correr do tempo, pode haver mudanças na distribuição dos anticorpos, segundo a idade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Coleta de soros

Durante três meses, de maio a julho de 1980, foram colhidos 1023 soros de pessoas que procuravam o Instituto Adolfo Lutz para fazer exames de rotina para carteira de saúde e decorrentes de consultas médicas. Foram eliminados aqueles que vinham com guia médica onde a suspeita clínica era de infecção em atividade.

Após o término da colheita, a distribuição da amostra foi julgada satisfatória porque tínhamos mais que 100 soros por faixa etária dividida da seguinte maneira: de 1 a 4 anos de idade, de 5 a 9 anos, de 10 a 14 anos, de 15 a 19 anos, de 20 a 24 anos, de 25 a 29 anos, de 30 a 34 anos, de 35 a 39 anos e maior ou igual a 40 anos de idade. Nesses grupos etários, a distribuição da população quanto ao sexo foi de 2 mulheres para 1 homem.

As 1023 amostras de soros foram numeradas e submetidas a sorteio, das quais 50 a 60 foram escolhidas para representar cada grupo etário. Portanto, 485 amostras foram analisadas sendo que 25 correspondem à faixa etária de 1 a 11 meses de idade.

As amostras foram colhidas com assepsia por punção venosa e, após retração do coágulo em temperatura ambiente, o soro era separado

por centrifugação e conservado em congelador a -20°C , sem ser inativado até o momento de uso.

Vírus

O vírus do herpes simples utilizado neste estudo foi a amostra padrão ou referência denominada McIntyre do *Herpesvirus hominis* tipo 1 (HVH-1), a qual vem sendo mantida em nosso Serviço há anos, em linhagem celular contínua de rim de macaco africano denominado VERO que, por sua vez, foi obtida do Banco de Células dos E.U.A. e mantida pela Seção de Culturas Celulares do Instituto Adolfo Lutz. As células recebidas para o desenvolvimento deste trabalho foram resultantes do 187.^o repique.

Antígeno

O antígeno para as reações de imunofluorescência indireta era preparado por inoculações do vírus (HVH-1) em tubos de células VERO que, quando demonstravam 3 ou 4 + (plus) de efeito citopático causado pelo vírus, eram removidas do tubo, retirando-se o meio de manutenção e adicionando-se ATV a cada tubo, com a finalidade de se desprenderem as células da parede do tubo. Igual volume de células não infectadas foi removida da mesma maneira.

Na feitura das lâminas, dispúnhamos apenas uma gota de suspensão de células infectadas, equivalendo a 0,025 ml, e o mesmo volume, com as células não infectadas, para controle.

As lâminas após secagem e fixação com acetona gelada (-20°C) eram embrulhadas em papel e estocadas em congelador a -70°C .

A reação de imunofluorescência indireta usada foi basicamente a descrita por RAWLS⁹ e RAWLS *et alii*¹⁰.

Empregaram-se diluições dobradas das amostras de soro a partir de 1:8 em PBS (tampão-fosfato) com pH 7,2.

O resultado em microscopia fluorescente só era computado como positivo quando, na mesma lâmina, os controles do soro nas mesmas diluições, conjugado e células não inoculadas, não demonstravam qualquer fluorescência.

A intensidade da fluorescência foi tomada em escala de 1 a 4 + (plus) e o ponto final da reação foi tomada como a diluição mais alta do soro que resultasse em 50% de intensidade de fluorescência, isto é, 2 + (plus).

A leitura da reação foi sempre realizada, por dois dos autores, em microscópio Zeiss para fluorescência, com filtro 2 F1.

Além dos controles normais, a reação foi sempre controlada com soro anti-HVH tipo 1 obtido de coelhos imunes a partir da amos-

tra padrão do vírus. Soros de coelho antes da inoculação para a imunização e depois de imunizados foram os controles negativos e positivos, respectivamente. As antiglobulinas humana e de coelho, marcadas com fluoresceína, não conferiam qualquer fluorescência nas células infectadas com o vírus (antígeno).

A divisão dos grupos etários com intervalos de 5 anos foi empregada para a avaliação dos resultados porque é a recomendada pela Organização Mundial da Saúde.

RESULTADOS

A reação de imunofluorescência indireta foi realizada em 485 soros para verificar a presença de anticorpos para HVH. Destes soros, 389 foram considerados positivos, isto é, continham anticorpos para o vírus porque apresentaram na reação intensidade de fluorescência compatível com os valores de 2 ou + (plus), a partir da diluição original do soro que foi de 1:8. Os 96 soros que não apresentaram qualquer traço de fluorescência ou

a apresentaram com discreta ou quase nula intensidade foram considerados negativos.

Os resultados obtidos em nosso trabalho, segundo os grupos etários estudados, são apresentados na tabela 1.

Dos 25 soros de 0 a 11 meses, 10 foram positivos e 15 negativos; a distribuição que mais interessa a epidemiologia é a de 0 a 6 meses, que revelou 75% de soros positivos e a de 7 a 11 meses, que resultou em 7,7% de soros positivos. O exame destes dados indica que a positividade de 75% deve-se, obviamente, aos anticorpos adquiridos pela criança através da mãe, isto é, anticorpos transplacentários. Com muitas probabilidades, os restantes negativos devem-se ao esgotamento destes anticorpos citados: ou ao fato de a mãe nunca ter sido infectada com o vírus do herpes simples.

O resultado de 7,7% nos soros de 7 a 11 meses revela queda da positividade devido ao aumento do esgotamento dos anticorpos maternos. Esta queda atingiu proporções aproximadas de 90% em relação aos dados obtidos com os soros de 0 a 6 meses.

TABELA 1

Frequência de positividade da reação de imunofluorescência indireta para *Herpesvirus hominis*, em 485 soros de doadores de São Paulo, por grupos etários

Grupos etários (anos)	Soros testados n.º	Soros negativos	Soros positivos	
		n.º	n.º	%
0 — 6 m*	12	3	9	75
7 — 11 m*	13	12	1	7,7
1 — 4	50	31	19	38
5 — 9	50	18	32	64
10 — 14	50	4	46	92
15 — 19	50	5	45	90
20 — 24	50	8	42	84
25 — 29	50	7	43	86
30 — 34	60	1	59	98,3
35 — 39	50	5	45	90
≥ 40	50	2	48	96
TOTAL	485	96	389	—

* m = meses

Embora o número de amostras nesta faixa seja relativamente pequeno para afirmações mais categóricas, verificamos que, do 7.^o ao 11.^o mês, o total de soros foram negativos, com única exceção. O único soro positivo poderia ser resultante da demora do esgotamento dos anticorpos maternos ou de uma infecção primária sintomática ou não, pelo vírus de herpes simples.

Verifica-se, de acordo com os dados apresentados, que até os 4 anos de idade menos da metade da população estudada (38%) foi infectada pelo vírus e que entre 5 a 9 anos mais da metade da população (64%) já foi infectada; portanto, apresentando anticorpos para HVH. Ainda, segundo os nossos dados, verifica-se que até os 14 anos de idade mais de 90% da população já teve infecção pelo vírus do herpes simples. Desta idade em diante, as variações obtidas não são dignas de nota; a não ser no último grupo etário estudado (igual ou maior que 40 anos), onde ainda persistem os anticorpos em mais de 90% da população.

Se desdobrarmos a positividade encontrada no grupo etário de 1-4 anos por causa de interesse óbvio de saber em que idade se verifica a maior frequência da infecção, obteremos dados mostrados na tabela 2. Com esses dados, podemos constatar que a média nos dois primeiros anos de vida foi coincidentemente a mesma, isto é, 25% de indivíduos infectados, e que a média dos 3-4 anos agrupados resultou em 50% de infectados. Isto permite afirmar que, na Cidade de São Paulo, a infecção não aumenta gradativamente, ao contrário, na média do 3.^o e 4.^o anos de vida houve adição de 100% a mais de infectados, quando relacionado ao número de infectados obtidos na média de 1 e 2 anos (tabela 2).

Ainda, se considerarmos a percentagem adicional de infectados em cada ano de vida no grupo etário de 1-4 anos, vamos verificar que do 2.^o para o 3.^o ano de vida houve um adicional de 146% (25 a 61,53%) do número de infectados; o que mostra que, exatamente no 3.^o ano de vida, é que se encontrou o maior número de infecções primárias sintomáticas ou não pelo *Herpesvirus hominis* tipo 1.

Generalizando, nossos resultados foram semelhantes àqueles encontrados por outros autores, como BURNET & LUSH², em 1939, BUDDING *et alii*¹, em 1953, KIBRICK & GOODING⁵, em 1965, SMITH *et alii*¹³, em 1967 e no único trabalho da literatura nacional de RODRIGUES & CARVALHO¹¹ publicado em 1965 (ver figura na p. 112).

A inclinação da curva ascendente da frequência dos anticorpos seguiu mais de perto as curvas de Budding, de Burnet & Lush, e de Rodrigues & Carvalho, e diferiu das encontradas em Tóquio (SMITH *et alii*¹³) e Edimburgo (SMITH *et alii*¹³) que revelaram de 70 a 80% de frequência de infectados somente nos grupos etários de 30 a 40 anos.

Algumas diferenças com o trabalho nacional feito anteriormente em São Paulo¹¹ correriam por conta dos 18 anos de diferença em que foram feitos os inquéritos e/ou pela diferença entre as metodologias empregadas.

Os resultados obtidos neste trabalho, em que 82,4% da população estudada (de 1 a 40 ou mais anos) possui anticorpos para a infecção pelo HVH, são pouco superiores (7,2%) aos encontrados por Rodrigues & Carvalho. Isto decorre, com grandes probabilidades, do fato de que a nossa amostragem foi colhida em 1980, isto é, 18 anos após o trabalho desse autor.

TABELA 2

Frequência de positividade da reação de imunofluorescência indireta para *Herpesvirus hominis* encontrada no grupo etário de 1-4 anos, na cidade de São Paulo, 1980

Idade (anos)	Soros testados n. ^o	Soros positivos	
		n. ^o	%
1	12	3	25,00
2	12	3	25,00
3	13	8	61,53
4	13	5	38,46
Total	50	19	—

Enquanto que Rodrigues & Carvalho demonstraram que em 1962 a maior incidência da infecção herpética ocorria no 2.º ano de vida (75%), em nosso trabalho verificamos que a maior prevalência da infecção ocorreu no 3.º ano.

Em relação aos títulos de anticorpos para HVH, verificamos, à simples inspecção, que não houve diferença marcante entre os resultados da Média Geométrica de cada grupo etário estudado (tabela 3).

Ao contrário, as variações mínimas indicam tendência da manutenção pelo organismo humano de níveis destes anticorpos durante o decorrer da idade; provavelmente, através de recorrências esporádicas da infecção, sejam elas clinicamente visíveis ou não, segundo sugerem alguns autores.

TABELA 3

Média geométrica por grupos etários dos títulos obtidos pela reação de imunofluorescência indireta

Idade	Média geométrica dos títulos
1 — 4	27,47
5 — 9	23,63
10 — 14	36,20
15 — 19	30,09
20 — 24	30,49
25 — 29	25,40
30 — 34	29,13
35 — 39	26,19
≥ 40	26,14

DISCUSSÃO

Existe correlação comprovada entre os títulos de anticorpos fluorescentes para HVH e a imunidade apresentada pelo indivíduo a essa infecção; títulos de anticorpos em imunofluorescência indireta, embora mais altos seguem paralelamente aos obtidos pela prova de neutralização realizada em sistemas celulares³.

Diante desses fatos, acrescidos da especificidade do antígeno e do uso de controles padrões, não temos dúvidas em afirmar que em nosso trabalho estávamos titulando os anticorpos específicos para a infecção causada pelo *Herpesvirus hominis*.

A partir de 1965-67 tem-se conhecimento da existência de pelo menos dois tipos de vírus do herpes simples, isto é, HVH tipo 1 e HVH tipo 2. Vários autores afirmam que é simples distingui-los pelos métodos já divulgados, mas, por outro lado, é bastante difícil a distinção dos anticorpos devidos ao tipo 1 e 2. É óbvio que, qualquer que seja o método empregado para distingui-los vamos ter determinado grau de reação cruzada entre os anticorpos para os HVH tipo 1 e tipo 2. Somente processos de adsorção com células infectadas com o tipo de vírus heterólogo e processos como a cinética da neutralização e redução de placas, imunofluorescência indireta após adsorção são capazes de distinguir esses dois anticorpos. No entanto, em nosso trabalho, estávamos titulando anticorpos para a infecção pelo vírus do herpes simples englobando os produzidos pelos tipos 1 e 2, atentando para o interesse da pesquisa que era verificar o número de indivíduos na população que estava imune e/ou susceptível a esta infecção.

Por outro lado, há evidências comprovadas de que o *Herpesvirus hominis* tipo 2 é transmitido, com várias exceções, através do intercuro sexual e que, tanto nos homens como nas mulheres, estes anticorpos começam a ser demonstrados na população somente após os 14-16 anos de vida. É possível desta maneira inferirmos que, até esta faixa de idade, os anticorpos demonstrados em nossas reações com raríssimas exceções, devem-se à infecção pelo HVH tipo 1.

É lógico que há interesse em nosso país em sabermos qual a idade em que se inicia a infecção pelo HVH tipo 2 já que a sua transmissão é feita essencialmente através do intercuro sexual, pois que, cada dia mais vão se avolumando as estatísticas sobre a ocorrência do herpes genital, seja ele primário ou recorrente, e sua correlação com o carcinoma do cervix uterino.

Importante sob o ponto de vista da validade dos nossos dados e inferências é o tamanho da amostragem empregada em nosso trabalho, que foi representativa e homogênea comparados os grupos etários entre si. É de máxima importância que os resultados advindos da amostragem represente ou seja o espelho do momento atual pois, neste trabalho, as amostras foram todas colhidas entre maio a julho de 1980. Evitou-se que a colheita se estendesse em demasia para representar também determinada situação epidemiológica (corte).

A metodologia que usamos é extremamente prática quando comparada a outros métodos como a neutralização clássica em tubos, microneutralização em placas, redução de placas ou lesões, usando camada de ágar, os quais usam sistemas celulares, sendo por esta razão bastante dispendiosos, requerem mais tempo para fazê-los e a leitura final prolonga-se até o quinto ou sétimo dia de observação.

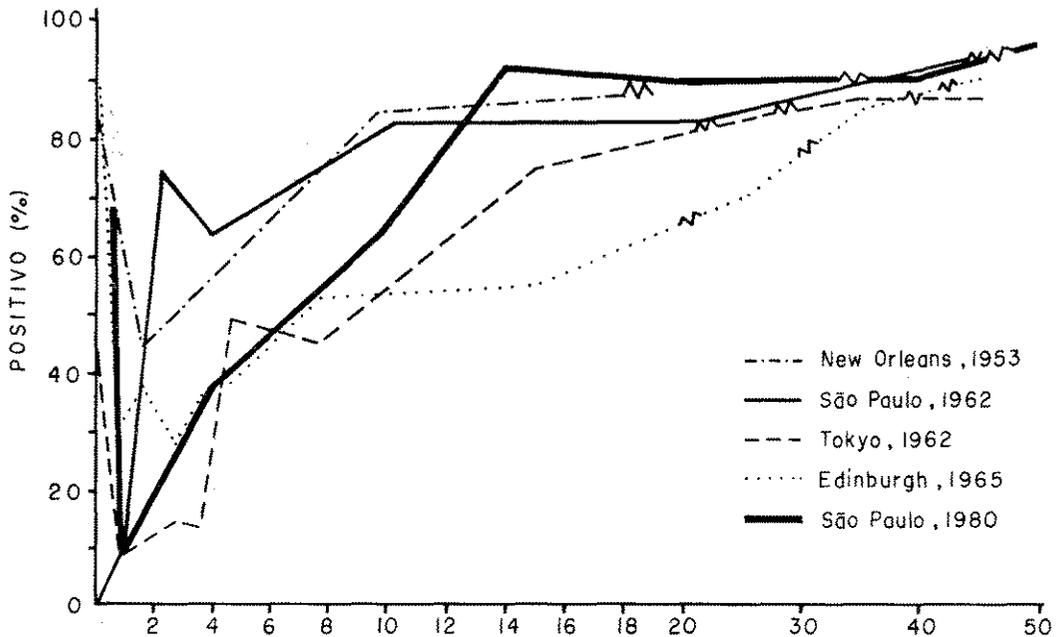


FIGURA — Gráfico demonstrativo da frequência de anticorpos para *Herpesvirus hominis* na cidade de São Paulo (1962 e 1980) e em outras cidades.

Por estas razões a imunofluorescência indireta e a hemaglutinação indireta são os métodos preferidos para qualquer estudo em massa, visando demonstrar anticorpos na população estudada³. É imperioso afirmar que, em amostra do tamanho da que envolve nosso estudo, dificilmente poderíamos utilizar os métodos de sistemas celulares decorrentes das razões citadas.

A reação antigênica cruzada entre herpes simples e varicela-zoster demonstrada por KAPSENBERG⁴, em 1964, e ROSS & SAHRP¹², em 1965, constitui, na realidade, um problema mais diagnóstico que epidemiológico, principalmente para a determinação da etiologia de certos quadros clínicos difíceis de serem diagnosticados como os atípicos e encefalites.

Quando se trata de diagnóstico com soros obtidos na fase aguda e na convalescença, o aumento mais significativo de título é sempre observado na infecção pelo vírus homólogo¹².

Estas reações cruzadas são mais pronunciadas quando os soros examinados são de portadores de infecção heteróloga recente ou

em atividade; em nosso caso, o inquérito foi realizado em indivíduos considerados normais, isto é, sem qualquer evidência clínica de infecção em atividade, principalmente a causada por estes dois vírus. Se em nosso trabalho titulamos também anticorpos heterólogos como o da varicela-zoster, não podemos quantificá-los e, sem dúvida como afirma SMITH *et alii*¹³, todos os inquéritos epidemiológicos feitos até hoje englobam esta possibilidade.

Entretanto, segundo JOHNSON *et alii*⁸, em 1979, o anticorpo fluorescente detectado pela reação de imunofluorescência indireta para herpes simples é tão sensível e específico quanto o demonstrado pela reação de microneutralização em sistemas celulares, sendo os autores taxativos em afirmar que o antígeno de HVH não demonstrou qualquer imunofluorescência em soros contendo conhecidamente anticorpos para varicela, citomegalovírus e Epstein-Barr.

Dos critérios usados para as leituras das reações, vale a pena comentar que se a diluição inicial utilizada fosse de 1:16 e não 1:8, como usamos corretamente, teríamos ao re-

dor de 4,5% de positividade a menos do total encontrado neste trabalho, o que não interferiria em qualquer tendência da distribuição dos dados ou qualquer inferência tomada.

Em relação à tendência ou inclinação da curva de frequência dos anticorpos (infecção) é interessante salientar que Yoshino em 1962, em Tóquio, afirmava que houve diferença visível e bem detectável nos inquéritos feitos com anos de diferença em Tóquio. A diminuição do número total dos infectados deve-se, segundo o autor, a condições de melhoria de vida do indivíduo, moradia, condições de higiene e de saúde pública que melhoraram neste intervalo de tempo¹⁴.

A observação e análise dos resultados de inquéritos realizados por numerosos autores torna cada vez mais aparente que, num levantamento sorológico, as condições sócio-econômicas dos indivíduos têm influência importante nos resultados^{15,16}. Assim, grupos sócio-econômicos mais elevados ou diferenciados

demonstram menor incidência da infecção e, conseqüentemente, menor frequência de anticorpos que os apresentados pelos grupos mais pobres. Provavelmente, se tivéssemos elegido um grupo especial para estudo como, por exemplo, profissionais liberais ou universitários, as probabilidades de infecção pelo vírus do herpes simples seriam, com certeza, menores que as encontradas nos resultados aqui apresentados. Resta indagar em que percentagem estes grupos especiais representariam a população.

Em nosso trabalho, não interessou qualquer outra opção senão a de verificar qual era o número de indivíduos de cada grupo etário que representasse a classe social predominante na cidade de São Paulo, isto é, a grande massa de trabalhadores e familiares que procuram a Previdência Social ou Postos de Saúde do Estado para atendimento gratuito, à procura de carteiras de saúde, atestados e consultas. Aliás, é a situação da grande massa da população do país.

RIALA6/533

SALLES-GOMES, L.F.; SAKUMA, M.E. & CURTI, S.P. — Present status of the frequency of antibodies against *Herpesvirus hominis* in inhabitants of São Paulo City, Brazil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):107-114, 1981.

ABSTRACT: Indirect immuno-fluorescence revealed antibodies against *Herpesvirus hominis* in 80% of 485 serum specimens collected during May, June and July 1980 from inhabitants of São Paulo City, state of São Paulo, Brazil. The sera from donors in the 1-4 years age group showed 38% of positivity while 90% was found in the 9-14 year group. The results are similar to those from another study conducted in the same city in 1962 and from some studies conducted in other countries.

DESCRIPTORS: *Herpesvirus hominis*, antibodies, frequency in inhabitants of São Paulo City, state of São Paulo, Brazil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUDDING, G.J.; SCHRUM, D.I.; LANIER, J.C. & GUIDRY, D.J. — Studies of the natural history of herpes simplex infections. *Pediatrics*, 11:595-610, 1953.
2. BURNET, F.M. & LUSH, D. — Herpes simplex. Studies on the antibody content of human sera. *Lancet*, 1:629-31, 1939.
3. JOHNSON, L.D.; FUCILLO, D.A.; STALDER, H.; OXMAN, M.A.; FRASER, C.E.O. & MADDEN, D.L. — Comparison of indirect hemagglutination and indirect immunofluorescence tests with microneutralization tests for detection of type-specific *Herpesvirus hominis* antibody. *J. clin. Microbiol.*, 9:384-90, 1979.
4. KAPSENBERG, J.G. — Possible antigenic relationship between varicella-zoster virus and herpes simplex virus. *Arch. gesamte Virusforsch.*, 15:67, 1964.
5. KIBRICK, S. & GOODING, G.W. apud SMITH, I.W.; PEUTHERER, J.F. & MacCALLUM, F.O.¹⁸.
6. McDONALD, A.D.; WILLIAMS, M.C.; WEST, R. & STEWART, J. — Neutralizing antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in Montreal women. *Amer. J. Epidemiol.*, 100:125-9, 1974.
7. NAHMIA, A.J.; JOSEY, W.E.; NAIB, Z.M.; LUCE, C.F. & DUFFEY, A. — Antibodies to *Herpesvirus hominis* types 1 and 2 in humans. I. Patients with genital herpetic infections. *Amer. J. Epidemiol.*, 91:539-46, 1970.

SALLES-GOMES, L.F.; SAKUMA, M.E. & CURTI, S.P. — *Herpesvirus hominis*: estado atual da frequência dos anticorpos em habitantes da cidade de São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41(2):107-114, 1980.

8. NAHMIA, A.J.; JOSEY, W.E.; NAIB, Z.M.; LUCE, C.F. & GUEST, B.A. — Antibodies to *Herpesvirus hominis* types 1 and 2 in humans. II. Women with cervical cancer. *Amer. J. Epidemiol.*, 91:547-52, 1970.
9. RAWLS, W.E. — Herpes simplex virus types 1 and 2 and herpesvirus simiae. In: AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION — *Diagnostic procedures for: viral, rickettsial and chlamydial infections*. 5th ed. Washington, D.C., APHA, c1979.
10. RAWLS, W.E.; IWAMOTO, K.; ADAM, E. & MELNICK, J.L. — Measurement of antibodies to herpesvirus types 1 and 2 in human sera. *J. Immunol.*, 104:599-606, 1970.
11. RODRIGUES, M.C. & CARVALHO, R.P.S. — Estudo da distribuição etária de anticorpos neutralizantes contra o vírus do herpes simples em São Paulo. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 7:323-6, 1965.
12. ROSS, C.A.C. & SHARP, J.H.S. — Antigenic relationship of varicella-zoster and herpes simplex. *Lancet*, 2:708-11, 1965.
13. SMITH, I.W.; PEUTHERER, J.F. & MACCALLUM, F.C. — The incidence of *Herpesvirus hominis* antibody in the population. *J. Hyg., Camb.*, 65:395-408, 1967.
14. YOSHINO, K.; TANIGUCHI, S.; FURUSE, R.; NOJIMA, T.; FUGIL, T.; MINAMITARI, M.; TADA, R. & KUBOTA, H. — A serological survey for antibodies against herpes simplex with special reference to comparatively heat-labile complement-fixing antibodies. *Jap. J. med. Sci. Biol.*, 15: 235-47, 1962.

Recebido para publicação em 9 de julho de 1981.