UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

Prevalência de anticorpos anti-herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em
soros de pacientes com insuficiência renal crônica

Mariana Cavalheiro Magri

Dissertação para obtenção do
grau de MESTRE
Orientador:
Profa. Dra. Adele Caterino de
Araujo

São Paulo
2008

Mariana Cavalheiro Magri

Prevalência de anticorpos anti-herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em
soros de pacientes com insuficiência renal crônica

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Adele Caterino de Araujo
orientador/presidente

Profa. Dra. Gisele Wally Braga Colleoni
1º. examinador

Prof. Dr. Celso Francisco Hernandes Granato
2º. examinador

São Paulo, 21 de julho de 2008.

Trabalho realizado na Seção de Imunologia do Serviço de Microbiologia e Imunologia da Divisão de Biologia Médica do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, SP.

Apoio Financeiro:

- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo #98/13313-5.**
- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) processo #490179/2006-1.**
- Instituto Adolfo Lutz de São Paulo projeto #22/04.**
- Bolsa de Mestrado CNPq.**
- Bolsa de Produtividade em Pesquisa CNPq #304372/2006-4.**

"A vontade de se tornar algo melhor a cada dia é o que faz o ser humano uma máquina de sonhar. Projetar idéias e desejos e lutar para transformar o que um dia foi um simples pensamento em uma situação real. Nunca desistir de algo que se deseja muito e que se almeja fazer parte da vida. O ser humano sonha! Mas se ele apenas sonhasse nunca saberia do que é capaz, é preciso conquistar os sonhos."

(Autor Desconhecido)

À minha amada família pelo carinho, incentivo e suporte em todos os momentos. Especialmente aos meus pais, Pedro e Heloisa, por me ensinarem a caminhar com garra e dedicação e pelo inestimável apoio, e aos meus queridos irmãos Eduardo e Thiago.

À minha orientadora Profa. Dra. Adele Caterino de Araujo pelos ensinamentos constantes, por me mostrar como trabalhar com competência, dedicação e entusiasmo, pelo valioso exemplo de pesquisadora, mestre e ser humano, pela amizade e por acreditar na minha pessoa.

AGRADECIMENTOS

À Pesquisadora Científica Dra. Elizabeth de los Santos Fortuna da Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz pela participação ativa, pelos ensinamentos e pela amizade.

À colega de laboratório Joyce Matie Kinoshita da Silva por estar sempre disposta a colaborar e pela amizade.

Aos médicos Dr. Sergio Antonio Draibe do Hospital do Rim e Hipertensão – UNIFESP e Dr. Pedro Jabur da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pela confiança. Ao Dr. José Ferraz de Souza e Dra. Ivoty Alves dos Santos Sens da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pela parceria. A Dra. Maria Eugênia Fernandes Canziani da Fundação Oswaldo Ramos – UNIFESP pelo apoio, sugestões, competência e prontidão.

À Dra. Mirthes Ueda e Dra. Kioko Takey pelas sugestões no exame de qualificação e revisão do texto.

À Dra. Silvia R. S. Moreira e sua equipe, do laboratório do Hospital do Rim e Hipertensão – UNIFESP, por separar o material biológico para a pesquisa.

À todas as enfermeiras que participaram do processo de coleta das amostras de sangue, e, em especial, a enfermeira Silvia Manfredi.

Às minhas amigas, sempre incentivadoras e companheiras.

Aos colegas da Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo pela amizade.

À todos os pacientes que compreenderam a importância desse trabalho e que concordaram em participar desta pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	I
LISTA DE FIGURAS	IV
LISTA DE TABELAS	VII
RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
INTRODUÇÃO	1
Herpesvírus humano tipo 8	1
Classificação	2
Biologia dos herpesvírus	3
Estrutura gênica do HHV-8	4
Processo de infecção pelo herpesvírus	7
Vias de transmissão do HHV-8	8
Sarcoma de Kaposi e suas formas clínico-epidemiológicas	9
Sarcoma de Kaposi iatrogênico	11
Transmissão doador-receptor e/ou reativação do HHV-8	11
Prevalência do HHV-8 e desenvolvimento do SK iatrogênico	12
Terapia renal substitutiva (TRS) e o HHV-8	15
Tratamento para SK iatrogênico	16
Exames Sorológicos	19
OBJETIVO GERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	22
CASUÍSTICA	22
Delineamento da pesquisa	22
Características da população	22
Grupo de indivíduos com insuficiência renal crônica sem TRS (grupo controle)	22
Grupo de indivíduos submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal (grupo sob TRS)	22
Metodologia de estudo	23
Crítérios de exclusão	24
Grupos de indivíduos para estudo comparativo de prevalência e de títulos de anticorpos anti-HHV-8	24
Indivíduos com SK epidêmico	24
Indivíduos com SK clássico	24
Indivíduos com SK endêmico	24

Indivíduos controles sem SK	25
- HIV/Aids	
- Pacientes com deficiência mental e/ou física	
- Profissionais da área da saúde	
MATERIAL	26
Coleta das amostras	26
MÉTODOS	27
Pesquisa de anticorpos anti-HHV-8	27
Cultura celular	27
Preparo das lâminas	27
Reação de imunofluorescência indireta (IFI) “in house”	28
Crêterios de positividade	28
Análise estatística	29
RESULTADOS	30
Prevalência de anticorpos anti-HHV-8 na população com IRC segundo dados clínico-epidemiológicos	30
Tipo de anticorpo anti-HHV-8 produzido pela população com IRC	36
Títulos de anticorpos anti-HHV-8 produzidos pela população com IRC	37
Prevalência de anticorpos anti-HHV-8 na população com IRC e outras populações com e sem SK	43
Tipo de anticorpo anti-HHV-8 produzidos pela população com IRC e populações com e sem SK	46
Títulos de anticorpos anti-HHV-8 produzidos pela população com IRC e populações com e sem SK	47
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÕES	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXOS	85
Anexo A - Artigo publicado - Transplantation Proceedings	85
Anexo B - Aprovações e cartas dos Comitês de Ética em Pesquisa	88
Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido do Hospital do Rim e Hipertensão e da Casa da Diálise da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP	94
Anexo D - Termo de consentimento livre e esclarecido da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	95
Anexo E - Ficha do paciente (questionário)	96
Anexo F - Classificação sócio-econômica segundo ABIPEME	97
Anexo G - Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado	98

Anexo H - *Curriculum Lattes*

99

Anexo I - Ficha do aluno (histórico escolar de pós-graduação)

106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	amarelo
Aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
ATG	globulina anti-timócito
B	branco
BCBL-1	linhagem celular obtida de linfoma de células B com efusão em cavidades
CMV	citomegalovírus
CN	controle negativo
CP	controle positivo
Cys	ciclosporina
DM	diabetes
DP	diálise peritoneal
DNA	ácido desoxirribonucleico
DST(s)	doença(s) sexualmente(s) transmissível(s)
EBV	vírus Epstein-Barr
g	força centrífuga relativa
GNC	glomerulonefrite crônica
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HAV	vírus da hepatite A
HBV	vírus da hepatite B
HCV	vírus da hepatite C
HD	hemodiálise
HHV-3	herpesvírus humano tipo 3
HHV-4	herpesvírus humano tipo 4
HHV-5	herpesvírus humano tipo 5
HHV-6	herpesvírus humano tipo 6
HHV-7	herpesvírus humano tipo 7
HHV-8	herpesvírus humano tipo 8
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
HSV-1	herpesvírus simples tipo 1

HSV-2	herpesvírus simples tipo 2
HVS	herpesvírus saimiri
IF	ensaio de imunofluorescência
IFI	ensaio de imunofluorescência indireta
IFI-LANA	ensaio de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8
IFI-Lítico	ensaio de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8
IgG	imunoglobulina G
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IRC	insuficiência renal crônica
Kb	quilo pares de bases nitrogenadas
KSHV	herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi
LANA	antígenos de fase latente do HHV-8
Lítico	antígenos de fase lítica do HHV-8
Log	logaritmo
MDC	doença multicêntrica de Castleman
MHC	principal complexo de histocompatibilidade
min	minuto
mL	mililitro
mM	milimolar
MMF	micofenolate mofetil
n	número de indivíduos
ng	nanograma
ORFs	regiões abertas de leitura
p	nível de significância estatística
PBS	solução salina tamponada de fosfato
P/N	pardo/negro
PCR	reação em cadeia da polimerase
PEL	linfoma de efusão em cavidades
pH	concentração hidrogênio-iônica
RT-PCR	reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa
SK	sarcoma de Kaposi

SP	São Paulo
T°	temperatura
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TRS	terapia renal substitutiva
U	unidades internacionais
UDEV	usuário de droga endovenosa
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
vBcl-2	proteína viral semelhante a do linfoma de célula B - 2
vFLIP	proteína viral inibitória da FLICE
v-GPCR	receptor acoplado a proteína G viral
vIL-6	interleucina 6 viral
vIRF-1,3	fator viral regulador do interferon
vMIP-1,2,3	proteínas virais inflamatórias semelhantes às de macrófagos tipos 1, 2 e 3
vP 16	proteína de capsídeo viral de 16 kilo Dalton
VZV	vírus varicela-zoster
°C	graus Celsius
µg	micrograma

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura I. Representação esquemática de herpesvírus	2
Figura II. Árvore filogenética dos herpesvírus. O HHV-8 aparece com a designação KSHV (herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi)	3
Figura III. Representação esquemática do genoma do HHV-8: forma linear (A), forma episomal (B)	5
Figura IV. Análise histológica do SK no estágio nodular	10
Figura V. SK cutâneo	10
Figura VI. SK de mucosa	10
Figura A. Distribuição do número de pacientes com IRC por grupos de acordo com a terapia renal substitutiva (TRS), avaliados quanto à prevalência de infecção por HHV-8	23
Figura B. Fluxograma da coleta, encaminhamento e armazenamento das amostras de soro dos pacientes com IRC	26
Figura C. IFI-LANA	29
Figura D. IFI-Lítico	29
Figura E. IFI-Negativo	29
Figura 1. Distribuição dos pacientes com IRC segundo cor/raça	30
Figura 2. Frequência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes com IRC, segundo o grupo de pacientes	30
Figura 3. Distribuição de pacientes com IRC segundo o gênero e o resultado da sorologia para a infecção pelo HHV-8	31
Figura 4. Porcentagem de soropositivos para o HHV-8 em pacientes com IRC, sem TRS e sob TRS, em cada faixa etária (anos)	33
Figura 5. Soroprevalência de infecção pelo HHV-8 nos pacientes com IRC, de acordo com o nível sócio-econômico (Grupo 1: A e B; Grupo 2: C; Grupo 3: D e E)	33
Figura 6. Soroprevalência da infecção pelo HHV-8 nos pacientes com IRC do estudo que haviam realizado algum transplante de órgão sólido	35
Figura 7. Prevalência de soros positivos para hepatites virais na população com IRC	36

Figura 8. Ponto médio e dispersão de título de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica de replicação viral (anticorpos LANA e Lítico) de acordo com o grupo de pacientes HHV-8 soropositivos com IRC	38
Figura 9. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC	38
Figura 10. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC, sob TRS (A) e sem TRS (B) e comparação de títulos de anticorpos para o HHV-8 em pacientes com IRC, sob TRS e sem TRS, de fase latente (C) e de fase lítica (D)	39
Figura 11. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC, em cada faixa etária: 18-40 anos (A); 41-60 anos (B); mais de 60 anos (C)	40
Figura 12. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC, com transplante prévio (A) e sem transplante prévio (B) e comparação de títulos de anticorpos para o HHV-8 de fase latente (C) e de fase lítica (D) em pacientes com transplante prévio (Sim) e sem transplante prévio (Não)	41
Figura 13. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente (A), e de fase lítica (B) do HHV-8 em pacientes com IRC, de acordo com o nível sócio-econômico	42
Figura 14. Percentuais de indivíduos que compuseram a casuística do estudo (A) e os que resultaram sorologia positiva para o HHV-8 (B), de acordo com o gênero	44
Figura 15. Porcentagem de indivíduos cujas amostras resultaram em sorologia positiva para o HHV-8 em cada grupo de acordo com a faixa etária (anos)	46
Figura 16. Ponto médio e dispersão de título de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica de replicação viral (anticorpos LANA e Lítico) de acordo com os grupos de indivíduos HHV-8 soropositivos	48
Figura 17. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em todos os grupos	49
Figura 18. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com IRC e os demais grupos	50
Figura 19. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK epidêmico e demais grupos	51

Figura 20. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK clássico e demais grupos	52
Figura 21. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK endêmico e demais grupos	52
Figura 22. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 entre o grupo de pacientes com IRC e os demais grupos	53
Figura 23. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK clássico e outros grupos	54
Figura 24. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK endêmico e outros grupos	54

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela I. Principais genes do HHV-8 e, respectivas proteínas, associados com o desenvolvimento do SK	7
Tabela 1. Distribuição de resultados de sorologia para HHV-8 de acordo com características sócio-demográficas da população com IRC	32
Tabela 2. Distribuição de resultados da sorologia para HHV-8 de acordo com dados relacionados a IRC, TRS e terapia imunossupressora da população com IRC	34
Tabela 3. Distribuição de resultados da sorologia para HHV-8 de acordo com fatores de risco para aquisição viral, na população com IRC	35
Tabela 4. Distribuição de resultados de sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 LANA, Lítico e LANA e Lítico, de acordo com o grupo de pacientes com IRC	37
Tabela 5. Distribuição da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 de acordo com os grupos analisados	43
Tabela 6. Distribuição de resultados de sorologia para HHV-8 em cada grupo de acordo com o gênero	45
Tabela 7. Distribuição de resultados de sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 LANA e Lítico de acordo com os grupo	47
Tabela 8. Distribuição de resultados de sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 LANA, Lítico, e LANA e Lítico, de acordo com o grupo	47

RESUMO

A infecção pelo herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) tem sido associada ao sarcoma de Kaposi (SK) iatrogênico, que acomete pacientes imunossuprimidos e/ou transplantados renais. Em populações consideradas saudáveis, a soroprevalência para o HHV-8 varia de 1% a 8%. O presente trabalho buscou: determinar a prevalência e os títulos de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), submetidos ou não à terapia renal substitutiva (TRS) do Hospital do Rim e Hipertensão e Casa da Diálise da UNIFESP e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e, comparar os resultados obtidos com outras populações da mesma região geográfica, porém de outras categorias de risco para adquirir doenças infecciosas. Soros de 805 pacientes: 295 em hemodiálise, 54 em diálise peritoneal e 456 em acompanhamento ambulatorial, sem TRS, foram testados quanto à presença de anticorpos anti-HHV-8, de fase latente e lítica da replicação viral, por meio de técnicas de imunofluorescência indireta (IFI) LANA e Lítico, padronizadas na Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz. Os resultados obtidos foram analisados em relação a dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais usando o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas e os testes de Mann Whitney ou Kruskal Wallis para as variáveis contínuas. Foi encontrada soropositividade ao HHV-8 em 18,0% dos pacientes com IRC, dos quais 18,3% nos pacientes em TRS e 17,7% nos pacientes sem TRS, não havendo diferença significativa entre os grupos. As variáveis que estiveram relacionadas à sorologia positiva ao HHV-8 foram: transplante prévio ($p < 0,001$) e doenças sexualmente transmissíveis ($p = 0,003$), com destaque para a sífilis ($p = 0,021$). As demais variáveis não mostraram associação estatística embora tenha havido maior número de amostras HHV-8 soropositivas com o avançar da idade. Em relação ao tipo e ao título de anticorpos detectados, houve mais amostras com sorologia positiva para anticorpos Lítico e maiores títulos de anticorpos LANA. A comparação dos resultados dos pacientes com IRC e outras populações de São Paulo revelou taxa semelhante de prevalência de anticorpos anti-HHV-8 na população com HIV/Aids (20,4%), considerada de alto risco para esta infecção viral. Por outro lado, a prevalência detectada na população com IRC (18,0%) foi inferior às obtidas em pacientes com SK epidêmico (89,3%), SK clássico (100,0%) e SK endêmico (87,5%), e superior a outras populações sem SK: pacientes com deficiência mental

e/ou física (1,6%) e profissionais da área da saúde (1,1%). Em todos os grupos analisados houve maior número de amostras com sorologia positiva para HHV-8 de fase lítica, e maiores títulos de anticorpos LANA, exceção feita aos profissionais da área da saúde. Maiores títulos de anticorpos LANA foram detectados nos pacientes com SK. Não foram encontradas outras associações significantes. Os resultados obtidos permitem concluir que os pacientes com IRC têm alta prevalência de anticorpos anti-HHV-8, comparável aos indivíduos com HIV/Aids dessa região geográfica. Ainda, sugerem que se devam acompanhar os pacientes HHV-8 soropositivos com vistas a monitorar os títulos de anticorpos LANA e verificar se estes têm valor prognóstico. Caso isto venha a ser confirmado, sugere-se a introdução da sorologia para o HHV-8 na bateria de exames do pré-transplante renal.

Palavras-chave: Herpesvírus humano tipo 8. Insuficiência renal crônica. Soroprevalência. Título de anticorpos. Sarcoma de Kaposi. Imunofluorescência Indireta.

ABSTRACT

Prevalence of human herpesvirus-8 (HHV-8) antibodies in serum samples from patients with chronic kidney disease

Human herpesvirus 8 (HHV-8) infection is frequently associated with Kaposi's sarcoma (KS) in immunodeficient and renal transplanted patients. The HHV-8 seroprevalence in healthy populations varies from 1% to 8%. The present study aimed to determine the HHV-8 seroprevalence and antibodies titers in chronic kidney disease (CKD) patients with or without substitutive kidney therapy (SKT) attended at Hospital do Rim e Hipertensão and Casa da Diálise of UNIFESP, and at Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Secondly, to compare the serological results with those obtained from populations of the same geographic region, presenting other risk factors for acquiring infectious diseases. Serum samples were collected from 805 CKD patients: 295 under hemodialysis, 54 under peritoneal dialysis, and 456 in ambulatorial assistance without SKT. Latent and Lytic HHV-8 antibodies were searched using indirect immunofluorescence assays that were standardized at Immunology Department of Instituto Adolfo Lutz. Chi-Square test and/or Fisher's exact test were performed for comparing categorical variables including epidemiological, clinical and laboratorial data, and HHV-8 serum status. Continuous variables associated with HHV-8 antibodies titers were compared using Mann Whitney or Kruskal Wallis tests. An overall HHV-8-seropositivity of 18.0% was detected in CKD patients: 18.3% in patients under SKT and 17.7% in patients without SKT. Since no difference was detected in HHV-8-seropositivity among patients, they were considered as a unique group for subsequent analysis. A strong association between HHV-8-seropositivity and previous transplant was detected ($p<0.001$), along with an association with others sexually transmitted diseases ($p=0.003$), with emphasis for syphilis ($p=0.021$). In addition, no other data was associated with HHV-8-seropositivity, although higher proportions of HHV-8-seropositivity were detected in samples from elderly persons. In addition, more HHV-8 Lytic antibodies positive samples, and higher titers of LANA antibodies were detected. HHV-8 seroprevalence obtained from CKD patients was similar to the HHV-8 prevalence detected among HIV/Aids patients (20.4%), who were considered a high-risk group for this viral infection. On the other hand, the HHV-8 seroprevalence of CKD patients (18.0%)

was lower than the prevalence of patients with epidemic KS (89.3%), classic KS (100.0%) and endemic KS (87.5%), and higher than the patients with mental and/or physical deficiency (1.6%) and health professionals (1.1%). All analyzed groups had more HHV-8-seropositive samples for Lytic antibodies and higher titers of LANA antibodies, with exception for the health professionals. The highest LANA antibodies titers were found among KS patients groups. No other association was found. In conclusion, the obtained results points out CKD patients as a high prevalent population for HHV-8 infection, similar to HIV/Aids patients from the same geographic area. As far, it suggests that HHV-8 seropositive CKD patients should be followed up in order to verify whether LANA antibodies titers have prognostic value. In confirming this hypothesis, it may propose to include the use of HHV-8 serology in the screening testing in kidney pre-transplant.

Keywords: Human herpesvirus 8. Chronic kidney disease. Seroprevalence. Antibodies titer. Kaposi's sarcoma. Indirect immunofluorescence.

Introdução

INTRODUÇÃO

Herpesvírus humano tipo 8

Em 1872, o dermatologista húngaro Moritz Kaposi descreveu múltiplos nódulos cutâneos hiper-pigmentados nos membros inferiores de cinco homens adultos, que foi por ele denominado “idiopathic multiple pigmented sarcomas of the skin” (sarcoma pigmentado múltiplo de pele de origem desconhecida) (KAPOSI, 1872). No ano de 1891, como forma de homenagem ao seu descobridor, essa doença foi denominada sarcoma de Kaposi (SK), e o trabalho original foi novamente publicado, em 1982, e traduzido para a língua inglesa (HAVERKOS & CURRAN, 1982).

Desde então, diversos estudos foram realizados para tentar identificar o agente etiológico do SK. Em 1980, cogitou-se que o citomegalovírus (CMV) poderia ser o agente etiológico do SK (GIRALDO *et al.*, 1980), mas em 1987 essa hipótese não se confirmou (AMBINDER *et al.*, 1987). Alguns estudos tentaram associar o SK com o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I/II), mas também sem sucesso (LEBBE *et al.*, 1997).

Finalmente, em 1994, segmentos do genoma de um novo herpesvírus, denominado herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), foram identificados em amostras de lesões de pele de casos de SK associado ao HIV/Aids (vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida) (CHANG *et al.*, 1994). Posteriormente, as mesmas sequências de DNA (ácido desoxirribonucléico)/HHV-8 foram detectadas em todas as formas clínico-epidemiológicas do SK e em outras doenças linfoproliferativas, como o PEL (linfoma de efusão em cavidades) e a doença multicêntrica de Castleman (MCD) associada ao HIV (PIERROTTI, 2000; MOREIRA, 2003). O HHV-8 permanece em estado de latência indefinidamente, e pode reativar quando o hospedeiro encontra-se imunossuprimido. Quando o homem se infecta pelo HHV-8, ele carrega esse vírus durante toda a sua vida (ROIZMAN, 1996).

Figura I. Representação esquemática de herpesvírus

Fonte: <http://www.biografix.de> **Data de acesso:** 15/10/07

Classificação

Existem mais de cem herpesvírus que infectam vertebrados, todos pertencentes à família *Herpesviridae*, que é dividida em três sub-famílias (LEVY, 1997, RUSSO *et al.*, 1996, NEIPEL *et al.*, 1997, ROIZMAN, 1996):

- *Alphaherpesvirinae* (α -*herpesviridae*): inclui os herpesvírus simples tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2) e o herpesvírus humano tipo 3 ou varicela-zoster (HHV-3 ou VZV)
- *Betaherpesvirinae* (β -*herpesviridae*): inclui os herpesvírus tipo 5 ou citomegalovírus (HHV-5 ou CMV), herpesvírus humano tipo 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7)
- *Gammaherpesvirinae* (γ -*herpesviridae*): inclui os herpesvírus tipo 4 ou Epstein-Barr (HHV-4 ou EBV) e o herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8)

Portanto, o HHV-8 pertence à família *Herpesviridae* e sub-família *Gammaherpesvirinae*. A sub-família *Gammaherpesvirinae* é dividida em dois gêneros: *Lymphocryptovirus* e *Rhadinovirus*. O HHV-8 pertence ao gênero *Rhadinovirus*, sendo o único desse gênero a infectar os seres humanos (LEVY, 1997, RUSSO *et al.*, 1996, NEIPEL *et al.*, 1997, ROIZMAN, 1996). A **Figura II** representa a árvore filogenética dos herpesvírus.

Figura II. Árvore filogenética dos herpesvírus. O HHV-8 aparece com a designação KSHV (herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi)

Fonte: MOORE *et al.*, 1996

Biologia dos herpesvírus

Os herpesvírus compartilham propriedades biológicas. As mais importantes delas são:

- Possuir grande quantidade de enzimas, envolvidas no metabolismo do ácido nucléico, na síntese do DNA e, possivelmente, no processamento de proteínas. Porém, a função exata da maioria das enzimas varia de acordo com cada herpesvírus
- Realizar síntese do DNA viral e a “montagem” do capsídeo no núcleo da célula hospedeira
- Receber o envelope quando passa pela membrana nuclear
- Causar infecção viral, que quando ativa é seguida de destruição da célula infectada
- Permanecer em latência em seus hospedeiros (ROIZMAN, 1996)

O HHV-8 destaca-se por ser capaz de causar transformações celulares e lesões tumorais (BUBMAN & CESARMAN, 2003).

Estrutura gênica do HHV-8

O HHV-8 apresenta duas formas de DNA viral: uma linear (**Figura IIIA**), que corresponde à fase lítica de replicação viral (na qual há a expressão de todas as proteínas virais) e uma epissomal associada à fase de latência viral (na qual há a expressão de poucas proteínas virais) (**Figura IIIB**) (DECKER *et al.*, 1996).

A

B

Figura III. Representação esquemática do genoma do HHV-8: forma linear (**A**),
forma epissomal (**B**)

Fonte: FOREMAN, 2001; SHARP & BOSHOF, 2000

A estrutura gênica do HHV-8 é muito semelhante à de outro *Rhadinovirus*, o *herpesvírus saimiri* (HVS) (RUSSO *et al.*, 1996, NEIPEL *et al.*, 1997).

O genoma completo do HHV-8 tem uma seqüência de nucleotídeos de 165 a 170 Kb. Possui seqüências nucleotídicas repetitivas nas regiões terminais e na região central há cerca de cem regiões abertas de leitura (*ORFs*). Muitas *ORFs* são semelhantes às de outros herpesvírus, outras exclusivas dos *Gammaherpesvirinae*, algumas apenas dos *Rhadinovirus* e algumas únicas do HHV-8. As *ORFs* únicas do HHV-8 são designadas pelo prefixo K (K1 até K15) (RUSSO *et al.*, 1996; BOSCH *et al.*, 1998).

O HHV-8 possui diversos genes que codificam proteínas homólogas as dos seres humanos, inclusive oncogenes; dentre esses destacam-se os genes homólogos às proteínas pró-inflamatórias, citocinas humanas, fatores capazes de estimular a proliferação celular e a angiogênese (RODRIGUES, 2000), de inibir a resposta imunológica das células T citotóxicas (MOORE *et al.*, 1996) e suprimir o MHC (principal complexo de histocompatibilidade) de classe I (EDELMAN, 2005).

A **Tabela I** descreve alguns dos principais genes do HHV-8 (CATHOMAS, 2003, LEÃO *et al.*, 2002).

Tabela I. Principais genes do HHV-8 e, respectivas proteínas, associados com o desenvolvimento do SK

Gene	Proteína	Padrão de expressão	Propriedades funcionais
ORF K1	Proteína K1	Lítico	Sinalização e crescimento celular
ORF K2	vIL-6	Lítico	Crescimento celular e inibição da apoptose
ORF K4/4.1	vMIP-2,3	Lítico	Quimiocina e angiogênese
ORF K6	vMIP-1	Lítico	Quimiocina e angiogênese
ORF K9	vIRF-1	Latente (SK)	Inibição de interferon
ORF K12	Kaposina A	Latente	Desconhecida
ORF K13	vFLIP	Latente	Inibição da apoptose
ORF 10.5	LANA-2 / vIRF-3	Latente (PEL, MCD)	Interação com a p53
ORF 16	vBcl-2	Lítico	Inibição da apoptose
ORF 71	vFLIP	Latente	Inibição da apoptose
ORF 72	v-ciclina	Latente	Controle do ciclo celular
ORF 73	LANA	Latente	Controle do ciclo celular e persistência epissomal
ORF 74	v-GPCR	Latente	Controla a progressão tumoral por mecanismos parócrinos

Legenda: vIL-6 = interleucina 6 viral; vMIP-1,2,3 = proteínas virais inflamatórias semelhantes às de macrófagos tipos 1, 2 e 3; vIRF-1,3 = fator viral regulador do interferon; vFLIP = proteína viral inibitória da FLICE; vBcl-2 = proteína viral semelhante a do linfoma de célula B – 2; v-GPCR = receptor acoplado a proteína G viral

Processo de infecção pelo herpesvírus

As principais células a serem infectadas pelo HHV-8 são as células do endotélio vascular e os linfócitos B (MESRI *et al.*, 1996).

Para que um herpesvírus infecte o hospedeiro (no caso do HHV-8, o homem), a primeira etapa acontece quando as glicoproteínas do seu envelope interagem com

a matriz extracelular das células do hospedeiro. Em seguida, ocorre a fusão entre essas glicoproteínas e os receptores da membrana celular do hospedeiro, então, acontece a liberação do conteúdo viral para o citoplasma da célula. Isso ocorre da seguinte maneira, o nucleocapsídeo é deslocado para a superfície nuclear por meio de microtúbulos e, então, o DNA viral é liberado no interior do núcleo, passando, nessa etapa, da forma linear (fase lítica) para a forma epissomal (fase latente).

A proteína do tegumento vP16 dos herpesvírus interage com o material genético da célula hospedeira, o que faz com que ocorra a transcrição das proteínas virais conhecidas como antígenos LANA.

Para se caracterizar novamente a fase lítica é necessário que ocorra um estímulo para que as proteínas estruturais sejam de novo produzidas no citoplasma celular (ROIZMAN, 1996). Um exemplo é a proteína Tat do HIV que em pacientes HIV positivos e HHV-8 positivos interage com o HHV-8 estimulando sua replicação (HARRINGTON *et al.*, 1997).

Vias de transmissão do HHV-8

A principal via de transmissão do HHV-8 tem sido considerada a sexual (MARTIN *et al.*, 1998), e tem se mostrado associada ao histórico de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), ao número de parceiros sexuais, à prática de sexo anal e ao relato de contato oral-genital (SCHULZ & MOORE., 1999, BLACKBOURN *et al.*, 1999). A transmissão também pode ocorrer, possivelmente, pelo sêmen (MONINI *et al.*, 1996). O HHV-8 foi encontrado nas secreções cervico-vaginais de mulheres co-infectadas pelo HIV e, também, em mulheres HIV negativas de áreas endêmicas (CALABRÒ *et al.*, 1999).

A via sanguínea tem sido evidenciada principalmente nos estudos mais recentes (DOLLARD *et al.*, 2005, HLADIK, *et al.*, 2006). Há necessidade de mais estudos quanto à transmissão do HHV-8 pela transfusão sanguínea, principalmente quando indivíduos imunossuprimidos são os receptores do sangue doado (STEIN *et al.*, 2004).

Pode ocorrer transmissão vertical, de mãe para filho, bem como de filho para mãe (MBULAITEYE *et al.*, 2006), e de criança para criança (MAYAMA *et al.*, 1998), principalmente em populações de baixa renda e de famílias numerosas, em função de precárias condições de higiene e saúde. Foi demonstrado que o HHV-8 também

está presente na urina, podendo ser esta mais uma via de transmissão (BEYARI ET AL., 2004, SANTOS-FORTUNA & CATERINO-DE-ARAUJO, 2005).

Outrossim, a saliva tem sido confirmada como importante via de transmissão do HHV-8 (PAUK *et al.*, 2000), principalmente em regiões endêmicas e em grupos de risco para a infecção pelo HHV-8 mesmo em regiões de baixa prevalência (MILLER *et al.*, 2006, WIDMER *et al.*, 2006, CASPER *et al.*, 2006). A saliva também tem se destacado como via de transmissão entre homens que fazem sexo com homens (HSH). Homossexuais masculinos HIV positivos tem um risco 20 vezes maior de desenvolver o SK do que os homens heterossexuais HIV positivos (MARTIN *et al.*, 1998, GRULICH *et al.*, 1999, MELBYE, *et al.*, 1998, ENGELS, *et al.*, 2007).

Entre os HSH a infecção pelo HHV-8 está associada com histórico crescente de sexo oral e anal, pelo contato direto com a saliva (O'BRIEN *et al.*, 1999, DUKERS, *et al.*, 2000). É provável que esse modo de transmissão também ocorra entre indivíduos heterossexuais (ENGELS *et al.*, 2007).

O HHV-8 presente na saliva possibilita uma via não sexual de transmissão, podendo ocorrer a transmissão horizontal do vírus entre membros da família de paciente com SK clássico e de regiões endêmicas (GUTTMAN-YASSKY *et al.*, 2005) e, também, entre indivíduos mais susceptíveis de áreas com baixa endemicidade (CASPER *et al.*, 2006).

O HHV-8 pode ser transmitido pelo transplante de órgão (doador-receptor), com destaque para o transplante renal (REGAMEY *et al.*, 1998).

EDELMAN, 2005, e PICA & VOLPI, 2007 comentam que quanto mais estudos sobre patogênese do HHV-8, biologia da resposta do sistema imunológico, fatores genéticos relacionados e métodos diagnósticos forem realizados, maiores conhecimentos poderão ser obtidos a respeito das vias de transmissão desse vírus.

Sarcoma de Kaposi e suas formas clínico-epidemiológicas

Estudos histológicos (**Figura IV**) sugerem que o SK seja uma hiperplasia multicêntrica, que consegue se desenvolver simultaneamente em várias regiões do corpo, sem a ocorrência de metástases (ZAGO, 1999). Geralmente, o SK se desenvolve como máculas e placas violáceas nos membros inferiores, podendo sempre aumentar de tamanho e número e, também, atingir mucosas e nos casos

mais graves as vísceras (CATERINO-DE-ARAUJO, 1999). Em cerca de 95,0% das amostras de tecidos com SK é possível se detectar um ou mais fragmentos do DNA do HHV-8 (DUPIN *et al.*, 1995).

Figura IV. Análise histológica do SK no estágio nodular

Fonte: WANG *et al.*, 1995

O SK pode se apresentar em quatro formas clínico-epidemiológicas:

- SK epidêmico, é a forma mais grave, associada a pacientes com Aids
- SK clássico, mais brando e de evolução lenta, que ocorre em pessoas idosas da região do Mediterrâneo, do Leste Europeu e de descendência judaica
- SK endêmico, forma grave, que acomete indivíduos de origem africana de qualquer idade
- SK iatrogênico, de padrão intermediário, está associado ao uso de terapia imunossupressora e ao pós-transplante, principalmente renal (MOORE, 1996). O SK iatrogênico é uma complicação da terapia imunossupressora nos receptores de transplante renal (PATEL *et al.*, 2002)

Figura V. SK cutâneo

Fonte: Instituto de Saúde

Figura VI. SK de mucosa

Fonte: www.emedicine.com/derm/topic203.htm

Data de acesso: 24/09/07

Sarcoma de Kaposi iatrogênico

Todos os herpesvírus têm a característica de permanecer em latência no organismo e reativar sob condições de imunossupressão, o que faz deles importantes agentes patogênicos no pós-transplante. Infecções por herpesvírus são a principal causa de morte em receptores de transplante, depois das doenças coronarianas, por isso são considerados um grande obstáculo para o sucesso do transplante (YOSHIKAWA, 2003).

- Transmissão doador-receptor e/ou reativação do HHV-8

Em 1998, foi realizado um dos primeiros estudos que demonstrou a transmissão do HHV-8 por meio de transplante renal de doadores soropositivos para receptores soronegativos, ocorrendo soroconversão após o transplante (REGAMEY *et al.*, 1998). MENDEZ & PAYA relataram que pacientes submetidos ao transplante renal tinham cerca de 400-500 vezes mais chance de desenvolver o SK do que a população geral (MENDEZ & PAYA, 2000). Em média esses pacientes transplantados levavam 30 meses após o transplante, para desenvolver o SK (MONTAGNINO *et al.*, 1994; LESNONI LA PAROLA *et al.*, 1997), e desses, cerca de 40% mostraram o acometimento de vísceras (MENDEZ & PAYA, 2000). Estudos recentes evidenciaram que a infecção pelo HHV-8 é mais comum em casos de transplante renal do que em outros transplantes de órgãos sólidos (ANDREONI *et al.*, 2001; EMOND *et al.*, 2002).

BARROZI *et al.*, 2003 analisaram o perfil genético das células do SK em alguns pacientes que desenvolveram SK no órgão transplantado e também na pele. Verificaram que o perfil genético das células encontradas na lesão SK do órgão transplantado era diferente do visto nas células da lesão cutânea do receptor, mostrando que o paciente já tinha HHV-8, mas também confirmando a hipótese de transmissão de novo HHV-8 do doador para o receptor. Então, concluíram que grande número de transplantados renais com SK poderiam adquirir o HHV-8 do doador (BARROZI *et al.*, 2003).

O SK iatrogênico pode decorrer pela presença de vírus pré-existente, que é reativado em função do tratamento imunossupressor introduzido para evitar a rejeição do órgão transplantado (PARRAVICINI *et al.*, 1997; ANDREONI *et al.*,

2001). Segundo AVERY, 2004 a maioria das doenças associadas ao HHV-8 no pós-transplante, acontece pela reativação do vírus já existente no próprio indivíduo.

- Prevalência do HHV-8 e desenvolvimento do SK iatrogênico

FARGE *et al.*, 1999 relataram que em pacientes que apresentavam anticorpos anti-HHV-8 antes ou depois do transplante renal, 68% desenvolveram o SK; comparado com 3% dos soronegativos. No mesmo estudo, foi observado que o uso de soro policlonal anti-linfocitário aumentou em 11 vezes o risco de desenvolvimento do SK e que, nos casos soropositivos antes do transplante, houve aumento desse risco em 28 vezes (FARGE *et al.*, 1999). Em estudo francês com 28 receptores de transplante renal que desenvolveram o SK, 21% foram a óbito, todos com envolvimento visceral (FARGE, *et al.*, 1993).

No Kuwait, de 1171 receptores de transplante renal (entre 3 e 76 anos), 51 (4,4%) desenvolveram algum tipo de câncer, no período de 4 a 288 meses após o transplante. Os mais freqüentes foram linfoma (23,5%) e SK (17,7%). Dos nove (9/117) receptores que desenvolveram SK, quatro desenvolveram SK cutâneo e cinco SK visceral junto com o SK cutâneo. Desses nove, quatro (44,0%) estão vivos com o órgão transplantado em funcionamento, um (11,0%) excluiu-se do programa do hospital, dois (22%) perderam o transplante, e dois (22,0%) morreram com o rim em funcionamento (SAMHAN *et al.*, 2005).

No Egito, a prevalência do HHV-8 na população em geral varia de 0,0001% a 0,00007% (SAID, *et al.*, 1990). Em estudo realizado com 1349 receptores de transplante renal, observou-se que 50 desenvolveram algum tipo de câncer e desses, 24 (48%) tiveram o diagnóstico de SK. Por conseguinte, apesar da prevalência do HHV-8 ser baixa no Egito, 1,7% (24/1349) desenvolveram SK após o transplante. Desses, 20 eram homens e quatro mulheres, de idade média de 30 anos. O intervalo médio para o desenvolvimento do SK, após o transplante, foi de 40 meses. Os autores observaram que o HLA-A1 pode ser um fator de pré-disposição para o desenvolvimento do SK (EL AGROUDY, 2003).

Nos Estados Unidos, foi realizado um estudo de 10 anos com todos os receptores de transplante de órgãos sólidos. Dos 234127 receptores, 65 (0,03%) desenvolveram SK, fato que foi associado com o aumento da idade e com o gênero

masculino. Desses 65 receptores que desenvolveram SK, 20% tiveram envolvimento visceral e 80% apenas cutâneo (MBULAITEYE & ENGELS, 2006).

Em estudo realizado com 788 receptores de transplante renal, cinco (0,8%) resultaram soropositivos para o HHV-8, e desses, quatro desenvolveram SK. As causas principais para esses pacientes realizarem o transplante renal foram: glomerulonefrite, doenças sistêmicas, hipertensão e outros problemas vasculares (GARCIA-ASTUDILLO & LEYVA-COBIÁN, 2006).

Um paciente masculino de 17 anos desenvolveu SK nove meses após receber transplante renal, em Israel. O doador foi seu pai, que era soropositivo para o HHV-8. O receptor também desenvolveu um distúrbio linfoproliferativo, que os autores acreditam estar associado ao HHV-8, pois foram encontradas, por PCR, seqüências do HHV-8 nos linfonodos (KAPELUSHNIK *et al.*, 2001).

Um estudo longitudinal conduzido por ANDREONI *et al.*, 2001 mostrou que em pacientes HHV-8-soronegativos no momento do transplante renal ou de fígado, 11,9% tornaram-se soropositivos em um ano após o transplante e desenvolveram o SK. Nos pacientes HHV-8-soropositivos no momento do transplante, houve maior reativação viral nos casos de transplante renal em relação ao transplante de fígado (ANDREONI *et al.*, 2001).

Na Suíça, um estudo demonstrou que houve soroconversão para o HHV-8 em 12,1% dos pacientes receptores de transplante renal: 6,4 % já eram soropositivos e, após o transplante, 17,7% dos receptores mostraram resultado positivo (REGAMEY, 1998). Na Turquia, um estudo conduzido com 772 receptores de transplante renal mostrou que 25 (3,2%) desenvolveram o SK. Todos os pacientes tiveram envolvimento cutâneo e em sete houve envolvimento visceral e/ou de linfonodos; três sofreram cirurgia para a retirada do SK; dois pacientes foram a óbito por causa de SK generalizado e sete pacientes retornaram para hemodiálise 36 meses após o diagnóstico do SK (BERBER *et al.*, 2005). Na Itália, foi detectada soroprevalência de 14,8% para o HHV-8 em 175 pacientes à espera por transplante renal, porém a prevalência encontrada na população geral é em torno de 14,9%. Após realizarem o transplante, esses pacientes foram acompanhados por 3 meses a 10 anos, sete (4,0%) deles desenvolveram SK, sendo que seis já eram soropositivos antes do transplante. Portanto, 23,0% dos pacientes que eram positivos antes do transplante desenvolveram o SK e em 0,7% houve soroconversão após o transplante. Os

autores concluíram que a sorologia positiva para o HHV-8 no pré-transplante renal é um fator de alto risco para o desenvolvimento do SK (CATTANI *et al.*, 2001).

Em estudo realizado no Irã em 100 receptores de transplantes, de idade variando entre 17 e 74 anos, foi realizada a sorologia para o HHV-8; e 25,0% desses pacientes eram soropositivos. A soropositividade para o HHV-8 foi estatisticamente associada com idade avançada (maiores de 55 anos). Não houve associação com o sexo dos indivíduos, tampouco com o regime imunossupressor usado. Os pacientes soropositivos foram seguidos por 16 meses e durante esse período um (4,0%) paciente desenvolveu o SK (AHMADPOOR *et al.*, 2007).

Em Portugal, foi relatado um caso de SK iatrogênico em homem, 37 anos, que recebeu transplante de rim de doador cadáver. O paciente estava sob uso de ciclosporina, azatioprina e prednisolona, e quatro semanas após o transplante, desenvolveu lesões de pele que aumentaram progressivamente e, no material de biópsia foi diagnosticado SK disseminado. A terapia imunossupressora foi reduzida e o paciente iniciou a quimioterapia. Houve regressão do SK e preservação da função renal. Os autores descreveram a redução da terapia imunossupressora como o primeiro e mais importante passo a ser tomado numa situação como essa, seguido de outros tratamentos quando necessário (quimioterapia, radioterapia, incisão cirúrgica e etc) (FERREIRA *et al.*, 2005). Outro estudo realizado na Itália foi de um homem de 42 anos, negro, de origem africana que fez hemodiálise durante 10 anos e que desenvolveu SK cutâneo e visceral alguns meses após o transplante renal; o paciente foi a óbito (BLASIO *et al.*, 2005).

Em São Paulo, um estudo conduzido no Hospital do Rim e Hipertensão com 200 receptores e 200 doadores de rins, foi encontrada soroprevalência de infecção por HHV-8 de 12% na população total, sendo de 9,5% nos doadores e 14,5% nos receptores de transplante renal (GOMES, 2003).

No estudo sobre a soroprevalência de anticorpos anti-HHV-8 em receptores de transplante renal de Johannesburg, na África do Sul, foram analisadas amostras de 430 receptores, HIV negativos e a prevalência encontrada foi de 7,3% (STEIN *et al.*, 2004).

- Terapia renal substitutiva (TRS) e o HHV-8

A pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 realizada em população da Arábia Saudita, mostrou positividade em 7,0% dos pacientes com problemas renais crônicos em hemodiálise e em 3,9% da população geral, sem doença renal (ALMUNEEF *et al.*, 2001).

Estudo realizado na região de Piemonte, na Itália, encontrou soroprevalência para o HHV-8 de 4,9%, ou seja em 20 de 408 indivíduos sob hemodiálise e em fila de espera para transplante renal, e de 1,9% (7/356) nos respectivos doadores. Não foi encontrada associação entre a soropositividade para o HHV-8 e a idade, apesar dos receptores de transplante soropositivos serem cerca de 6 anos mais velhos do que os soronegativos, e tampouco com o sexo dos indivíduos. Após o transplante foi realizada pesquisa de DNA viral pela técnica de PCR em 104 receptores: todos os receptores soropositivos pré-transplante, todos os receptores soronegativos pré-transplante que receberam o rim de doador soropositivo e alguns receptores soronegativos. O DNA do HHV-8 foi encontrado em apenas quatro receptores, sendo que todos já eram soropositivos antes do transplante. Dos quatro doadores correspondentes, três eram soronegativos e um era soropositivo. O receptor soropositivo do doador soropositivo desenvolveu o SK (BERGALLO *et al.*, 2007).

Em relação aos pacientes em hemodiálise, PENN, em 1997, sugeriu que poderia haver transmissão do HHV-8 pela diálise, e em Taiwan, HSU *et al.*, 2002 detectaram 19,5% de soropositividade ao HHV-8 em pacientes em hemodiálise. Em 2005, o estudo realizado nos EUA comprovou a transmissão do HHV-8 por componentes sanguíneos (DOLLARD *et al.*, 2005). Porém, o estudo realizado na Itália com 123 indivíduos em hemodiálise há pelo menos três anos e com no mínimo uma transfusão sanguínea, foi encontrada soroprevalência para o HHV-8 de 27,0%. O tempo de duração da hemodiálise e a idade não influenciaram nos resultados de soroprevalência. No grupo controle, 100 gestantes e 100 doadores de sangue do gênero masculino resultaram em prevalência de 24,5%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (DI STEFANO *et al.*, 2006).

O trabalho realizado em Kuwait relatou o caso raro de um paciente homem de 70 anos, com insuficiência renal crônica (IRC) que estava sob terapia de diálise peritoneal há doze meses. Esse paciente desenvolveu como primeiros sintomas febre intermitente, anemia grave e fraqueza, seguido de lesões de pele nas mãos e

pernas e linfonodos nas axilas e região inguinal. As lesões de pele foram identificadas, por exame histopatológico, como SK, e a biópsia dos linfonodos apresentou características definidoras da doença multicêntrica de Castleman juntamente com focos SK. O paciente foi a óbito sete dias após o diagnóstico (NAMPOORY *et al.*, 1998). Já o trabalho realizado nos Estados Unidos com um grupo de 470 indivíduos: pacientes sob hemodiálise há pouco tempo (até 3 anos) e pacientes sob hemodiálise há mais de 10 anos, nenhum caso de SK foi encontrado, indicando que o tempo de hemodiálise não influenciou no desenvolvimento de doença (IFUDU *et al.*, 1997).

Na Coreia, dois pacientes com IRC, um sob hemodiálise há 18 meses e outro sob diálise peritoneal há 26 meses, desenvolveram SK clássico nas mãos e membros inferiores, confirmados por exame histológico. Os exames laboratoriais desses pacientes não demonstraram evidências que poderiam sugerir estado de imunossupressão. Foi realizada PCR para pesquisa do HHV-8 e apenas um dos pacientes (sob diálise peritoneal) resultou positivo. Os autores acreditam que seja difícil determinar se a diálise foi responsável pelo desenvolvimento do SK (HERR *et al.*, 2001).

METAXA-MARIATOU e colaboradores acreditam que pode haver alguma relação entre hemodiálise, HHV-8 e SK. Eles relatam o caso de um paciente homem grego de 87 anos sob hemodiálise, que desenvolveu SK. Foi realizada PCR, que indicou a presença de DNA do HHV-8. Foi realizada, também, a RT-PCR (reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa) que indicou atividade de replicação do HHV-8 no sangue e na lesão de SK do paciente. Os autores acreditam que outros fatores, sem ser a imunossupressão gerada por transplante de órgão, possam levar ao desenvolvimento do SK, como por exemplo, a idade avançada do paciente que estava sob hemodiálise (METAXA-MARIATOU *et al.*, 2004).

- Tratamento para SK iatrogênico

De maneira geral, os receptores de transplante de órgão, sob terapia imunossupressora, são mais susceptíveis a neoplasias do que a população em geral (SAMHAN *et al.*, 2005, KIM *et al.*, 2002), e 1/3 deles desenvolvem infecções após transplante (BADEN & KATZ, 2001). A frequência do SK é maior nos receptores de

transplante renal quando comparada com a população em geral. Isso, em parte, pode estar associado com o esquema imunossupressor utilizado (CAMPISTOL & SCHENA, 2007).

Quanto ao tratamento ministrado aos pacientes HHV-8 soropositivos pós-transplante, a ação do micofenolate mofetil (MMF) é controversa: alguns pesquisadores acreditam que o MMF aumenta o risco de SK (EBERHARD *et al.*, 1999), enquanto outros acham que o uso da ciclosporina (Cys) mais o MMF reduz o risco de SK (HUSSEIN *et al.*, 2000). Estudo no Egito com receptores de transplante renal, mostrou que pacientes sob o uso de ciclosporina são mais propensos para o desenvolvimento do SK do que os pacientes sob uso de azatioprina. Com a redução da terapia imunossupressora nos receptores com SK, houve desaparecimento de mais de 60% das lesões cutâneas (EL-AGROUDY *et al.*, 2003).

Em 2004, WEIGERT *et al.*, concluíram que em pacientes HHV-8 soropositivos deve-se evitar o uso de imunossupressores potentes, como o ATG (globulina anti-timócito) e o OK T3 (anticorpo monoclonal), pois houve associação entre o uso desses imunossupressores e o desenvolvimento do SK, num estudo no qual 11/416 receptores de transplante renal desenvolveram SK (sete SK cutâneo, dois SK no palato, um SK visceral, um SK cutâneo e visceral). Desses 11 pacientes, oito tinham amostras de soro pré-transplante disponível, que foram analisadas quanto à presença de anticorpos anti-HHV-8 e seis resultaram positivas. Os autores concluíram também, que ao primeiro sinal de SK a imunossupressão deve ser reduzida ou interrompida (WEIGERT *et al.*, 2004). A rituximab (anticorpos monoclonais anti-CD20) teve grande eficácia no tratamento de um paciente que se infectou pelo HHV-8 quando recebeu transplante renal de doador HHV-8-soropositivo (THAUNAT *et al.*, 2006).

Ainda não está claro o benefício do uso de duas novas drogas, a sirolimus e a everolimus (que são inibidores de sinais de proliferação da mesma classe) no tratamento do SK. No entanto, um estudo recente mostrou a regressão do SK cutâneo em 15 receptores de transplante renal, após a troca de um regime de Cys e MMF por esquema baseado em sirolimus (STALLONE *et al.*, 2005). O mesmo foi observado em estudo mais recente com sirolimus usado como terapia imunossupressora (MBULAITEYE & ENGELS, 2006). O sirolimus parece ser um importante redutor de risco para o desenvolvimento do SK em receptores de rins e de outros órgãos sólidos (DANTAL & SOULILLOU, 2005).

Estudo com 12 pacientes receptores de transplante renal que desenvolveram SK após o transplante, tiveram a terapia imunossupressora alterada para everolimus e sirolimus, junto com inibidor de cálcio. A troca da terapia foi bem tolerada por esses indivíduos, mantendo a função renal estável na grande maioria deles, e sem nenhum episódio de rejeição aguda. Os autores consideram que essa é uma boa opção de tratamento do SK no pós-transplante renal (CAMPISTOL & SCHENA, 2007).

Foi realizado na Coreia o estudo com 10029 receptores de transplante renal, no período de 1975-1999. Entre os receptores, 193 (1,9%) desenvolveram algum tipo de câncer e a idade média desses indivíduos era de 40 anos. O tempo de diagnóstico dos cânceres variou de 2 a 240 meses após o transplante renal. Desses receptores, 21 (10,7%) desenvolveram o SK, e estavam sob o uso de ciclosporina, e/ou azatioprina e prednisolona. Dos 21 pacientes, 10 responderam bem apenas com a diminuição da terapia imunossupressora e 11 foram submetidos à quimioterapia ou radioterapia; desses, cinco foram a óbito. Foi observado que pacientes tratados com ciclosporina tiveram desenvolvimento, estatisticamente significativo, mais rápido do SK do que aqueles em uso de apenas azatioprina e/ou prednisolona (KIM *et al.*, 2002).

Segundo KETTELER e colaboradores, nos pacientes receptores de transplante que desenvolvem SK, a terapia imunossupressora deve ser reduzida ou cessada. Dessa maneira, para obter remissão completa de SK na maioria dos casos, principalmente nos receptores que não apresentaram regressão das lesões, esses autores acreditam que o melhor esquema de tratamento seja com quimioterapia e radioterapia (KETTELER *et al.*, 2003).

AL-SULAIMAN, 1992; FARGE *et al.*, 1993; MONTAGNINO, 1994; LESNONI LA PAROLA, 1997; FARGE *et al.*, 1999; ZAGO, 1999, observaram que ao cessar ou diminuir a terapia imunossupressora, ocorria a regressão do SK. Outrossim, os esquemas terapêuticos de imunossupressão, ou seja, tipo de droga imunossupressora e o tempo de uso, influenciaram no desenvolvimento de SK (DANTAL & SOULILLOU, 2005). Segundo FRANCÈS, 1998 existe um consenso de que a imunossupressão deve ser reduzida até um nível bem baixo, mas que seja suficiente para manter a função do órgão transplantado.

As estratégias para o monitoramento do HHV-8 no pós-transplante e a terapia imunossupressora mais adequada para ser usada, ainda não foram bem analisadas e estabelecidas (AVERY, 2004).

Exames Sorológicos

Embora os exames sorológicos possam apenas demonstrar de maneira indireta a infecção pelo HHV-8 por meio de pesquisa de anticorpos específicos, as técnicas de biologia molecular que buscam identificar segmentos de DNA/HHV-8 pela PCR, nem sempre resultam positivas (FARGE *et al.*, 1999; PELLET *et al.*, 2003). Isso ocorre, provavelmente, porque o HHV-8 não circula indefinidamente e, por conseguinte é desconhecido seu período de viremia. Além disto, carga viral baixa pode dificultar a detecção de DNA/HHV-8.

Até o momento não existe uma metodologia padrão ouro para a pesquisa de infecção por HHV-8, mas os ensaios sorológicos usados para a pesquisa de anticorpos específicos, tanto na fase lítica quanto na fase latente da infecção viral, têm se mostrado eficiente no diagnóstico, sendo a pesquisa de anticorpos de fase lítica indicada como marcador de ocorrência dessa infecção viral (ENBOM *et al.*, 2002).

No Brasil, a maioria dos trabalhos publicados se refere à prevalência da infecção pelo HHV-8 na população geral e em populações expostas a risco epidemiológico. Em São Paulo, vários estudos foram realizados e mostraram taxas variando de 0 a 30%: em população sadia de banco de sangue, profissionais da área da saúde e em populações de regiões urbanas foram detectadas taxas de até 8%, enquanto nos homossexuais masculinos HIV-soropositivos a taxa foi mais de 30,0% (CARBONE, 2003, CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 1997 CATERINO-DE-ARAUJO, 1998; CATERINO-DE-ARAUJO 1999; CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 1999, CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2000, CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2003, CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2007, CATERINO-DE-ARAUJO & CIBELLA, 2003, CUNHA *et al.*, 2005a, GOMES, 2003, MOREIRA, 2003, PIERROTTI, 2000). Já em população urbana da cidade de Belém, PA, foi detectada prevalência de 16,3% de infecção por HHV-8 (FREITAS *et al.*, 2002). Em estudo recente conduzido em população indígena da Amazônia brasileira, a prevalência de infecção por HHV-8 foi

superior a 50,0%, sendo a transmissão vertical e sexual as formas de transmissão nesta população (CUNHA *et al.*, 2005b).

No entanto, o único trabalho que se tem conhecimento sobre a prevalência de infecção por HHV-8 na população de doadores e receptores de transplante renal no Brasil, foi realizado por GOMES em 2003. Quanto à prevalência de HHV-8 em pacientes com IRC submetidos a TRS, o estudo preliminar conduzido no Instituto Adolfo Lutz (IAL) em pacientes da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, evidenciou 22,5% de HHV-8-soropositivos, associados principalmente a transfusão sanguínea, transplante prévio e a cor/raça negra ou parda (MAGRI & CATERINO-DE-ARAUJO, 2006; CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2007 – **Anexo A**). No entanto, em virtude de pequeno número de pacientes analisados e ausência de análise estatística, foi proposto o presente estudo com vistas a aumentar a casuística e confirmar os resultados previamente obtidos. Foi incluída ainda a casuística de pacientes com IRC submetidos ou não a TRS para verificar se existe risco de transmissão do HHV-8 por meio desse procedimento. E finalmente, as amostras séricas de outras populações com e sem SK foram analisadas para comparar os resultados obtidos e verificar se existe valor prognóstico da sorologia para HHV-8 e a doença SK.

Objetivos

OBJETIVO GERAL

- Determinar a prevalência de infecção por HHV-8 em pacientes com insuficiência renal crônica, submetidos ou não a terapia renal substitutiva de hemodiálise ou diálise peritoneal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de anticorpos anti-HHV-8 dirigidos a antígenos de fase lítica e latente da infecção viral, por meio das técnicas de IFI-Lítico e IFI-LANA em amostras de soro obtidas de três grupos de pacientes: renais crônicos sem terapia renal substitutiva, renais crônicos em hemodiálise e renais crônicos em diálise peritoneal.
- Relacionar a presença de anticorpos anti-HHV-8 com dados epidemiológicos e clínicos.
- Comparar a prevalência de anticorpos anti-HHV-8 encontrada nos pacientes com insuficiência renal crônica com outros grupos populacionais: indivíduos com SK epidêmico, SK clássico, SK endêmico e população sem SK.
- Determinar título de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes com insuficiência renal crônica e compará-los com os obtidos em outros grupos populacionais.

Casuística, Material e Métodos

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Delineamento da pesquisa

O trabalho foi baseado num inquérito soroepidemiológico para infecção por HHV-8, com delineamento de estudo transversal com componente descritivo e analítico.

Características da população

Fez-se o estudo em amostras de soro obtidas de pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) atendidos nos serviços especializados em Nefrologia do Hospital do Rim e Hipertensão e da Casa da Diálise da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, independentemente da fase evolutiva da doença causadora da IRC.

Grupo de indivíduos com insuficiência renal crônica sem TRS (grupo controle)

Estudo transversal em 456 amostras de soro provenientes do grupo controle de pacientes maiores de 18 anos de idade com IRC sem TRS, acompanhados no Hospital do Rim e Hipertensão e na Casa da Diálise da (UNIFESP), SP.

Grupo de indivíduos submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal (grupo sob TRS)

Estudo transversal em 349 amostras de soro provenientes de pacientes maiores de 18 anos de idade com IRC, submetidos à hemodiálise ou à diálise peritoneal (TRS) no Hospital do Rim e Hipertensão e na Casa da Diálise da UNIFESP (n=267 pacientes) e na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP (n=82 pacientes).

Figura A. Distribuição do número de pacientes com IRC por grupos de acordo com a terapia renal substitutiva (TRS), avaliados quanto à prevalência de infecção por HHV-8

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas (**Anexos B**) e foi mantido sigilo sobre a identidade dos pacientes que foram identificados por números.

Metodologia de estudo

A participação de todos os indivíduos do estudo foi voluntária. Para a totalidade dos pacientes, foi fornecida a explicação sobre o objetivo da pesquisa e foi obtida a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Anexo C e D**). Foi também informado que ele poderia participar, recusar ou abandonar a pesquisa em qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento. Todos os pacientes responderam um questionário contendo dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais como sexo, cor/raça, estado civil, condição sócio-econômica, etiologia e tempo da IRC, tipo e tempo de diálise, uso de terapia imunossupressora, transfusão sanguínea, transplante prévio, sexualidade, uso de drogas endovenosas e de preservativo, presença de outros vírus (HIV, HAV, HBV, HCV e CMV) e de DSTs (**Anexo E**). O TCLE e o questionário (ficha do paciente) foram obtidos, em sua maioria, pelo próprio autor da dissertação.

Para a análise do nível sócio-econômico foi utilizado o critério estabelecido pela ABIPEME – Associação Brasileira de Pesquisa de Mercado, que se baseou na somatória de pontos dados para os itens grau de instrução e nível sócio-econômico, conforme consta do **Anexo F**.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa pacientes de idade inferior a 18 anos e, também, aqueles que haviam assinado o TCLE e respondido o questionário, mas não realizaram a coleta do sangue.

Grupos de indivíduos para estudo comparativo de prevalência e de títulos de anticorpos anti-HHV-8 (amostras estocadas na Seção de Imunologia do IAL)

- **Indivíduos com SK epidêmico**

Composto por 75 pacientes com SK na forma clínico-epidemiológica epidêmica (SK/Aids), atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) (SANTOS-FORTUNA, 2005), sendo 65 homens e 10 mulheres de idade variando entre 19 e 66 anos; 57 da cor/raça branca, 17 parda/negra e um amarela.

- **Indivíduos com SK clássico**

Composto por cinco pacientes com SK na forma clínico-epidemiológica clássica, atendidos em clínicas particulares e no IIER (SANTOS-FORTUNA, 2005), sendo quatro homens e uma mulher de idade variando entre 37 e 78 anos; três da cor/raça branca e dois parda/negra.

- **Indivíduos com SK endêmico**

Composto por 16 pacientes com SK na forma clínico-epidemiológica endêmica da Enfermaria de Dermatologia do Hospital Central de Maputo, Moçambique (CATERINO-DE-ARAUJO, Relatório técnico: Projeto Pró-África, 2007), sendo 11 homens e cinco mulheres de idade variando entre 20 e 64 anos; todos da cor/raça negra.

- **Indivíduos controles sem SK**

- **HIV/Aids:** composto por 495 pacientes com HIV/Aids, sendo 101 soropositivos para o HHV-8, atendidos no IIER (CARBONE, 2003, SANTOS-FORTUNA, 2005), sendo 323 homens e 172 mulheres, de idade variando entre 6 e 65 anos; de cor/raça não informada.

- **Pacientes com deficiência mental e/ou física:** composto por 683 pacientes com deficiência mental e/ou física do Centro Espírita Nosso Lar – Casas André Luiz de São Paulo (CENLCAL) (CARBONE, 2003), sendo 347 homens, 152 mulheres e 184 de gênero desconhecido, de idade variando de 4 a 52 anos; 499 da cor/raça branca, 182 parda/negra e dois amarela.

- **Profissionais da área da saúde:** composto por 757 profissionais da área de saúde do CENLCAL e do IAL (CARBONE, 2003), sendo 115 homens e 642 mulheres de idade variando entre 19 e 74 anos; 456 da cor/raça branca, 299 parda/negra e dois amarela.

Resumindo, a casuística do estudo compreendeu 2836 indivíduos:

- ✓ 456 pacientes com IRC (controle)
- ✓ 295 pacientes com IRC em HD
- ✓ 54 pacientes com IRC em DP
- ✓ 75 pacientes com SK epidêmico
- ✓ 5 pacientes com SK clássico
- ✓ 16 pacientes com SK endêmico
- ✓ 495 pacientes com HIV/Aids sem SK
- ✓ 683 pacientes com deficiência mental e/ou física
- ✓ 757 profissionais da área da saúde

MATERIAL

Coleta das amostras

Após a obtenção do TCLE e a coleta das informações dos pacientes, na primeira data de coleta de sangue agendada para o paciente para a avaliação bioquímica e do perfil sorológico que é realizada mensalmente, foi separado por conveniência, uma alíquota de um mL de soro de cada paciente. As amostras de soro foram encaminhadas para a Seção de Imunologia do IAL para a pesquisa de anticorpos anti-HHV-8, conforme fluxograma a seguir (**Figura B**).

Figura B. Fluxograma da coleta, encaminhamento e armazenamento das amostras de soro dos pacientes com IRC

As demais amostras de soros, analisadas no presente estudo estavam estocadas a -20°C .

MÉTODOS

Pesquisa de anticorpos anti-HHV-8

Para pesquisa de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente da infecção viral, foram utilizadas células BCBL-1 (obtidas de linfoma de células B com efusão em cavidades) latentemente infectadas pelo HHV-8, segundo a técnica otimizada na Seção de Imunologia do IAL de São Paulo, designada imunofluorescência indireta LANA (IFI-LANA), bem como as células BCBL-1 estimuladas com éster de forbol (PMA-phorbol myristate acetate) para a detecção de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica, adaptada na Seção de Imunologia do IAL, denominada imunofluorescência indireta Lítico (IFI-Lítico) (CARBONE, 2003).

Cultura celular

A linhagem celular BCBL-1 foi cultivada em garrafas de 125 mL, em incubadora úmida com atmosfera de 5,0% de CO₂ e temperatura (T°) de 37°C. O meio de cultura utilizado foi o RPMI 1640 acrescido de 10,0% de soro fetal bovino (inativado a 56°C por 30 minutos), L-glutamina (2mM), anfotericina B (2,5 µg/mL), penicilina/estreptomicina (100 U/mL) e, quando necessário, o bicarbonato de sódio.

Preparo das lâminas

Foram utilizadas lâminas de IF (imunofluorescência) com 10 círculos cada (Perfecta, São Paulo, SP). A suspensão celular foi centrifugada a 1300 g durante 10 minutos (min) (Eppendorf Centrifuge 5804, Hamburg, Germany). Em seguida, desprezou-se o sobrenadante e lavou-se o botão celular a T° ambiente com PBS (solução salina tamponada de fosfato) 0,01 M, pH 7,2 estéril, por três vezes, e então, foi novamente centrifugado a 1300 g durante 10 min. A concentração de células foi acertada em microscópio óptico comum, de forma a se obter cerca de 100 células por campo, 100X (1x10⁶ células/mL), quando aplicados 10 µL da suspensão celular em cada círculo da lâmina.

As lâminas foram secas a T° ambiente e as células foram fixadas com acetona PA, em freezer –20°C durante 30 min. Após a secagem a T° ambiente, as lâminas foram embrulhadas em papel manteiga, depois em papel alumínio e estocadas em freezer –20°C, em recipiente fechado, até o momento do seu uso.

Reação de imunofluorescência indireta (IFI) “in house”

Para o ensaio de IFI-LANA e Lítico, as lâminas foram deixadas a T° ambiente durante 15 min e, em seguida, tratadas com PBS-leite 1,0% (10 µL por círculo) a 37°C durante 10 min em câmara úmida, para bloqueio de sítios inespecíficos. O PBS-leite 1,0% foi aspirado e foram adicionados 10 µL de soros dos pacientes diluídos a partir de 1:50 em PBS-leite 1,0% (diluição seriada na razão 2). As lâminas foram incubadas a 37°C em câmara úmida durante 30 min, e lavadas três vezes com PBS, 5 min cada lavagem. Então, estas foram secas e incubadas a 37°C em câmara úmida, durante 30 min, com 10 µL de conjugado anti-IgG humano marcado com fluoresceína diluído em PBS-Azul de Evans 0,005%. Em seguida, foram lavadas três vezes com PBS.

Após a secagem, as lâminas foram montadas com glicerina tamponada e lamínula. Em ambas IFI-LANA e IFI-Lítico, as leituras da reação foram feitas em microscópio de fluorescência, por no mínimo duas pessoas (CARBONE, 2003; CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2003).

Critérios de positividade

Os critérios de positividade utilizados foram: para a IFI-LANA, fluorescência verde intensa com padrão nuclear pontilhado, em aproximadamente 90% das células (**Figura C**); para a IFI-Lítico, fluorescência verde-maçã intensa de membrana (nuclear e externa) e difusa por toda a célula, em aproximadamente 5 a 10% das células (**Figura D**). O critério de negatividade, tanto para a IFI-LANA, quanto para a IFI-Lítico, foi coloração vermelha, em 100% das células (**Figura E**).

Figura C. IFI-LANA

Fonte: Instituto Adolfo Lutz
(400X)

Figura D. IFI-Lítico

Fonte: Instituto Adolfo Lutz
(100X)

Figura E. IFI-Negativo

Fonte: Instituto Adolfo Lutz
(400X)

A leitura da IFI-LANA foi feita com aumento de 400X e a leitura da IFI-Lítico em aumento de 100X, ambas em microscópio de fluorescência (Axiolab MC80, Carl Zeiss, Alemanha).

Foram considerados positivos para anticorpos anti-HHV-8 os soros que foram reagentes em pelo menos uma das IFIs (LANA e Lítico).

Nas amostras com resultados positivos foi feita a diluição seriada, na qual o título de anticorpos foi determinado pelo inverso da maior diluição do soro que resultou padrão positivo.

Análise estatística

Após a coleta dos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da casuística em estudo, foi constituído um banco de dados utilizando o programa Microsoft Excel. Os resultados foram analisados com o auxílio dos programas estatísticos SPSS para Windows e Epi Info 6.04 para Windows, usando o teste do Qui-Quadrado (múltiplos grupos) ou exato de Fisher (dois grupos) para a análise das variáveis categóricas.

Para as variáveis contínuas (título de anticorpos) foram usados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis (múltiplos grupos) ou Mann-Whitney (dois grupos), usando o programa estatístico GraphPad Prism 3.0 .

Foram consideradas associações estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

Resultados

RESULTADOS

- Prevalência de anticorpos anti-HHV-8 na população com IRC segundo dados clínico-epidemiológicos**

O grupo de pacientes com IRC foi composto de 494 (61,4%) homens e 311 (38,6%) mulheres, de idade variando entre 18 e 91 anos. Houve predomínio da cor/raça branca (**Figura 1**).

Figura 1. Distribuição dos pacientes com IRC segundo cor/raça

Em relação aos resultados de sorologia para HHV-8, segundo os critérios descritos em Casuística, Material e Métodos, foram considerados positivos os soros que resultaram em pelo menos um ensaio de IFI positivo. Foi encontrado percentual de soros positivos para o HHV-8 nos pacientes com IRC 18,0% (145/805), variando de 14,8% a 18,9% (**Figura 2**). Embora tenham sido observadas diferenças na positividade entre os grupos, estas não foram estatisticamente significantes e os grupos foram considerados como um único grupo para as análises subsequentes.

Figura 2. Frequência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes com IRC, segundo o grupo de pacientes.

Em relação ao gênero, não houve diferença entre os indivíduos soropositivos e soronegativos ao HHV-8 (**Figura 3**).

Figura 3. Distribuição de pacientes com IRC segundo o gênero e o resultado da sorologia para a infecção pelo HHV-8

A **Tabela 1** mostra as características sócio-demográficas da população em estudo e ressalta que os pacientes com resultados HHV-8-soropositivos apresentaram idade superior aos HHV-8-soronegativos; houve uma tendência à significância estatística para esta variável ($p=0,075$). Em relação as variáveis sexo, cor/raça, estado civil e nível sócio-econômico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com IRC soropositivos e soronegativos ao HHV-8.

Tabela 1. Distribuição de resultados de sorologia para HHV-8 de acordo com características sócio-demográficas da população com IRC

	HHV-8 Soronegativo*	HHV-8 Soropositivo*	p
Idade** (n=805)	56,6 ± 6.5	59,3 ± 17.8	0,075
Gênero (n=805)			0,574
Masculino	408 (61,8%)	86 (59,3%)	
Feminino	252 (38,2%)	59 (40,7%)	
Cor/Raça (n=805)			0,798
Branca	407 (61,7%)	88 (60,7%)	
Parda	129 (19,1%)	30 (20,7%)	
Negra	106 (16,1%)	21 (14,5%)	
Amarela	18 (2,7%)	6 (4,1%)	
Estado Civil (n=715)			0,904
Solteiro	107 (18,2%)	23 (18,1%)	
Casado	346 (58,9%)	71 (55,9%)	
Divorciado	46 (7,8%)	11 (8,7%)	
Viúvo	89 (15,1%)	22 (17,3%)	
Nível Sócio-Econômico (n=723)			0,937
A	33 (5,5%)	7 (5,5%)	
B	117 (19,7%)	22 (17,2%)	
C	234 (39,3%)	55 (42,9%)	
D	199 (33,5%)	42 (32,8%)	
E	12 (2,0%)	2 (1,6%)	

Legenda: * segundo os critérios descritos em Casuística, Material e Métodos;

** Anos; n= número de indivíduos

A variável idade também foi analisada por faixa etária: 18 a 40 anos; 41 a 60 anos; mais de 60 anos.

A **Figura 4** mostra as amostras HHV-8 soropositivas, segundo a faixa etária e o grupo de pacientes. Na população global houve aumento de soropositivos em pacientes com idade mais avançada, com forte significância estatística ($p < 0,001$). No grupo sem TRS, a soropositividade para o HHV-8 também aumentou com a idade ($p < 0,001$), porém para os pacientes sob TRS, ao contrário, houve uma queda de soropositividade, sem significância estatística ($p = 0,147$).

Figura 4. Porcentagem de soropositivos para o HHV-8 em pacientes com IRC, sem TRS e sob TRS, em cada faixa etária (anos)

Quanto ao nível sócio-econômico, os pacientes foram agrupados em: Grupo 1: nível sócio-econômico A e B; Grupo 2: nível sócio-econômico C; Grupo 3: nível sócio-econômico D e E. A **Figura 5** mostra a porcentagem de pacientes soropositivos para o HHV-8 em cada grupo, porém sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,718$).

Figura 5. Soroprevalência de infecção pelo HHV-8 nos pacientes com IRC, de acordo com o nível sócio-econômico (Grupo 1: A e B; Grupo 2: C; Grupo 3: D e E)

A **Tabela 2** apresenta alguns dados clínicos relacionados à IRC e apontam a falta de associação entre soropositividade ao HHV-8 e etiologia e tempo de IRC, tipo e tempo de diálise e uso ou não de terapia imunossupressora.

Tabela 2. Distribuição de resultados da sorologia para HHV-8 de acordo com dados relacionados a IRC, TRS e terapia imunossupressora da população com IRC

	HHV-8 Soronegativo*	HHV-8 Soropositivo*	p
Etiologia da IRC (n=723)			0,273
DM	109 (18,4%)	21 (16,4%)	
HAS	300 (50,5%)	70 (54,7%)	
GNC	27 (4,6%)	10 (7,8%)	
Indeterminado	87 (14,7%)	11 (8,6%)	
Outros	70 (11,8%)	16 (12,5%)	
Tempo da IRC** (n=715)	69,9 (1-636)	67,5 (1-588)	0,777
Tipo de Diálise (n=805)			0,748
Nenhuma	375 (56,8%)	81 (55,9%)	
Hemodiálise	239 (36,2%)	56 (38,6%)	
Diálise Peritoneal	46 (7,0%)	8 (5,5%)	
Tempo de Diálise** (n=715)	15,2 (0,3-276)	19,2 (0,3-204)	0,287
Terapia Imunossupressora (n=803)			0,952
Sim	31 (4,7%)	7 (4,8%)	
Não	627 (95,3%)	138 (95,2%)	

Legenda: * segundo os critérios descritos em Casuística, Material e Métodos;
 ** Meses; DM=diabetes; HAS= hipertensão arterial sistêmica; GNC=glomerulonefrite crônica; n= número de indivíduos

Entre as etiologias da IRC, o grupo Outros compreende: lupus eritematoso sistêmico, rim policístico, leucemia Kappa, excesso de uso de medicamento, tumor, refluxo urinário, infecção hospitalar, tuberculose renal, estreitamento uretral, trauma, cálculo renal, síndrome de Jögregm e síndrome de Lidol.

Na **Tabela 3** pode-se observar que houve forte associação entre a soropositividade ao HHV-8 e transplante prévio (renal ou cardíaco) ($p<0,001$) (**Figura 6**) e, também, com outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) ($p=0,003$). Entre as DSTs destacou-se a sífilis ($p=0,021$), em que 57,0% dos pacientes com sífilis resultaram soropositivos para o HHV-8. As outras DSTs existentes em um pequeno número de pacientes foram: gonorréia, papilomavírus humano e linfogranuloma venéreo; nenhuma foi considerada estatisticamente significativa.

Tabela 3. Distribuição de resultados da sorologia para HHV-8 de acordo com fatores de risco para aquisição viral, na população com IRC

	HHV-8 Soronegativo*	HHV-8 Soropositivo*	p
Transfusão Sanguínea (n=793)			0,385
Nenhuma	374 (57,5%)	80 (55,9%)	
Uma	126 (19,4%)	23 (16,1%)	
Várias	150 (23,1%)	40 (28,0%)	
Tempo da Última Transfusão Sanguínea** (n=698)	38,5 (0,3-636)	40,8 (0,3-600)	0,808
Transplante (n=805)			<0,001
Nenhum	629 (95,3%)	124 (85,5%)	
Renal	27 (4,1%)	20 (13,8%)	
Outros	4 (0,6%)	1 (0,7%)	
Sexualidade (n=717)			0,086
Heterossexual	588 (99,5%)	123 (97,6%)	
Homossexual	3 (0,5%)	2 (1,6%)	
Bissexual	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
Antecedentes Pessoais (n=723)			0,484
Sim	565 (95,0%)	124 (96,9%)	
Não	30 (5,0%)	4 (3,1%)	
HIV (n=723)			0,096
Sim	6 (1,0%)	4 (3,1%)	
Não	589 (99,0%)	124 (96,9%)	
DSTs (n=710)			0,003
Sim	10 (1,7%)	8 (6,4%)	
Não	574 (98,3%)	118 (93,6%)	

Legenda: * segundo os critérios descritos em Casuística, Material e Métodos;

** Meses; n= número de indivíduos

Figura 6. Soroprevalência da infecção pelo HHV-8 nos pacientes com IRC que haviam realizado algum transplante de órgão sólido

Quanto aos antecedentes pessoais analisados em relação aos resultados da sorologia para o HHV-8, não foram observadas associações estatisticamente significantes, sendo todos os valores de $p > 0,05$. Para o uso de drogas endovenosas ($p=0,470$), uso de preservativo ($p=0,399$), sexualidade ($p=0,086$), infecção por citomegalovírus (CMV) ($p=0,520$) e infecção por vírus da hepatite ($p=0,853$). Embora tenha havido maior percentual de soros positivos para hepatite B (Figura 7), não houve associação significativa entre a sorologia positiva para o HHV-8 e a infecção pelos vírus da hepatite A, B ou C ($p=0,946$, $p=0,627$ e $p=0,608$, respectivamente).

Figura 7. Prevalência de soros positivos para hepatites virais na população com IRC

Quanto à sexualidade, de 717 pacientes cujo dado foi informado, 711 (99,2%) se classificaram como heterossexuais, 5 (0,7%) homossexuais e 1 (0,1%) bissexual.

- **Tipo de anticorpo anti-HHV-8 produzido pela população com IRC**

Analisando-se os resultados globais de sorologia para o HHV-8 de acordo com a especificidade dos anticorpos produzidos, ou seja, se dirigido a antígenos de fase latente (LANA) ou de fase lítica de replicação viral, foram detectados 45/805 (5,6%) soros positivos para anticorpos LANA, 76/805 (9,4%) para Lítico e 24/805 (2,9%) para LANA e Lítico (total de 145/805 (18%) soropositivos). A distribuição dos resultados de sorologia LANA e Lítico, em cada grupo de pacientes, se encontra na **Tabela 4**.

Tabela 4. Distribuição de resultados de sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 LANA, Lítico e LANA e Lítico, de acordo com o grupo de pacientes com IRC

	IFI-LANA	IFI-Lítico	IFI-LANA e Lítico
Renais Crônicos (n=145)	45 (31,0%)	76 (52,4%)	24 (16,6%)
Sob TRS (n=64)	17 (26,6%)	39 (60,9%)	8 (12,5%)
Sob Hemodiálise (n=56)	15 (26,8%)	34 (60,7%)	7 (12,5%)
Sob Diálise Peritoneal (n=8)	2 (25,0%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)
Sem TRS (n=81)	28 (34,6%)	37 (45,7%)	16 (19,7%)

Legenda: n= número de indivíduos

Não houve diferença significativa quanto à frequência de anticorpos LANA de acordo com o grupo de pacientes ($p=0,809$), bem como para anticorpos Lítico, e LANA e Lítico ($p=0,298$ e $p=0,725$, respectivamente). No entanto, houve diferença significativa em relação à maior frequência de anticorpos Lítico e os demais, em todos os grupos de pacientes ($p<0,001$, **Tabela 4**).

- **Títulos de anticorpos anti-HHV-8 produzidos pela população com IRC**

A **Figura 8** apresenta o ponto médio e a dispersão de resultados obtidos, quanto aos títulos de anticorpos detectados na IFI-LANA e IFI-Lítico, expressos em $\log_{10}$ para todos os grupos de pacientes.

Figura 8. Ponto médio e dispersão de título de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica de replicação viral (anticorpos LANA e Lítico) de acordo com o grupo de pacientes HHV-8 soropositivos com IRC

Legenda: 1=hemodiálise; 2=diálise peritoneal; 3=sob TRS; 4=sem TRS

A **Figura 9** apresenta a distribuição de títulos de anticorpos LANA e Lítico na população com IRC, com diferença estatisticamente significativa e maior para LANA.

Figura 9. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC

A **Figura 10A** mostra a distribuição de títulos de anticorpos LANA e Lítico nos pacientes sob TRS, com diferença estatisticamente significativa e maior para LANA; porém sem diferença nos pacientes sem TRS (**Figura 10B**). Comparando os títulos de anticorpos LANA do grupo sob TRS e o grupo sem TRS, houve diferença estatisticamente significativa e maior título de anticorpos LANA para o grupo sob TRS (**Figura 10C**), não sendo detectada diferença entre os grupos para os títulos de anticorpos Lítico (**Figura 10D**).

Figura 10. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC, sob TRS (A) e sem TRS (B) e comparação de títulos de anticorpos para o HHV-8 em pacientes com IRC, sob TRS e sem TRS, de fase latente (C) e de fase lítica (D)

Quando foram comparados os títulos de anticorpos LANA entre os quatro grupos, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,206$); o mesmo ocorreu para os títulos de anticorpos Lítico ($p=0,432$).

Em relação à idade, não foi encontrada associação estatisticamente significativa com títulos de anticorpos para LANA ($p=0,4888$) e Lítico ($p=0,526$). Porém, de acordo com a faixa etária, houve diferença estatisticamente significativa na faixa etária de 18-40 anos, quando comparados os títulos de anticorpos LANA e Lítico (**Figura 11**).

Figura 11. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC, em cada faixa etária: 18-40 anos (A); 41-60 anos (B); mais de 60 anos (C)

Quando analisada a variável transfusão sanguínea, houve uma tendência a maiores títulos de anticorpos LANA no grupo com transfusão sanguínea em relação ao grupo sem transfusão sanguínea ($p=0,089$), o mesmo não foi observado para anticorpos Lítico ($p=0,249$). Quando comparados os títulos de anticorpos LANA em relação a Lítico no grupo com transfusão sanguínea, houve diferença estatisticamente significativa e maior para LANA ($p=0,025$).

A análise dos títulos de anticorpos LANA e Lítico nos pacientes que haviam realizado transplante prévio, não mostrou significância estatística (**Figura 12A**). Já nos pacientes sem transplante prévio, foi observada diferença estatisticamente significativa com maior título de anticorpos para LANA ($p=0,022$) (**Figura 12B**).

Figura 12. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em pacientes com IRC, com transplante prévio (**A**) e sem transplante prévio (**B**) e comparação de títulos de anticorpos para o HHV-8 de fase latente (**C**) e de fase lítica (**D**) em pacientes com transplante prévio (Sim) e sem transplante prévio (Não)

A **Figura 12C** apresenta a comparação de títulos de anticorpos LANA entre os pacientes com e sem transplante e mostra tendência a maiores títulos de anticorpos LANA no grupo com transplante; o mesmo padrão foi detectado para anticorpos Lítico (**Figura 12D**).

A cor/raça dos pacientes não mostrou associação com títulos de anticorpos para LANA e Lítico ($p=0,079$), assim como para as variáveis uso de terapia imunossupressora e/ou corticosteróide e gênero (dados não apresentados). Para todas variáveis, houve maior título de anticorpos LANA em relação ao Lítico.

A **Figura 13** mostra os títulos de anticorpos LANA e Lítico e ressalta maiores títulos de anticorpos nos grupos de níveis socio-econômico mais altos, tanto para LANA como para Lítico. Da mesma forma, como observado para as variáveis anteriores, houve maiores títulos de anticorpos LANA em relação a Lítico em todos os grupos analisados ($p=0,001$).

Figura 13. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente (**A**), e de fase lítica (**B**) do HHV-8 em pacientes com IRC, de acordo com o nível sócio-econômico

Legenda: 1=nível sócio-econômico A e B; 2=nível sócio-econômico C; 3=nível sócio-econômico D e E

Para as variáveis DSTs e etiologia da IRC, não houve associação com os títulos de anticorpos para o HHV-8 ($p=0,267$ e $p=0,149$, respectivamente).

- **Prevalência de anticorpos anti-HHV-8 na população com IRC e outras populações com e sem SK**

Com vistas a comparar os resultados obtidos na população com IRC e outras populações com e sem SK, os resultados de prevalência e títulos de anticorpos de estudos anteriores, usando as mesmas técnicas do presente trabalho, foram recuperados e analisados. A **Tabela 5** mostra os grupos utilizados nesta etapa da pesquisa e os resultados de prevalência de anticorpos anti-HHV-8 de acordo com o grupo.

Foi observado alto percentual de soros positivos para o HHV-8 nos pacientes com SK e baixo percentual nos pacientes com deficiência mental e/ou física e nos profissionais da área da saúde. Já para os pacientes com IRC e HIV/Aids, os resultados de prevalência embora elevados, foram inferiores aos obtidos nos pacientes com SK (**Tabela 5**). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p<0,001$).

Tabela 5. Distribuição da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 de acordo com os grupos analisados

Grupo	N (total)	N (soropositivos)*
Pacientes com IRC	805	145 (18,0%)
SK epidêmico	75	67 (89,3%)
SK clássico	5	5 (100,0%)
SK endêmico	16	14 (87,5%)
Sem SK: HIV/Aids	495	101 (20,4%)
Sem SK: Pacientes def. mental e/ou física	683	11 (1,6%)
Sem SK: Profissionais da área da saúde	757	8 (1,1%)

Legenda: * segundo os critérios descritos em Casuística, Material e Métodos

N= número de indivíduos

Analisando-se os resultados de sorologia para o HHV-8 nesses grupos de indivíduos, em relação ao gênero houve maior porcentagem de amostras HHV-8 soropositivas no gênero masculino em relação ao feminino, exceto no grupo de profissionais da área da saúde (**Figura 14**).

A

B

Figura 14. Percentuais de indivíduos que compuseram a casuística do estudo (**A**) e os que resultaram sorologia positiva para o HHV-8 (**B**), de acordo com o gênero

A **Tabela 6** mostra os resultados obtidos da sorologia para o HHV-8 em número e percentagem de indivíduos de cada grupo analisado, em relação ao gênero. Houve forte associação entre a soropositividade para o HHV-8 e o sexo masculino no grupo sem SK, HIV/Aids ($p < 0,001$).

Tabela 6. Distribuição de resultados de sorologia para HHV-8 em cada grupo de acordo com o gênero

Gênero	HHV-8 Soronegativo*	HHV-8 Soropositivo*	p
Pacientes com IRC (n=805)			0,574
Masculino	408 (61,8%)	86 (59,3%)	
Feminino	252 (38,2%)	59 (40,7%)	
SK epidêmico (n=75)			0,633
Masculino	7 (87,5%)	58 (86,6%)	
Feminino	1 (12,5%)	9 (13,4%)	
SK clássico (n=5)			-
Masculino	0 (0,0%)	4 (80,0%)	
Feminino	0 (0,0%)	1 (20,0%)	
SK endêmico (n=16)			-
Masculino	0 (0,0%)	11 (78,6%)	
Feminino	2 (100,0%)	3 (21,4%)	
Sem SK: HIV/Aids (n=495)			<0,000
Masculino	240 (60,9%)	83 (82,2%)	
Feminino	154 (39,1%)	18 (17,8%)	
Sem SK: Pacientes def. mental e/ou física (n=683)			0,969
Masculino	339 (50,4%)	8 (72,7%)	
Feminino	149 (22,2%)	3 (27,3%)	
Desconhecido	184 (27,4%)	0 (0,0%)	
Sem SK: Profissionais da área da saúde (n=757)			0,478
Masculino	115 (15,3%)	0 (0,0%)	
Feminino	634 (84,7%)	8 (100,0%)	

Legenda: * segundo os critérios descritos em Casuística, Material e Métodos;

** Anos; n= número de indivíduos

A análise das amostras HHV-8 positivas, segundo a faixa etária, revelou claramente o aumento de soropositividade com o avançar da idade nos

grupos com IRC ($p<0,001$) e com SK clássico ($p=0,711$). No entanto, os outros grupos mostraram maior concentração de indivíduos soropositivos para o HHV-8 na faixa etária de 18-40 anos.

Figura 15. Porcentagem de indivíduos cujas amostras resultaram em sorologia positiva para o HHV-8 em cada grupo de acordo com a faixa etária (anos)

- **Tipo de anticorpo anti-HHV-8 produzidos pela população com IRC e populações com e sem SK**

A **Tabela 7** mostra os resultados da pesquisa de anticorpos anti-HHV-8, LANA e Lítico em cada grupo, sendo possível observar que existe maior número de indivíduos soropositivos para Lítico do que para LANA; exceção feita ao grupo de profissionais da área da saúde.

A análise mais detalhada da resposta de anticorpos mostra que nos três grupos com SK houve maior percentual de amostras com sorologia positiva para LANA e Lítico, enquanto nos grupos sem SK houve maior percentual de soros positivos para Lítico, exceção feita aos profissionais da área da saúde (**Tabela 8**).

Tabela 7. Distribuição de resultados de sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 LANA e Lítico de acordo com os grupos

Grupo	IFI-LANA	IFI-Lítico	p
Pacientes com IRC (n=145)	69 (47,6%)	100 (69,0%)	<0,001
SK epidêmico (n=67)	55 (82,1%)	64 (95,5%)	0,013
SK clássico (n=5)	5 (100,0%)	5 (100,0%)	-
SK endêmico (n=14)	12 (85,7%)	14 (100,0%)	0,463
Sem SK: HIV/Aids (n=101)	15 (14,8%)	90 (89,1%)	<0,001
Sem SK: Pacientes def. mental e/ou física (n=11)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	0,200
Sem SK: Profissionais da área da saúde (n=8)	7 (87,5%)	2 (25,0%)	0,043

Legenda: n= número de indivíduos

Tabela 8. Distribuição de resultados de sorologia positiva para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 LANA, Lítico, e LANA e Lítico, de acordo com o grupo

Grupo	IFI-LANA	IFI-Lítico	IFI-LANA e Lítico	p
Pacientes com IRC (n=145)	45 (31,0%)	76 (52,4%)	24 (16,6%)	0,001
SK epidêmico (n=67)	3 (4,5%)	12 (17,9%)	52 (77,6%)	0,001
SK clássico (n=5)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)	-
SK endêmico (n=14)	0 (0,0%)	2 (14,3%)	12 (85,7%)	0,001
Sem SK: HIV/Aids (n=101)	11 (10,9%)	76 (75,2%)	14 (13,9%)	0,001
Sem SK: Pacientes def. mental e/ou física (n=11)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	0 (0,0%)	0,200
Sem SK: Profissionais da área da saúde (n=8)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0,009

Legenda: n= número de indivíduos

- **Títulos de anticorpos anti-HHV-8 produzidos pela população com IRC e populações com e sem SK**

A **Figura 16** mostra o ponto médio e a dispersão de resultados obtidos quanto aos títulos de anticorpos detectados na IFI-LANA (**A**) e IFI-Lítico (**B**), expressos em $\log_{10}$ para todos os grupos. Houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, tanto para LANA como para Lítico.

Figura 16. Ponto médio e dispersão de título de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica de replicação viral (anticorpos LANA e Lítico) de acordo com os grupos de indivíduos HHV-8 soropositivos

Legenda: A=Pac. IRC; B=SK epidêmico; C=SK clássico; D=SK endêmico; E=Pac. HIV/Aids; F=Pac. Def. Mental e/ou física; G=Prof. área da saúde

A avaliação da dispersão de títulos LANA versus Lítico dentro de cada grupo mostrou diferença estatisticamente significativa apenas nos grupos com IRC e SK endêmico (**Figura 17 A e D**, respectivamente). Os demais resultaram em $p > 0,05$.

Figura 17. Distribuição de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do HHV-8 em todos os grupos

Analisando-se separadamente os títulos de anticorpos LANA entre grupos, foram detectadas algumas diferenças significantes. A **Figura 18** mostra os gráficos de dispersão de títulos de anticorpos LANA do grupo IRC comparado aos outros grupos, e ressalta a diferença significativa e o menor título LANA em relação aos grupos SK clássico e SK endêmico. Por outro lado, houve ocorrência de maior título de anticorpos LANA nos pacientes com IRC em relação aos profissionais da saúde.

Figura 18. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com IRC e os demais grupos

Em relação aos outros grupos, a mesma comparação foi feita, e foram apresentados apenas os gráficos que mostraram resultados com diferença significativa. Para os grupos com SK: no SK epidêmico, houve menor produção de anticorpos LANA do que no SK endêmico (**Figura 19 A**); por outro lado, maiores títulos de anticorpos LANA foram detectados no SK epidêmico quando comparado ao grupo HIV/Aids (**Figura 19 B**) e ao grupo de profissionais da área da saúde (**Figura 19 C**).

Figura 19. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK epidêmico e demais grupos

No grupo SK clássico, foram detectados maiores títulos de anticorpos LANA, com significância estatística em relação aos grupos HIV/Aids e de profissionais da área da saúde (**Figura 20**). Ainda, foram detectados títulos elevados de anticorpos LANA no grupo SK endêmico, que foi estatisticamente significativo em relação aos

grupos HIV/AIDS, ao grupo com deficiência mental e/ou física e aos profissionais da área da saúde (**Figura 21**).

Figura 20. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK clássico e demais grupos

Figura 21. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK endêmico e demais grupos

Quanto aos grupos sem SK, os títulos de anticorpos LANA foram inferiores aos obtidos nos grupos com SK, com os menores títulos no grupo de profissionais da área da saúde.

Em relação aos títulos de anticorpos Lítico detectados no grupo IRC, estes foram inferiores aos encontrados nos grupos com SK e HIV/Aids (**Figura 22 A - D**).

Figura 22. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 entre o grupo de pacientes com IRC e os demais grupos

Dentre os casos com SK, o grupo que apresentou os menores títulos de anticorpos Lítico, foi aquele com SK epidêmico, com significância estatística em relação ao SK clássico ($p=0,053$). As outras comparações que mostraram diferença significativa foram entre o SK clássico e o grupo HIV/Aids e entre o SK clássico e pacientes com deficiência mental e/ou física (**Figura 23**). O mesmo foi detectado no grupo SK endêmico (**Figura 24**).

Figura 23. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK clássico e outros grupos

Figura 24. Comparação de títulos de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 entre o grupo de pacientes com SK endêmico e outros grupos

Não foram encontradas associações estatisticamente significantes em relação aos títulos de anticorpos LANA e Lítico e faixa etária em todos os grupos analisados.

Em resumo, títulos elevados de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente do HHV-8 (LANA) apresentaram associação com a presença de SK, principalmente na sua forma endêmica. Títulos altos de anticorpos Lítico foram detectados em pacientes com SK e também em pacientes com HIV/Aids.

Discussão

DISCUSSÃO

No presente trabalho, a soropositividade para o HHV-8 resultou elevada nos pacientes com IRC, sendo semelhante nos pacientes com e sem TRS. Esses resultados indicam que sangue e procedimentos de diálise não estiveram associados à transmissão/aquisição do HHV-8 e apontam os pacientes com IRC como uma população de alta prevalência para esta infecção viral. Os fatores de risco associados à soropositividade ao HHV-8 foram o transplante prévio, DSTs e faixa etária.

Esses resultados diferem de resultados anteriormente observados pelo mesmo grupo de pesquisadores, com casuística da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2007, MAGRI & CATERINO-DE-ARAUJO, 2006). Nessa época foi encontrada alta prevalência de anticorpos anti-HHV-8 (22,9%) e associação entre a soropositividade ao HHV-8 e transfusão sanguínea, transplante prévio e cor/raça negra ou parda. Cogitou-se que os resultados obtidos poderiam ter ocorrido em função do pequeno número de pacientes testados e do tipo de clientela atendida naquela Unidade de Diálise (de baixo poder sócio-econômico). De fato, o viés nos resultados obtidos foi comprovado no presente estudo, pois o aumento do número de amostras de sangue testadas aliado à análise estatística dos resultados mostrou associações diferentes.

Quanto à associação da sorologia positiva ao HHV-8 com transplante prévio, pode-se supor que ou o paciente recebeu o órgão de doador infectado pelo HHV-8 ou houve ativação de vírus pré-existente. Embora esta última possibilidade seja a mais documentada (BARETE *et al.*, 2000; FRANCÉS *et al.*, 2000), existem estudos que confirmaram a transmissão do HHV-8 do doador infectado para o receptor HHV-8-soronegativo (BARROZI *et al.*, 2003) e que houve soroconversão para HHV-8 pós-transplante (ANDREONI *et al.*, 2001).

Quanto às DSTs pode-se presumir que as lesões da sífilis e de outras DSTs são portas de entrada e que facilitam a transmissão/aquisição viral. Corroborando esta hipótese, KEDES *et al.*, 1996 encontraram associação estatisticamente significativa entre soropositividade para o HHV-8 e histórico de sífilis em pacientes HIV-soronegativos.

O estudo realizado no Sudeste da Itália mostrou soroprevalência para o HHV-8 de 27,0% em pacientes em hemodiálise e de 24,5% no grupo controle (homens

doadores de sangue e gestantes), sem diferença estatisticamente significativa. Porém esse país é considerado endêmico para a infecção por HHV-8 e o SK. Não houve relação entre a soroprevalência ao HHV-8 e o gênero masculino ou feminino e positividade para HCV e HBV. No entanto, houve maior número de amostras HHV-8-soropositivas em população com mais idade (65,4 anos nos HHV-8-soropositivos versus 63,8 anos nos HHV-8-soronegativos). Os autores concluíram que o HHV-8 não foi transmitido pela TRS (DI STEFANO *et al.*, 2006). Esses resultados se assemelham aos encontrados no presente trabalho.

Quanto à associação do HHV-8 com outros vírus em pacientes com IRC, GARCIA-ASTUDILLO & LEYVA-COBIAN, 2006 não encontraram associação entre soropositividade para HHV-8 e soropositividade a HBV, HCV e HIV. No entanto, HLADIK *et al.*, 2003 estudando população de doadores de sangue de Uganda encontraram associação com HBV e HIV. Outrossim, esses pesquisadores comentaram que na infância/adolescência o HHV-8 e HBV poderiam ser transmitidos/adquiridos pela via horizontal, enquanto o HIV e mesmo o HHV-8 seriam transmitidos/adquiridos pela via sexual na vida adulta.

Na Grécia, o estudo longitudinal com 485 pacientes em hemodiálise não mostrou diferença significativa na soroprevalência para HHV-8 (que permaneceu em torno dos 7,0%), após 16 meses de estudo. O tempo médio que esses pacientes permaneceram em hemodiálise foi de quatro anos e quatro meses (variando de dois anos e um mês até sete anos e três meses). Do total dos pacientes analisados 8,0% tinham histórico de transplante renal. Os autores concluíram que a hemodiálise não foi responsável pela transmissão do HHV-8 (ZAVITSANOOU *et al.*, 2006).

É importante ressaltar que os pacientes com IRC do presente estudo não mostraram associação entre soropositividade para HHV-8 e a etiologia da IRC. O mesmo foi encontrado em estudo espanhol realizado com pacientes que necessitavam de transplante renal (GARCIA-ASTUDILLO & LEYVA-COBIAN, 2006).

Embora se desconheça o grau de comprometimento do sistema imunológico na IRC, sabe-se que ela existe e segundo LÖNARD *et al.*, 2007, a imunodeficiência urêmica pode contribuir para a reativação do HHV-8.

Um estudo que mostra que a hemodiálise pode ter contribuído para o desenvolvimento do SK foi o de um paciente soropositivo para o HHV-8 que aos 72 anos de idade iniciou tratamento de hemodiálise e desenvolveu SK disseminado,

diferente do SK clássico próprio da idade. Esse paciente era soronegativo para o HIV, HCV e HBV e tinha hipertensão e diabetes mellitus (YASAR *et al.*, 2007).

Curiosamente, o SK ocorre em indivíduos imunocomprometidos como os soropositivos para HIV, os receptores de transplante e os mais velhos (a partir da quinta ou sexta décadas de vida, quando há imunossupressão própria da idade) (SCHULZ & WEISS, 1995; SCHULZ, 1998; JACOBSON *et al.*, 2000; HENGGE *et al.*, 2002).

Alguns pesquisadores descreveram a doença renal em estágio final como um fator de risco para maior prevalência do HHV-8 quando comparada a pessoas saudáveis, doadores de rim (ALMUNEEF *et al.*, 2001; BERGALLO *et al.*, 2007). Outros discordam com o argumento de que pacientes em diálise só apresentarão imunossupressão quando da administração de drogas que previnem a rejeição do transplante (HERR *et al.*, 2001). O fato é que há melhora clínica do SK e regressão das lesões quando a imunidade do paciente é restaurada, ou seja, quando se interrompe ou diminui a terapia imunossupressora (PENN *et al.*, 1979; MONTAGNINO *et al.*, 1994; LESLONI LA PAROLA *et al.*, 1997; BOWER *et al.*, 2005).

Independentemente da taxa de infecção por HHV-8 ser baixa ou alta, os pacientes soropositivos que se submetem ao transplante renal tem risco aumentado de desenvolver doenças relacionadas ao HHV-8. Isto foi demonstrado em estudo realizado em quatro unidades de transplante da Espanha, e os autores sugeriram a inclusão da sorologia para o HHV-8 na bateria de exames no pré-transplante, tanto para receptores como para doadores de órgãos (GARCIA-ASTUDILLO & LEYVA-COBIAN, 2006).

Da mesma forma, BOECKLE *et al.*, 2005 ressaltaram a importância do diagnóstico precoce de infecção por HHV-8 mesmo em centro com baixa incidência de SK, com vistas a um melhor acompanhamento e tratamento do indivíduo infectado. AVERY *et al.*, 2004 enfatizaram que na fase pré-transplante é importante se realizar a triagem sorológica para vários vírus, com o intuito de reduzir infecções no pós-transplante. De todo modo, embora o HHV-8 seja essencial para que se desenvolva o SK, ele sozinho não é suficiente (SZAJERKA & JABLECK, 2007).

Vários trabalhos descreveram detalhadamente os mecanismos e os genes envolvidos no processo de proliferação celular, inibição da apoptose e imunomodulação exercidos pelo HHV-8 (MILLER *et al.*, 1997; BIBERFILED *et al.*,

1998; SCHULZ & MOORE, 1999; SHARP & BOSHOFF, 2000; FOREMAN, 2001; HENGGE *et al.*, 2002; LEÃO *et al.*, 2002; REZAEI *et al.*, 2006). Alguns apresentaram modelos de multi-etapas para a oncogênese (NEIPEL & FLECKENSTEIN, 1999; ENSOLI *et al.*, 2001), e um deles chegou a defender um papel tardio do HHV-8 na formação do tumor (ENSOLI & STÜRZL, 1999).

Independentemente do momento de atuação do HHV-8 na formação do tumor, o fato incontestável é que o HHV-8 induz resposta do tipo Th2 e a produção de citocinas pró-inflamatórias que criam um microambiente favorável ao início e progressão do tumor. Ainda, mecanismos autócrinos e parácrinos decorrentes da infecção pelo HHV-8, aliados a idade mais avançada, a co-infecção pelo HIV (pela ação da proteína Tat ou pela imunossupressão) e outros fatores como predisposição genética, são os responsáveis pela formação da lesão SK, do PEL ou da MCD.

Dentre os fatores que podem levar os indivíduos com IRC a desenvolverem o SK, destaca-se a idade, que é maior em grande número de pacientes com IRC, como documentado por METAXA-MARIATOU *et al.*, 2004.

Este tipo de associação (idade e positividade ao HHV-8) tem sido documentado em populações endêmicas para esta infecção viral, como indivíduos de países do Mediterrâneo, África e populações indígenas da Amazônia brasileira (SITAS & NEWTON, 2000; HENGGE *et al.*, 2002; CUNHA *et al.*, 2005b). Neles, o HHV-8 pode ser transmitido pela via horizontal durante a infância/adolescência e pela via sexual, na vida adulta, aumentando a soropositividade com o decorrer dos anos, por múltiplas exposições.

No presente trabalho observou-se que nos pacientes com IRC a soropositividade para HHV-8 aumentou com o avançar da idade, o que também foi observado por BERGALLO *et al.*, 2007. Isto significa que deve haver re-exposição ao vírus no decorrer dos anos, mas a custo de quê? Seriam os pacientes com IRC um grupo de risco para adquirir o HHV-8 por predisposição genética, uma vez que não houve associação significativa com variáveis sócio-demográficas e clínicas, apenas com transplante prévio e DSTs? Infelizmente o presente estudo não foi capaz de responder esta questão.

Nos Estados Unidos foi detectado maior risco de desenvolvimento de SK em pacientes submetidos a transplante sólidos com o avançar da idade ($p < 0,001$) (MBULAITEYE & ENGELS, 2006).

Um estudo realizado em Roma com indivíduos HIV-soronegativos, considerados de alto risco para adquirir DSTs, encontrou soroprevalência para o HHV-8 de 9,4% em heterossexuais com múltiplos parceiros e 22,0% em homossexuais masculinos. Houve relação entre soropositividade ao HHV-8 e mais idade (36 anos nos HHV-8-soropositivos versus 32 anos nos HHV-8-soronegativos). Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre sorologia positiva para HHV-8 e gênero ou histórico de DSTs (GIULIANI *et al.*, 2007). Portanto, esses resultados concordam em parte com os obtidos no presente estudo, em que não foi observada associação do HHV-8 com gênero, mas foi encontrada uma tendência à associação com o avançar da idade e com DSTs, principalmente a sífilis.

Quanto ao tipo de anticorpos produzidos pelos pacientes com IRC do presente estudo, houve maior número de amostras HHV-8 soropositivas para anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica de replicação viral. O mesmo foi observado em estudo realizado na Itália com 20 indivíduos HHV-8 soropositivos sob terapia de hemodiálise, em que os 20 resultaram positivos para anticorpos de fase lítica, 16 para LANA e sete para LANA e Lítico (BERGALLO *et al.*, 2007).

Estudos conduzidos em diferentes regiões geográficas com casuísticas de baixo ou de alto risco para adquirir viroses, todos mostraram maior detecção de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do que de fase latente de replicação viral. No entanto, pouco foi discutido a respeito deste achado e curiosamente o mesmo foi observado em pacientes com SK, ou seja, verdadeiramente infectados pelo HHV-8 (BLACKBOWN *et al.*, 1999; PIERROTTI *et al.*, 2000; ENBOM *et al.*, 2002; PARISI *et al.*, 2002; CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2003; SOUZA *et al.*, 2004).

Uma explicação para a maior sensibilidade dos testes sorológicos para anticorpos Lítico poderia ser em função de maior número de antígenos expressos durante a fase lítica de replicação viral, uma maior afinidade/avidez deste tipo de anticorpos ou ainda, maior longevidade destes. De fato, a primeira hipótese é bastante plausível, pois poucos antígenos são expressos durante a fase latente do HHV-8 (SHARP & BOSHOFF, 2000), o que poderia dificultar sua identificação. Corroborando esta hipótese, existe polimorfismo dos genes que codificam os antígenos LANA que levam a demonstrar diferença no seu tamanho, formato e quantidade, dependendo da linhagem celular que se analisa e se utiliza no preparo dos conjuntos de reagentes para a sorologia (GAO *et al.*, 1999; ZHANG *et al.*, 2000).

Estas ponderações poderiam explicar, em parte, a menor sensibilidade dos testes LANA em relação ao Lítico. Além disto, os testes sorológicos LANA e Lítico medem fases diferentes da infecção viral, sendo os anticorpos Líticos marcadores de incidência de infecção e de reativação de infecção latente, enquanto os anticorpos LANA são marcadores de prevalência, ou ainda, de valor prognóstico, pois retratam o potencial oncogênico dos antígenos correspondentes, como sugerido por ENBOM *et al.*, 2002 e observado no presente trabalho.

O estudo de prevalência de anticorpos anti-HHV-8 Lítico realizado na Alemanha com várias populações de diferentes categorias de risco mostrou 13,7% de positividade em indivíduos em diálise e contrastou com 3,9% em indivíduos saudáveis. Houve associação com idade mais avançada (LÖNARD *et al.*, 2007).

No presente trabalho, apesar de ter sido detectado maior número de amostras com sorologia positiva para anticorpos contra antígenos Lítico, os maiores títulos de anticorpos foram detectados contra antígenos LANA, com destaque para os grupos de pacientes com SK (clássico e endêmico). O estudo realizado na África comparou a prevalência de anticorpos anti-HHV-8 entre doadores de sangue e receptores de transplante renal, usando a técnica de IFI-LANA. A soroprevalência encontrada foi semelhante, todavia nos receptores de transplante foi observada tendência estatística marginal para títulos de anticorpos mais altos ($p=0,088$). Os autores sugeriram que títulos altos de anticorpos talvez pudessem refletir carga viral aumentada do HHV-8, e por isso sugeriram a triagem sorológica para o HHV-8 nos receptores de transplante renal imunossuprimidos (STEIN *et al.*, 2004).

Na Alemanha, foi pesquisada a prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em populações de diferentes categorias de risco utilizando as técnicas de IFI-LANA e Lítico, as mesmas usadas no presente estudo. Foi observada maior frequência de soros positivos para antígenos Lítico em relação a antígenos LANA, independentemente do grupo. Os resultados obtidos nos grupos de baixo risco foram: 236 indivíduos doadores de sangue (0,4% LANA e 4,7% Lítico) e 152 profissionais da área da saúde sem contato com grupos de risco (0,7% LANA e 2,0% Lítico). Nos grupos considerados de alto risco: 72 profissionais da área da saúde com contato com grupos de risco (6,9% LANA e 12,5% Lítico), 136 indivíduos HIV-soropositivos (14,7% LANA e 31,6% Lítico), 107 receptores de transplante (20,6% LANA e 29,0% Lítico) e 101 pacientes sob hemodiálise (4,9% LANA e 15,8% Lítico). O título médio de anticorpos para antígenos LANA e Lítico foi 128 nos

doadores de sangue, profissionais da área da saúde e pacientes sob hemodiálise. Em contraste, o título médio de anticorpos para antígenos LANA e Lítico aumentou para 512 nos pacientes considerados imunossuprimidos (receptores de transplante e indivíduos infectados pelo HIV) (GÄETNER *et al.*, 2003).

Em Uganda, ZIEGLER *et al.*, 2003 analisaram fatores de risco associados ao desenvolvimento do SK em indivíduos HIV-soronegativos. Houve maior risco de SK com o aumento do título de anticorpos LANA. Em contrapartida, NEWTON *et al.*, 2003, também em Uganda, não encontraram associação entre título de anticorpos LANA e mais de 50 variáveis sócio-demográficas analisadas; mas encontraram associação com idade mais avançada e maior número de transfusões sanguíneas. A mesma associação de aumento de títulos de anticorpos LANA com o passar dos anos foi descrito por DE SANTIS *et al.*, 2002, quando analisaram população endêmica do Malawi. Esses pesquisadores detectaram maiores títulos de anticorpos LANA em homens e não houve associação com HIV, número de células CD4+ ou presença de SK.

Quanto ao nível sócio-econômico, SITAS & NEWTON, 2000 descreveram na África do Sul maior prevalência de infecção por HHV-8 em população com menor nível educacional e da cor/raça negra. Concluíram que quanto mais alto o status sócio-econômico, maior proteção contra a infecção precoce pelo HHV-8. De fato, populações com poucas condições de higiene e que vivem em locais com falta de saneamento básico estão mais propensas a adquirirem/transmitirem o HHV-8 (COOK *et al.*, 2002; SANTOS-FORTUNA & CATERINO-DE-ARAUJO, 2005).

No presente estudo, o número de indivíduos soropositivos para o HHV-8 no grupo com IRC não oscilou muito dentro de cada nível sócio-econômico. Contudo, foi possível notar que no nível A poucos indivíduos resultaram HHV-8-soropositivos. No entanto, os pacientes dos níveis A e B foram os que produziram os maiores títulos de anticorpos. Isso pode ter como causa uma melhor qualidade de vida destes pacientes, ou seja, melhor nutrição, assistência médica, condições de higiene e formação educacional.

Embora a soroprevalência para o HHV-8 nos pacientes com IRC se mostrou fortemente associada com DSTs, principalmente a sífilis, não houve qualquer dado importante em relação aos títulos de anticorpos produzidos neste grupo de pacientes.

Foi possível observar que a soropositividade para o HHV-8 nos pacientes com IRC aumentou com o decorrer dos anos, porém os títulos de anticorpos foram geralmente maiores nos indivíduos mais jovens, ao contrário do que foi documentado na África (DE SANTIS *et al.*, 2002; NEWTON *et al.*, 2003). No entanto, deve-se ter em mente que o presente estudo usou casuística de IRC com idade mais elevada do que a da África, portanto os menores títulos de anticorpos poderiam estar associados à imunodeficiência natural da idade.

Segundo YASAR *et al.*, 2007, a competência do sistema imunológico diminui com o avançar da idade, e isto facilitaria o escape do HHV-8 do controle imunológico. Esses pesquisadores apontaram doenças sistêmicas como a IRC e a “diabetes mellitus” como supressores da resposta imunológica. Pacientes com diabetes descompensada tem predisposição aumentada para doenças infecciosas. A relação entre IRC, HHV-8 e SK ainda não está bem estabelecida e mais estudos devem ser conduzidos para melhor entender e monitorar tais pacientes.

Em relação ao presente estudo, não houve diferença na soropositividade para o HHV-8 entre o grupo de pacientes com IRC sob TRS e sem TRS, mas quando analisados os títulos de anticorpos produzidos, foi possível observar que os títulos de anticorpos contra antígenos LANA foram maiores no grupo sob TRS; o mesmo foi observado nos politransfundidos. Se por um lado a TRS e o processo de transfusão podem ter estimulado o sistema imunológico a produzir anticorpos, por que somente anticorpos anti-LANA foram produzidos? Uma explicação poderia ser o estado de latência e não a fase lítica de replicação viral em que esses pacientes se encontram. Porém, mais estudos são necessários para responder esta questão.

O estudo realizado na Itália utilizando a técnica de IFI-LANA em amostras de soro de 747 doadores de sangue de diferentes regiões geográficas mostrou 13,8% de positividade. O título médio de anticorpos foi 1819. Os maiores títulos de anticorpos foram detectados em doadores de sangue da região sul do país, considerada de alta incidência de SK (WHITBY *et al.*, 1998).

Levando-se em consideração o gênero dos indivíduos de todos os grupos analisados, foi possível observar maior número de amostras HHV-8-soropositivas no gênero masculino, porém quando se analisou a população total de cada grupo (amostras negativas e positivas) notou-se que sempre houve maior número de homens do que de mulheres e que a proporção dos indivíduos que resultaram

positivos se manteve semelhante à população total; portanto, o efeito de coorte foi documentado também por HLADIK *et al.*, 2003 em estudo conduzido em Uganda.

A única exceção do presente trabalho se fez no grupo de profissionais da área da saúde em que 84,8% eram do gênero feminino e 100,0% dos soros que resultaram IFI-LANA positivo pertenciam a mulheres, o que torna esse grupo diferente dos demais. No entanto, o título destes anticorpos foi baixo e não pode ser excluída a reatividade cruzada de anticorpos por mecanismo de auto-imunidade, por múltiplas gestações e outros fatores.

O mesmo foi observado no estudo de prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em profissionais do sexo feminino da cidade de Imbituba, Santa Catarina, em que foram detectados maior número de soros positivos para anticorpos LANA e com baixos títulos (CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2007). Ainda, outro estudo conduzido com crianças do Rio de Janeiro revelou maior número de soros positivos para o HHV-8 na população feminina (AVELLEIRA *et al.*, 2006). Não foram encontradas explicações para esses resultados.

O que se sabe, é que a população masculina parece ser mais infectada pelo HHV-8 e que existem mais casos de SK em homens. Isto pode ser em virtude da proteção conferida pelos hormônios femininos ou a maior exposição dos homens a fatores de risco relacionados à aquisição do HHV-8, como ambientais, sexuais e outros (LUNARDI-ISKANDAR *et al.*, 1995; HENGGE *et al.*, 2002; CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 1999; 2000).

Nos grupos de pacientes com IRC e SK clássico o aumento da positividade para o HHV-8 esteve claramente relacionado com o aumento da idade, o mesmo não sendo observado nos outros grupos. Porém, é importante ressaltar que o grupo com IRC e com SK clássico foi composto, de maneira geral, por pessoas mais velhas, enquanto nos outros grupos havia total ausência ou presença de poucas pessoas com idade avançada (exceção dos profissionais da área da saúde). Isto é consequência do SK/Aids e o HIV/Aids que levam os pacientes a óbito precocemente. Em Moçambique, por exemplo, a expectativa de vida da população geral é de apenas 37 anos (UNICEF. Overview: Mozambique at a glance), e foi desta região que se originaram os indivíduos com SK endêmico do presente trabalho. Ainda, esta população apresentava SK disseminado pela pele e envolvimento do sistema linfático, com edema generalizado (comunicação pessoal CATERINO-DE-ARAUJO, 2007). Provavelmente a extensão e gravidade das lesões

SK foram as responsáveis pelos maiores títulos de anticorpos detectados neste grupo de pacientes.

DEDICOAT & NEWTON, 2003 em trabalho de revisão bibliográfica de estudos conduzidos no continente africano mostraram que o HHV-8 é endêmico em vários países, sendo o SK raro em alguns deles. Os autores deram ênfase ao fato que após a era Aids houve uma explosão no número de casos de SK em Uganda e Zimbábue com aumento de 20 vezes em relação à era pré-Aids, sendo considerado o câncer mais comum nos homens e o segundo colocado entre as mulheres. Já na África do Sul, houve aumento de três vezes no número de casos de SK pós-Aids: duas vezes em homens e sete vezes em mulheres, passando a relação homem/mulher de 7:1 em 1988, para 2:1 em 2003. Portanto, embora não tenha havido aumento na prevalência de pacientes infectados pelo HHV-8 no continente africano, houve aumento de casos de SK que passou a ter as formas endêmica e epidêmica da doença.

O estudo longitudinal com 400 homossexuais masculinos, dos quais se conhecia a data de soroconversão para o HIV, foram pesquisados os anticorpos anti-HHV-8 e tempo de desenvolvimento de SK. Curiosamente, houve maior número de pacientes que já eram soropositivos para o HHV-8 antes da soroconversão para o HIV, e nenhum deles havia desenvolvido SK. Outros indivíduos soroconverteram para o HHV-8 durante o estudo. Houve pacientes com SK nos HIV positivos relacionados à perda de células CD4 e ao aumento da carga viral do HIV. Os autores discutiram que o HHV-8 foi introduzido nesta população antes do HIV, ou então, que a transmissão do HHV-8 foi mais fácil que do HIV. (JACOBSON *et al.*, 2000). O fato é que o HIV/Aids pode mudar o curso da infecção/doença pelo HHV-8. Assim, o controle da infecção HIV pelo uso de HAART pode indiretamente controlar a infecção HHV-8 e impedir o surgimento do SK-epidêmico, como observado em estudo retrospectivo conduzido no Instituto de Infectologia Emílio Ribas de São Paulo (CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 2000). Essa opção terapêutica deve ser considerada no continente africano que vivencia uma epidemia de Aids que vem dizimando populações de vários países e onde o HHV-8 é endêmico (CATERINO-DE-ARAUJO, 2007).

Como os antígenos LANA são encontrados em altas concentrações na lesão SK e nas células do PEL, isto pode de certa forma confirmar o valor prognóstico da pesquisa de anticorpos LANA (CATHOMAS, 2003; CHEN *et al.*, 2007).

Em concordância com esta hipótese, um trabalho francês identificou dois pacientes com IRC que desenvolveram PEL após o transplante e que resultaram IFI-LANA positivo antes do transplante renal (BOULANGER *et al.*, 2007).

Assim, pelos dados encontrados na literatura e no presente trabalho é possível considerar que uma soroconversão para altos títulos de anticorpos LANA em indivíduos sem manifestações clínicas possa ter valor prognóstico, ou seja, prever o desenvolvimento de doença associada ao HHV-8.

O presente estudo não foi desenhado para responder acerca de doenças relacionadas ao HHV-8, rejeição de enxerto e outras, pois foi um estudo de corte transversal e não longitudinal. No entanto, o fato de 18,0% dos pacientes com IRC estarem infectados pelo HHV-8 assume importância para os centros de diálise e transplante desta região geográfica.

Tomando-se como base os dados da literatura e como sugerido por CATTANI *et al.*, 2001, o presente estudo mostra a importância de se introduzir a sorologia para HHV-8 na bateria de exames dos pacientes com IRC, principalmente no pré-transplante renal, visando um melhor acompanhamento e tratamento dos indivíduos infectados. Ressalta, ainda, a necessidade de se verificar se existe valor prognóstico da pesquisa de anticorpos LANA pelo aumento do título de anticorpos ou da conversão sorológica antes do surgimento de doença.

Faz-se válido lembrar, que não existe concordância entre os testes sorológicos utilizados em todo o mundo e que não existe um padrão ouro para ser usado como referência na pesquisa de anticorpos anti-HHV-8.

RABKIN *et al.*, 1998 compararam os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 usando quatro ensaios de IFI e três ELISAs em soros de diferentes grupos de indivíduos. Verificaram que em populações de baixa prevalência de infecção por HHV-8 como doadores de sangue, houve maior variabilidade de resultados o que pode levar a superestimar ou subestimar o número real de infectados. Ressaltaram a importância dos ensaios disponíveis no comércio para serem usados em inquéritos epidemiológicos, mas não no diagnóstico.

MARTIN *et al.*, 2000 também ao desenvolverem um novo ELISA usaram soros de populações bem definidas, com resultados positivos e negativos na IFI-LANA e IFI-LANA/Lítico (misto), para a calibração do novo ensaio. Esses autores discutiram que os soros LANA positivos eram os verdadeiramente positivos e os

soros IFI-LANA/Lítico negativo, os verdadeiramente negativos. Portanto, controlaram a especificidade e sensibilidade do novo ensaio.

CASPER *et al.*, 2002 recomendaram um algoritmo de testes sorológicos para pesquisa de anticorpos anti-HHV-8 que utiliza o ELISA lisado viral na triagem de soros, e a IFI-LANA como teste confirmatório inclusive nas amostras ELISA “borderline”.

Assim, a técnica de IFI embora extremamente laboriosa e de difícil utilização em laboratórios de rotina, foi uma boa opção no presente trabalho, pois apresenta resultados confiáveis. Porém, a busca de outras opções diagnósticas mais apropriadas para serem usadas em bancos de sangue e unidades de diálise e de transplante é o desafio que se impõe para o futuro na Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Ainda, o seguimento dos pacientes HHV-8-soropositivos se faz necessário com vistas a confirmar o valor prognóstico da pesquisa de anticorpos LANA. Esses estudos se mostram importantes e desafiadores.

Conclusões

CONCLUSÕES

- A prevalência de anticorpos anti-HHV-8 determinada no soro de pacientes com IRC foi de 18,0%, variando de 14,8% a 18,9%.
- Não houve diferença na prevalência de anticorpos anti-HHV-8 entre o grupo sob TRS e o sem TRS.
- A prevalência de anticorpos anti-HHV-8 nos pacientes com IRC foi equiparável à prevalência do grupo com HIV/Aids, considerado de alto risco para infecção pelo HHV-8.
- Houve maior número de indivíduos com sorologia positiva para anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica do HHV-8 e maior título de anticorpos de fase latente (LANA), em todos os grupos analisados, exceção feita aos profissionais da área da saúde.
- As maiores prevalências de anticorpos anti-HHV-8, bem como os maiores títulos de anticorpos para LANA foram detectados nos grupos com SK.
- Os resultados obtidos permitem sugerir o acompanhamento clínico-laboratorial dos pacientes HHV-8 soropositivos com IRC, com vistas a monitorar o título de anticorpos LANA e verificar se este tem valor prognóstico. Caso isto venha a se confirmar, sugerir a introdução da sorologia para HHV-8 na bateria de exames pré-transplante renal.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SULAIMAN, M.H.; MOUSA, D.H.; DHAR, J.M.; AL-KHADER, A. Does regressed posttransplant Kaposi's sarcoma recur following reintroduction of immunosuppression? *American Journal of Nephrology*, v.12, p.384-386, 1992.

ALMUNEEF, M.; NIMJEE, S.; KHOSHNOOD, K.; MILLER, G.; RIGSBY, M. Prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 (HHV-8) in Saudi Arabian patients with and without renal failure. *Transplantation*, v.71, p.1120-24, 2001.

AHMADPOOR, P.; ILKHANIZADEH, B.; SHARIFZADEH, P.; MAKHDoomI, K.; GHAFARI, A.; NAHALI, A.; YEKTA, Z.; NOROOZINIA, F. Seroprevalence of human herpes virus-8 in renal transplant recipients: a single center study from Iran. *Transplantation Proceedings*, v.39, p.1000-1002, 2007.

AMBINDER, R.F.; NEWMAN, C.; HAYWARD, G.S.; BIGGAR, R.; MELBYE, M.; KESTENS, L.; MARCR, E.V.; PIOT, P.; GIGASE, P.; WRIGHT, P.B.; QUINN, T.C. Lack of association of cytomegalovirus with endemic African Kaposi's sarcoma. *Journal of Infectious Diseases*, v.156, n.1, p.193-197, 1987.

ANDREONI, M.; GOLETTI, D.; PEZZOTTI, P.; POZZETTO, A.; MONINI, P.; SARMATI, L.; FARCHI, F.; TISONE, G.; PIAZZA, A.; PISANI, F.; ANGELICO, M.; LEONE, P.; CITTERIO, F.; ENSOLI, B.; REZZA, G. Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. *Journal of Infection*, v.43, p.195-199, 2001.

AVELLEIRA, J.C.R.; LUPI, O.; CATERINO-DE-ARAUJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E. Seroprevalence of HHV-8 infection in the pediatric population of two university hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Dermatology*, v.45, p.381-383, 2006.

AVERY, R.K. Prophylactic strategies before solid organ transplantation. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.17, p.353-356, 2004.

BADEN, L.; KATZ, J. Infectious diseases in the well transplant patient. *Graft*, v.4, p.276-289, 2001.

BARETE, S.; CALVEZ, V.; MOUQUET, C.; BARROU, B.; KREIS, H.; DANTAL, J.; DORENT, R.; DURAND, F.; DIMITROV, Y.; DUPIN, N.; MARCELIN, A.G.; PIETTE, J. BITKER, M.O.; FRANCIS, C. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Archives of Dermatology*, v.136, p.1452-1458, 2000.

BAROZZI, P.; LUPPI, M.; FACCHETTI, F.; MECUCCI, C.; ALÙ, M.; SARID, R.; RASINI, V.; RAVAZZINI, L.; ROSSI, E.; FESTA, S.; CRESCENZI, B.; WOLF, D.G.;

SCHULZ, T.F.; TORELLI, G. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nature Medicine*, v.9, p.554-561, 2003.

BERBER, I.; ALTACA, G.; AYDIN, C.; DURAL, A.; KARA, V.M.; YIGIT, B.; TURKMEN, A.; TITIZ, M.I. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: Predisposing factors and prognosis. *Transplantation Proceedings*, v.37, p.967-968, 2005.

BERGALLO, M.; COSTA, C.; MARGIO, S.; SIDOTI, F.; RE, D.; SEGOLONI, G.P.; CAVALLO, R. Human herpes virus 8 infection in kidney transplant patients from an area of northwestern Italy (Piemonte region). *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.22, p.1757-1761, 2007.

BEYARI, M.M.; HODGSON, T.A.; KONDOWE, W.; MOLYNEX, E.N.; SCULLY, C.M.; PORTER, S.R.; TEO, C.G. Genotypic profile of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) in urine. *Journal of Clinical Microbiology*, v.42, p.3313-3316, 2004.

BIBERFELD, P.; ENSOLI, B.; STURZL, M.; SCHULZ, T.F. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8, cytokines, growth factors and HIV in pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.11, p.97-105, 1998.

BLACKBOURN, D.J.; OSMOND, D.; LEVY, J.A.; LENNETTE, E.T. Increased human herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who have multiple sex contacts with different partners. *Journal of Infectious Diseases*, v.179, p.237-239, 1999.

BLASIO, A.; PALMIERO, G.; RUSSO, D. Kaposi's sarcoma occurring in a young black man after kidney transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.20, p.2839-2841, 2005.

BOECKLE, E.; BOESMUELLER, C.; WIESMAYR, S.; MARK, W.; RIEGER, M.; TABARELLI, D.; GRAZIADEI, I.; HOEFER, D.; ANTRETTER, H.; STELZMUELLER, I.; KRUGMANN, J.; ZANGERLE, R.; HUEMER, H.; POELZL, G.; MARGREITER, R.; BONATTI, H. Kaposi sarcoma in solid organ transplant recipients: a single center report. *Transplantation Proceedings*, v.37, p.1905-1909, 2005.

BOSCH, M.L.; STRAND, K.L.; ROSE, T.M. The gamma herpesviruses: sequence comparisons. *Journal of Virology*, v.72, p.8458-8459, 1998.

BOULANGER, E.; AFONSO, P.V.; YAHIAOUI, Y.; ADLE-BIASSETTE, H.; GABARRE, J.; AGBALIKA, F. Human herpesvirus-8 (HHV-8)-associated primary effusion lymphoma in two renal transplant recipients receiving rapamycin. *American Journal of Transplantation*, n.7, p.1-4, 2007.

BOWER, M.; NELSON, M.; YOUNG, A.M.; THIRLWELL, C.; NEWSOM-DAVIS, T.; MANDALIA, S.; DHILLON, T.; HOLMES, P.; GAZZARD, B.G.; STEBBING, J. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, v.23, p.5224-5228, 2005.

BUBMAN, D.; CESARMAN, E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v.17, n.3, p.717-745, 2003.

CALABRÒ, M.L.; FIORE, J.R.; FAVERO, A.; LEPERA, A.; SARACINO, A.; SCHULZ, T.F.; CHIECO-BIANCHI, L. Detection of human herpesvirus 8 in cervicovaginal secretions and seroprevalence in immunodeficiency virus type 1 – seropositive and-seronegative women. *Journal of Infectious Diseases*, v.179, p.1534-1537, 1999.

CAMPISTOL, J.M.; SCHENA, F.P. Kaposi's sarcoma in renal recipients: the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.22, suppl.1, p.i17-i22, 2007.

CANNON, M.J.; LANEY, A.S.; PELLETT, P.E. Human herpesvirus 8: current issues. *Clinical Infectious Diseases*, v.37, n.1, p.82-87, 2003.

CARBONE, P.H. *Pesquisa de anticorpos dirigidos a antígenos de fase latente e lítica do herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8): prevalência em populações sob risco epidemiológico e em população sadia de São Paulo*. São Paulo. 2003. 150p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

CASPER, C.; KRANTZ, E.; TAYLOR, H.; DALESSIO, J.; CARRELL, D.; WALD, A.; COREY, L.; ASHELEY, R. Assessment of a combined testing strategy for detection of antibodies to human herpesvirus 8 (HHV-8) in persons with Kaposi's sarcoma, persons with asymptomatic HHV-8 infection, and persons at low risk for HHV-8 infection. *Journal of Clinical Microbiology*, v.40, n.10, p.3822-3825, 2002.

CASPER, C.; CARREL, D.; MILLER, K.G.; JUDSON, F.D.; MEIER, A.S.; PAUK J.S.; MORROW, R.A.; COREY, L.; WALD, A.; CELUM, C. HIV serodiscordant sex partners and the prevalence of human herpesvirus 8 infection among HIV negative man who have sex with men: baseline data from the EXPLORE Study. *Sexually Transmitted Infections*, v.82, p.229-235, 2006.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; CALABRÒ, M.L.; FAVERO, A.; SANTOS-FORTUNA E.; DEL MISTRO, A.; ALAVES, V.A.F.; CHIECO-BIANCHI, L. Detection of Herpes Virus (KSHV) DNA sequences in Brazilian patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.1, n.5, p.256-259, 1997.

CATERINO-DE-ARAUJO, A. Human herpesvirus 8 group B and C variants circulating in São Paulo, Brazil. *Journal of Infectious Diseases*, v.177, p.136-1137, 1998.

CATERINO-DE-ARAUJO, A. Herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8) e o sarcoma de Kaposi. *Laes/Haes*, v.119, p.72-84, 1999.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; CALABRÒ, M.L.; SANTOS-FORTUNA, E.; SULEIMAN, J.; CHIECO-BIANCHI, L. Searching for HHV-8 antibodies in serum samples from patients infected with HIV-1 and blood donors from São Paulo, Brazil. *Journal of Infectious Diseases*, v.179, p.1591-1592, 1999.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; CARBONE, P.H.L.; MARTINELLI, F.L.B.; SANTOS-FORTUNA, E.; MOREIRA, A.A.; SULEIMAN, J.; BARRA, L.A.C. Absence of an association between the presence of HHV-8 antibodies and the development of Kaposi's sarcoma in HIV-1-infected patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS*, v.14, p.1455-1457, 2000.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E.; CARBONE, P.H.L.; CIBELLA, S.E.; MOREIRA, A.A. Human herpesvirus 8 (HHV-8) antibodies among women from São Paulo, Brazil. Association with behavioral factors and Kaposi's sarcoma. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.7, n.6, p.395-401, 2003.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; CIBELLA, S.E.L. Searching for antibodies to HHV-8 in children born to HIV-1 infected mothers from São Paulo, Brazil: relationship to maternal infection. *Journal of Tropical Pediatrics*, v.49, n.4, p.247-250, 2003.

CATERINO-DE-ARAUJO, A. The fight against Kaposi's sarcoma in AIDS – Lessons from Brazil. *Southern African Journal of HIV Medicine*, v.26, p.53-54, 2007.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E.; MAGRI, M.C.; SCHUELTER-TREVISOL, F.; SILVA, M.V. Latent human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in female commercial sex workers from Imbituba, Santa Catarina, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.11, n.1, p.9-11, 2007.

CATERINO-DE-ARAUJO, A.; MAGRI, M.C.; SANTOS-FORTUNA, E.; SOUZA, J.F.; SENS, Y.A.S.; PEDRO, J. Human herpesvirus 8 infection in hemodialysis patients from São Paulo, Brazil: preliminary results. *Transplantation Proceedings*, v.39, n.10, p.3044-3046, 2007.

CATHOMAS, G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV-8) as a tumor virus. *Herpes*, v.10, p.3, 2003.

CATTANI, P.; CAPUANO, M.; GRAFFEO, R.; RICCI, R.; CERIMELE, F.; CERIMELE, D.; NANNI, G.; FADDA, G. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *Journal of Clinical Microbiology*, v.39, p.506-508, 2001.

CHANG, Y.; CESARMAN, E.; PESSIN, M.S.; LEE, F.; CULPEPPER, J.; KNOWLES, D.M.; MOORE, P.S. Identification of herpesvirus like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, v.266, p.1865-1869, 1994.

CHEN, Y.-B.; RAHEMTULLAH, A.; HOECHBERG, E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist*, v.12, p.569-576, 2007.

COOK, R.D.; HODGSON, T.A.; WAUGH, A.C.W.; MOLYNEUX, E.M.; BORGSTEIN, E.; SHERRY, A.; TEO, C.-G.; PORTER, S.R. Mixed patterns of transmission of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) in Malawian families. *Journal of General Virology*, v.83, p.1613-1619, 2002.

CUNHA, A.M.G.; COSTA, S.C.B.; COSTA, F.F.; CATERINO-DE-ARAUJO, A.; FILHO, B.G.C. Serological and molecular detection of HHV-8 in Brazilian populations. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.9, n.5, p.442, 2005a.

CUNHA, A.M.G.; CATERINO-DE-ARAUJO, A.; COSTA, S.C.B.; SANTOS-FORTUNA, E.; BOA-SORTE, N.C.A.; GONÇALVES, M.S.; COSTA, F.F.; GALVÃO-CASTRO, B. Increasing seroprevalence of Human herpesvirus 8 (HHV-8) with age confirms HHV-8 endemicity in Amazon Amerindians from Brazil. *Journal of General Virology*, v.86, n.9, p.2433-2437, 2005b.

DANTAL, J.; SOULILLOU, J.-P. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *New England Journal of Medicine*, v.352, n.13, p.1371-1373, 2005.

DE SANTIS, S.; PAU, C.-P.; ARCHIBALD, L.K.; NWANYANWU, O.C.; KAZEMBE, P.N.; DOBBIE, H.; JARVIS, W.R.; JASON, J. Demographic and immune correlates of human herpesvirus 8 seropositivity in Malawi, Africa. *International Journal of Infectious Diseases*, v.6, p.266-271, 2002.

DEDICAT, M.; NEWTON, R. Review of the distribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in Africa in relation to the incidence of Kaposi's sarcoma. *British Journal of Cancer*, v.88, p.1-3, 2003.

DI STEFANO, M.; FIORE, J.R.; PEPE, V.; CANTATORE, S.; GRECO, P.; INGRASSIA, F.; DI MAURO, L. A search for antibodies to HHV-8 in hemodialysis patients from south-eastern Italy argues against HHV-8 spread in hemodialysis units. *Journal of Clinical Virology*, v.37, p.75-76, 2006.

DOLLARD, S.C.; NELSON, K.E.; NESS, P.M.; STAMBOLIS, V.; KUEHNERT, M.J.; PELLET, P.E.; CANNON, M.J. Possible transmission of human herpesvirus-8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion*, v.45, p.500-503, 2005.

DUKERS, N.H.T.M.; RENWICK, N.; PRINS, M.; GESKUS, R.B.; SCHULZ, T.F.; WEVERLING, G.J.; COUTINHO, R.A.; GOUDSMIT, J. Risk factors for human herpesvirus 8 seropositivity and seroconversion in a cohort of homosexual men. *American Journal of Epidemiology*, v.151, p.213-224, 2000.

EBERHARD, O.K.; KLIEM, V.; BRUNKHORST, R. Five cases of Kaposi's sarcoma in kidney graft recipients: possible influence of the immunosuppressive therapy. *Transplantation*, v.67, n.1, p.180-184, 1999.

EDELMAN, D.C. Human herpesvirus 8: a novel pathogen. *Virology Journal*, v.2, n.78, p.1-32, 2005.

EL-AGROUDY, A.E.; EL-BAZ, M.A.; ISMAIL, A.M.; ALI-EL-DEIN, B.; EL-DEIN, A.B.S.; GHONEIM, M.A. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in Egyptian kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, v.3, p.1595-1599, 2003.

EMOND, J.P.; MARCELIN, A.G.; DORENT, R.; MILLIANCOURT, C.; DUPIN, N.; FRANCES, C.; AGUT, H.; GANDJBAKHCH, I.; CALVEZ, V. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in heart transplant recipients. *Journal of Clinical Microbiology*, v.40, p.2217-2219, 2002.

ENBOM, M.; URASSA, W.; MASSAMBU, C.; THORSTENSSON, R.; MHALU, F.; LINDE, A. Detection of human herpesvirus 8 DNA in serum from blood donors with HHV-8 antibodies indicates possible bloodborne virus transmission. *Journal of Medical Virology*, v.68, p.264-267, 2002.

ENGELS, E.A.; ATKINSON, J.O.; GRAUBARD, B.I.; McQUILLAN, G.M.; GAMACHE, C.; MBISA, G.; COHN, S.; WHITBY, D.; GOEDERT, J.J. Risk factor for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *Journal of Infectious Diseases*, v.196, p.199-207, 2007.

ENSOLI, B.; STÜRZL, M. HHV-8 and multistep tumorigenesis. *Trends in Microbiology*, v.7, n.8, p.310-312, 1999.

ENSOLI, B.; SGADARI, C.; BASILLARI, G.; SIRIANNI, M. C.; STÜRZL, M.; MONINI, P. Biology of Kaposi's sarcoma. *European Journal of Cancer*, v.37, p.1251-1269, 2001.

FARGE, D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: Group Collaboratif de Recherche en Transplantation le L'île de France. *European Journal of Medicine*, v.2, n.6, p.339-343, 1993.

FARGE, D.; LEBBÉ, C.; MARJANOVIC, Z.; TUPPIN, P.; MOUQUET, C.; PERALDI, M.-N.; LANG, P.; HIESSE, C.; ANTOINE, C.; LEGENDRE, C.; BEDROSSIAN, J.; GAGNADOUX, M.F.; LOIRAT, C.; PELLET, C.; SHELDON, J.; GOLMARD, J.-L.; AGBALIKA, F.; SCHULZ, T.F. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Transplantation*, v.67, p.1236-1242, 1999.

FERREIRA, P.C.; PEREIRA, J.M.; OLIVEIRA, I.; PINHO, C.; CARDOSO, A.; REIS, J.; AMARANTE, J. Unusual Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.20, p.2830-2831, 2005.

FOREMAN, K.E. Kaposi's sarcoma: the role of HHV-8 and HIV-1 in pathogenesis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. Disponível em: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FERM%2FERM3_09%2FS1462399401002733a.pdf&code=ecc7a2ce8b3620f93395fd739ff44a29. Acesso em: 26 mar. 2001.

FRANCÈS, C. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.13, n.11, p.2768-2773, 1998.

FRANCÈS, C.; MOUQUET, C.; MARCELIN, A.G.; BARETE, S.; AGHER, R.; CHARRON, D.; BENALIA, H.; DUPIN, N.; PIETTE, J.C.; BITKER, M.O.; CALVEZ, V. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus 8 infection. *Transplantation*, v.69, n.9, p.1776-1779, 2000.

FREITAS R.B.; FREITAS, M.R.; LINHARES, A.C. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belém, Pará, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.44, n.6, p.309-313, 2002.

GÄRTNER, B.C.; KLOSS, A.; KAUL, H.; SESTER, U.; ROEMER, K.; PEES, H.; KÖHLER, H.; MUELLER-LANTZSCH, N. Risk of occupational human herpesvirus 8 infection for health care workers. *Journal of Clinical Microbiology*, v.41, n.5, p.2156-2157, 2003.

GAO, S.J.; ZHANG, Y.J.; DENG, J.H.; RABKIN, C.S.; FLORE, O.; JENSON, H.B. Molecular polymorphism of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8) latent nuclear antigen: evidence for a large repertoire of viral genotypes and dual infection with different genotypes. *Journal of Infectious Diseases*, v.180, p.1466-1476, 1999.

GARCIA-ASTUDILLO, L.A.; LEYVA-COBIÁN, F. Human herpesvirus-8 infection and Kaposi's sarcoma after liver and kidney transplantation in different geographical areas of Spain. *Transplant Immunology*, v.17, p.65-69, 2006.

GIRALDO, G.; BETH, E.; HUANG, E.-S. Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus (CMV). *International Journal of Cancer*, v.26, p.23-29, 1980.

GIULIANI, M.; CORDIALI-FEI, P.; CASTILLETI, C.; DI CARLO, A.; PALAMARA, G.; BOROS, S.; REZZA, G. Incidence of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection among HIV-uninfected individuals at high risk for sexually transmitted infections. *BMC Infectious Diseases*, n.7, p.143-150, 2007.

GOMES, P.S. *Avaliação da soroprevalência de herpesvírus humano 8 (HHV-8, vírus associado ao sarcoma de Kaposi) em doadores e receptores de transplante renal.*

São Paulo. 2003. 104p. Dissertação de Mestrado - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.

GRULICH, A.E.; OLSEN, S.J.; LUOK, K.; HENDRY, O.; CUNNINGHAM, P.; COOPER, D.A. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a sexual transmissible infection? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, v.20, p.387-393, 1999.

GUTTMAN-YASSKY, E.; KRA-OS, Z.; DUBNOV, J.; FRIEDMAN-BIRNBAUM, R.; SEGAL, I.; ZALTZMAN, N.; ROTH, T.; SCHWARTZ, F.; LINN, S.; ROZENMAN, D.; DAVID, M.; SILBERMANN, M.; BARCHANA, M.; BERGMAN, R.; SARID, R. Infection with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among families of patients with classic Kaposi's sarcoma. *Archives of Dermatology*, v.141, n.11, p.1429-1434, 2005.

HARRINGTON Jr., W.; SIECZKOWSKI, L.; SOSA, C.; CHAN-A-SUE, S.; CAI, J.P.; CABRAL, L.; WOOD, C. Activation of HHV-8 by HIV-1 tat. *Lancet*, v.349, n.9054, p.774-775, 1997.

HAVERKOS, H.W.; CURRAN, J.W.C. The current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, v.32, n.6, p.330-339, 1982.

HENGGE, U.R.; RUZICKA, T.; TYRING, S. K.; STUSCHKE, M.; ROGGENDORF, M.; SCHUARTZ, R.A.; SEEGER, S. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV-8 associated diseases. Part 1. Epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infectious Diseases*, v.2, p.281-292, 2002.

HERR, H.; KIM, J.U.; KANG, G.H.; MOON, K.-C.; KOH, J.-K. Kaposi's sarcoma occurring during short-term dialysis: report of two cases. *Journal of Korean Medical Science*, v.16, p.130-134, 2001.

HLADIK, W.; DOLLARD, S.C.; DOWNING, R.G.; KATAAHARA, P.; PELLETT, P.E.; KARON, J.M.; MERMIN, J.; LACKRITZ, E.M. Kaposi's sarcoma in Uganda: risk factors for human herpesvirus 8 infection among blood donors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v.33, p.206-210, 2003.

HLADIK, W.; DOLLARD, S.C.; MERMIN, J.; FOWLKES, A.L.; DOWNING, R.; AMIN, M.M.; BANAGE, F.; NZARO, E.; KATAAHA, P.; DONDERO, T.J.; PELLETT, P.E.; LACKRITZ, E.M. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusions. *New England Journal of Medicine*, v.355, p.1331-1338, 2006.

HUSSEIN, M.M.; MOOIJ, J.M.; ROUJOLEH, H.M. Regression of post-transplant Kaposi sarcoma after discontinuing cyclosporin and giving mycophenolate mofetil instead. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.15, p.1103-1104, 2000.

HSU, Y.H.; LIN, D.Y.; LIOU, H.H. Human herpesvirus-8 infection in hemodialysis patients from eastern Taiwan-Hualien. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, v.18, n.8, p.393-396, 2002.

IFUDU, O.; MACEY, L.J.; FRIEDMAN, E.A. Overt malignancy in long-term hemodialysis patients. *Journal of the Association for Academic Minority Physicians*, v.8, n.3, p.48-51, 1997.

JACOBSON, L.P.; JENKENS, F.J.; SPRINGER, G.; MUÑOZ, A.; SHAH, K.V.; PHAIR, J.; ZHANG, Z.; ARMENIAN, H. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 and human herpesvirus type 8 infections on the incidence of Kaposi's sarcoma. *Journal of Infectious Diseases*, v.181, p.1940-1949, 2000.

KAPELUSHNIK, J.; ARIAD, S.; BENHARROCH, D.; LANDAU, D.; MOSER, A.; DELSOL, G.; BROUSSET, P. Post renal transplantation human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorder and Kaposi's sarcoma. *British Journal of Haematology*, v.113, p.425-428, 2001.

KAPOSI, M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of skin. *Archives of Dermatology and Syphilology*, v.4, p.265-273, 1872.

KEDES, D.H.; OPERSKALSKI, E.; BUSCH, M.; KOHN, R.; FLOOD, J.; GANEM, D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (KSHV): Distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nature Medicine*, v.2, n.8, p.918-924, 1996.

KETTELER, M.; KUNTER, U.; FLOEGE, J. An update on herpes virus infections in graft recipients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.18, p.1703-1706, 2003.

KIM, H.J.; LEE, T.W.; IHM, C.G.; KIM, M.J. Prevalence of cancer in Korean recipients of renal transplant. *Nephrology*, v.7, p.198-204, 2002.

LEÃO, J.C.; CATERINO-DE-ARAUJO, A.; PORTER, S.R.; SCULLY, C. Human herpesvirus 8 (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Revista do Hospital das Clínicas*, v.57, n.4, p.174-186, 2002.

LESLONI LA PAROLA, I.; MASINI, C.; NANNI, G.; DI OCIAIUTI, A.; PANOCCHIA, N.; CERIMELE, D. Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients: experience at the catholic university in Rome, 1988-96. *Dermatology*, v.194, p.229-233, 1997.

LEBBE, C.; AGBALIKA, F.; DE CREMOUX, P.; DEPLANCHE, M.; RYBOJAD, M.; MASGRAU, E.; MOREL, P.; CALVO, F. Detection of human herpesvirus 8 and human T-cell lymphotropic virus type 1 sequences in Kaposi sarcoma. *Archives of Dermatology*, v.133, n.1, p.25-30, 1997.

LEVY, J.A. Three new human herpesvirus (HHV-6, 7, 8). *Lancet*, v.349, p.558-563, 1997.

LÖNARD, B.M.; SESTER, M.; SESTER, U.; PEES, H.W.; MUELLER-LANTZSCH, N.; KÖHLER, H.; GÄRTNER, B.C. Estimation of human herpesvirus 8 prevalence in high-risk patients by analysis of humoral and cellular immunity. *Clinical Transplantation*, v.84, n.1, p.40-45, 2007.

LUNARDI-ISKANDAR, Y.; BRYANT, J.L.; ZEMAN, R.A.; LAM, V.A.; SAMANIEGO, F.; BESNIER, J.M.; HERMANS, P.; THIERRY, A.R.; GILL, P.; GALLO, R.G. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by human pregnancy hormone. *Nature*, v.375, p.64-68, 1995.

MAGRI, M.C.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes em diálise e em fila de transplante renal. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista*, v.3, n.36, 2006. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa36_monografia.htm. Acesso em: 4 jan. 2007.

MARTIN, J.N.; GANEM, D.E.; OSMOND, D.H.; PAGE-SHAFER, K.A.; MACRAE, D.; KEDES, D.H. Sexual transmission on the natural history of human herpesvirus 8 infection. *New England Journal of Medicine*, v.338, n.14, p.948-954, 1998.

MARTIN, J.N.; AMAD, Z.; COSSEN, C.; LAM, P.K.; KEDES, D.H.; PAGE-SHAFER, K.A.; OSMOND, D.H.; FORGHANI, B. Use of epidemiologically well-defined subjects and existing immunofluorescence assays to calibrate a new enzyme immunoassay for human herpesvirus 8 antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, v.38, n.2, p.696-701, 2000.

MAYAMA, S.; CUEVAS, L.E.; SHELDON, J.; OMAR, O.H.; SMITH, D.H.; OKONG, P.; SILVER, B.; HART, C.A.; SCHULZ, T.F. Prevalence and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in Ugandan children and adolescents. *International Journal of Cancer*, v.77, p.817-820, 1998.

MELBYE, M.; COOK, P.M.; HJALGRIM, H.; BEGTRUP, K.; SIMPSON, G.R.; BIGGAR, R.J.; EBBESEN, P.; SCHULZ, T.F. Risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men. *International Journal of Cancer*, v.77, p.543-548, 1998.

METAXA-MARIATOU, V.; CHIRAS, T.; LOLI, A.; GAZOULI, M.; VALLIS, D.; NASIOULAS, G. Molecular analysis of Kaposi's sarcoma occurring during haemodialysis. *Clinical and Experimental Dermatology*, v.29, p.188-191, 2004.

MBULAITEYE, S.M.; ENGELS, E.A. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). *International Journal of Cancer*, v.119, p.2685-2691, 2006.

MBULAITEYE, S.; MARSHALL, V.; BAGNI, R.K.; WANG, C.-D.; MBISA, G.; BAKAKI, P.M.; OWOR, A.M.; NDUGWA, C.M.; ENGELS, E.A.; KATONGOLE-MBIDDE, E.

BIGGAR, R.J.; WHITBY, D. Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution with the host. *Journal of Infectious Diseases*, v.193, n.9, p.1250-1257, 2006.

MENDEZ, J.C.; PAYA, C.V. Kaposi's sarcoma and transplantation. *Herpes*, v.7, p.18-23, 2000.

MESRI, E.; CESARMEN, E.; ARVANITAKIS, L.; RAFII, S.; MOORE, M.A.S.; POSNETT, D.N.; KNOWLES, D.M.; ASCH, A.S. Human herpesvirus 8/kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a new transmissible virus that infects B cells. *Journal of Experimental Medicine*, v.183, p.2385-2390, 1996.

MILLER, G.; HESTON, L.; GROGAN, E.; GRADOVILLE, L.; RIGSBY, M.; SUN, R.; SHEDD, D.; KUSHNARYOV, V.M.; GROSSBERG, S.; CHANG, Y. Selective switch between latency and lytic replication of Kaposi's sarcoma herpesvirus and Epstein-Barr virus in dually infected body cavity lymphoma cells. *Journal of Virology*, n.71, p.314-324, 1997.

MILLER, C.S.; BERGER, J.R.; MOOTOOR, Y.; AVDIUSHKO, S.A.; ZHU, H.; KRYSCIO, R.J. High prevalence of multiple human herpesvirus in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, v.44, n.7, p.2409-2415, 2006.

MONINI, P.; LELLIS, L.; FABRIS, M.; RIGOLIN, F.; CASSALE, E. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *New England Journal of Medicine*, v.334, n.18, p.1168-1179, 1996.

MONTAGNINO, G.; BENCINI, P.L.; TARANTINO, A.; CAPUTO, R.; PONTICELLI, C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients report of 13 cases. *American Journal of Nephrology*, v.14, p.121-126, 1994.

MOORE, P.S.; GAO, S.-J.; DOMINGUES, G.; CESARMAN, E.; LUNGU, O.; KNOWLES, D.M.; GARBER, R.; PELLET, P.E.; MCGEOCH, D.J.; CHANG, Y. Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *Journal of Virology*, v.70, n.1, p.549-558, 1996.

MOREIRA, A.A. *Pesquisa de sítios de restrição enzimática em segmento da ORF K1 do genoma de herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em isolados clínicos de São Paulo: relação com subtipos virais e implantação da técnica de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism Analyses) para determinar subtipos virais.* São Paulo. 2003. 150p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

NAMPOORY, M.R.N.; JOHNY, K.V.; SARKAR, C.; AL-MASRY, I.; AL-HILALI, N.; ANIM, J.T. The dialysed patient with both Castleman disease and Kaposi sarcoma. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, v.13, p.2373-2376, 1998.

NEIPEL, F.; ALBRECHT, J.C.; FLECKENSTEIN, B. Cell-homologous genes in the Kaposi's sarcoma-associated rhadinovirus human herpesvirus 8: determinants of its pathogenicity? *Journal of Virology*, v.71, n.6, p.4187-4192, 1997.

NEIPEL, F.; FLECKENSTEIN, B. The role of HHV-9 in Kaposi's sarcoma. *Seminars in Cancer Biology*, v.9, p.151-164, 1999.

NEWTON, R.; ZIEGLER, J.; BOURBOULIA, D.; CASABONNE, D.; BERAL, V.; MBIDDE, E.; CARPENTER, L.; REEVES, G.; PARKIN, D.M.; WABINGA, H.; MBULAITEYE, S.; JAFFE, H.; WEISS, R.; BOSHOFF, C.; SEMBAJWE, V.; KALINAKI, M.; BYANSI, R.; RWATOORO, C.; NAMBOOZE, S.; TUSHIMIERE, B.; BYABAZAIRE, N.; BITAMAZIRE, E.; KATABIRA, E.; MUGERWA, J.; TINDYEBWA, D.; ATEENYI-AGABA, C.; MARUM, L.; WHITWORTH, J.; RICHARDSON, B.; de COCK, K. The sero-epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV-HHV-8) in adults with cancer in Uganda. *International Journal of Cancer*, v.103, n.2, p.226-232, 2003.

O'BRIEN, T.R.; KEDES, D.; GANEM, D.; MACRAE, D.R.; ROSENBERG, P.S.; MOLDEN, J.; GOEDERT, J.J. Evidence for current epidemics of human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1 in US homosexual men: rates, risk factors, and relationship to Kaposi's sarcoma. *Journal of Infectious Diseases*, v.180, p.1010-1017, 1999.

PARISI, S.C.; SARMATI, L.; PAPPAGALLO, M.; MAZZI, R.; CAROLO, G.; FARCHI, F.; NICASTRI, E.; CONCIA, E.; REZZA, G.; ANDREONI, M. Prevalence trend and correlates of HHV-8 infection in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v.29, n.3, p.295-299, 2002.

PARRAVACINI, C.; OLSEN, S.J.; CAPRA, M.; POLI, F.; SIRCHIA, G.; GAO, S.J.; BERTI, E.; NOCERA, A.; ROSSI, E.; BESTETTI, G.; PIZZUTO, M.; GALLI, M.; MORONI, M.; MOORE, P.S.; CORBELLINO, M. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood*, v.90, p.2826-2829, 1997.

PATEL, N.; SALIFU, M.; SUMRANI, N.; DISTANT, D.; HONG, J.; MARKELL, M.; BRAVERMAN, A.S. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma with Paclitaxel. *American Journal of Transplantation*, v.2, p.877-879, 2002.

PAUK, J.; HUANG, M.; BRODIE, S.J.; SELKE, M.S. Mucosal shedding of HHV-8 in men. *New England Journal of Medicine*, v.343, n.19, p.1369-1377, 2000.

PELLET, P.E.; WRIGHT, D.J.; ENGELS, E.A.; ABLASHI, D.V.; DOLLARD, S.C.; FORGHANI, B.; GLYNN, S.A.; GOEDERT, J.J.; JENKINS, F.J.; LEE, T.-H.; NEIPEL, F.; TODD, D.S.; WHITBY, D.; NEMO, G.J.; BUSH, M.P. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion*, v.43, n.9, p.1260-1268, 2003.

PENN, I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: report of 20 cases. *Transplantation*, v.27, n.1, p.8-11, 1979.

PENN, I. Kaposi's sarcoma in transplants recipients. *Transplantation*, v.64, p.669, 1997.

PICA, F.; VOLPI, A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.20, p.152-156, 2007.

PIERROTTI, L.C. *Estudo da prevalência e fatores de risco para a infecção pelo herpesvirus humano 8 (HHV-8) em pacientes com HIV/AIDS do Município de Santos, Estado de São Paulo*. São Paulo. 2000. 150p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo.

PIERROTTI, L.C.; ETZEL, A.; SEGURADO, A.A.C.; SUMITA, L.N.; FREIRE, W.S.; SOUZA, V.A.U.F. Prevalência de infecção pelo herpesvírus humano 8 (HHV-8) em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) do município de Santos, São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.33, supl., p.449-450, res.201-TL, 2000.

RABKIN, C.S.; SCHULZ, T.F.; WHITBY, D.; LENNETTE, E.T.; MAGPONTAY, L.; CHATLYNNE, L.; BIGGAR, R.J. Interassay correlation of human herpesvirus 8 serologic tests. *Journal of Infectious Diseases*, v.178, p.304-309, 1998.

REGAMEY, N.; CATHOMAS, G.; SCHWAGER, M.; WERNLI, M.; HARR, T.; ERB, P. High human herpesvirus 8 seroprevalence in the homosexual population in Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology*, v.36, n.6, p.1784-1786, 1998.

REZAEI, S.A.; CUNNINGHAM, C.; DAVISON, A.J.; BLACKBOURN, D.J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immune modulation: an overview. *Journal of General Virology*, v.87, p.1781-1804, 2006.

RODRIGUES, E. *Sarcoma de Kaposi em mucosa oral de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: aspectos clínicos, morfológicos e virológicos*. São Paulo. 2000. 161p. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo.

RUSSO, J.J.; BOHENZKY, R.A.; CHIEN, M.-C.; CHEN, J.; YAN, M.; MADDALENA, D.; PARRY, J.P.; PERUZZI, D.; ADELMAN, I.; CHANG, Y.; MOORE, P.S. Nucleotide sequence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.93, p.14862-14867, 1996.

SAID, M.A.; SHERIF, A.F.; MORSI, H.H. Changing pattern of malignancy among Egyptian populations. *Egyptian Journal of Oncology*, v.7, p.234-243, 1990.

SAMHAN, M.; AL-MOUSAWI, M.; DONIA, F.; FATHI, T.; NASIM, J.; NAMPOORY, M.R.N. Malignancy in renal recipients. *Transplantation Proceedings*, v.37, p.3068-3070, 2005.

SANTOS-FORTUNA, E.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Confirming shedding of human herpesvirus 8 in urine from infected patients in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, v.43, n.2, p.1008, 2005.

SCHULZ, T.F.; WEISS, R.A. Kaposi's sarcoma: a finger on the culprit. *Nature*, v.373, p.17-18, 1995.

SCHULZ, T.F.; MOORE, P.S. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a new human tumor virus, but how? *Trends in Microbiology*, v.7, n.5, p.196-200, 1999.

SHARP, T.V.; BOSHOF, C. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: from cell biology to pathogenesis. *IUBMB Life*, v.49, p.97-104, 2000.

SITAS, F.; NEWTON, R. Kaposi's sarcoma in South Africa. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, v.28, p.1-4, 2000.

SOUZA, V.A.U.F.; SUMITA, L.M.; FREIRE, W.; SATO, H.K.; GANDI, J.L.; PIERROTTI, L.C.; NASCIMENTO, M.C.; PANNUTI, C.S. Prevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in populations with and without risk for infection in São Paulo state. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.37, n.1, p.123-127, 2004.

STALLONE, G.; SCHENA, A.; INFANTE, B.; DI PAOLO, S.; LOVERRE, A.; MAGGIO, G.; RANIERI, E.; GESULADO, L.; SCHENA, F.P.; GRANDALIANO, G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, v.352, n.13, p.1317-1323, 2005.

STEIN, L.; CARRARA, H.; NORMAN, R.; ALAGIOZOGLOU, L.; MORRIS, L.; SITAS, F. Antibodies against human herpesvirus 8 in South African renal transplant recipients and blood donors. *Transplant Infectious Disease*, v.6, p.69-73, 2004.

SZAJERKA, T.; JABLECK, J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Reviews*, v.9, p.230-236, 2007.

THAUNAT, O.; MAMZER-BRUNEEL, M.F.; AGBALIKA, F.; VALENSI, F.; VENDITTO, M.; LEBRE, C.; FRANCES, C.; KANIA, R.; CHATENOD, L.; ANTOINE, C.; KAVERI, S.; KREIS, H.; MORELON, E. Severe human herpesvirus-8 primary infection in a renal transplant patient successfully treated with anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood*, v.107, n.7, p.3009-3010, 2006.

UNICEF. Overview: Mozambique at a glance. Disponível em: <http://www.unicef.org/mozambique/overview.html>. Acesso em: 22 jan. 2008.

WANG, C.-Y.E.; SCHROETER, A.L.M.D.; SU, W.P.D. Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Kaposi's Sarcoma. *Mayo Clinic Proceedings*, v.70, p.869-879, 1995.

WEIGERT, A.L.; PIRES, A.; ADRAGÃO, T.; CARDOSO, E.; CARDOSO, C.; SANCHO, R.; TRINDADE, H.; SERPA PIMENTEL, M.; CASQUEIRO, A.; MACHADO, D. Human herpes virus-8 serology and DNA analysis in recipients of renal allografts showing Kaposi's sarcoma and their respective donors. *Transplantation Proceedings*, v.36, p.902-904, 2004.

WHITBY, D.; LUPPI, M.; BAROZZI, P.; BOSHOF, C.; WEISS, R.A.; TORELLI, G. Human herpesvirus 8 seroprevalence in blood donors and lymphoma patients from different regions of Italy. *Journal of the National Cancer Institute*, v.90, n.5, p.395-397, 1998.

WIDMER, I.C.; ERB, P.; GROB, H.; ITIN, P.; BAUMANN, M.; STALDER, A.; WEBER, R.; CATHOMAS, G. Human herpesvirus 8 oral shedding in HIV-infected men with and without Kaposi's sarcoma. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v.42, p.420-425, 2006.

YASAR, S.; MANSUR, A.T.; GÖKTAY, F.; AYDINGÖZ, I.E. HHV-8 positive Kaposi sarcoma in a patient with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: No regressive effect of captopril. *European Journal of Dermatology*, v.17, n.2, p.153-156, 2007.

YOSHIKAWA, T. Significance of human herpesviruses to transplant recipients. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.16, p.601-606, 2003.

ZAGO, A.M. *Identificação do herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8) em pacientes HIV positivos e negativos: associação com o sarcoma Kaposi, prevalência e fatores de risco*. Vitória, 1999. 124p. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Espírito Santo.

ZAVITSANOU, A.; SYPSA, V.; PETRODASKALAKI, M.; PSICHOIOU, M.; KATSOLIDOU, A.; BOETIS, J.; HADJICONSTANTINO, V.; KARALIS, D.; KALAPOTHAKI, V.; HATZAKIS, A. Human herpesvirus 8 infection in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, v.47, n.1, p.167-170, 2006.

ZHANG, Y.J.; DENG, J.H.; RABKIN, C.; GAO S.J. Hot-spot variations of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latent nuclear antigen and application in genotyping by PCR-RFLP. *Journal of General Virology*, v.81, p.2049-2058, 2000.

ZIEGLER, J.; NEWTON, R.; BOURBOULIA, D.; CASABONNE, D.; BERAL, V.; MBIDDE, E.; CARPENTER, L.; REEVES, G.; PARKIN, D.M.; WABINGA, H.; MBULAITEYE, S.; JAFFE, H.; WEISS, R.; BOSHOF, C.; SEMBAJWE, V.; KALINAKI, M.; BYANSI, R.; RWATOORO, C.; NAMBOOZE, S.; TUSHIMIERE, B.; BYABAZAIRE, N.; BITAMAZIRE, E.; KATABIRA, E.; MUGERWA, J.; TINDYEBWA,

D.; ATEENYI-AGABA, C.; MARUM, L.; WHITWORTH, J.; RICHARDSON, B.; DE COCK, K. Risk factors for Kaposi's sarcoma: a case-control study of HIV-seronegative people in Uganda. *International Journal of Cancer*, v.103, n.2, p.233-240, 2003.

Anexos

ANEXOS

Anexo A – Artigo publicado - Transplantation Proceedings

Human Herpesvirus-8 Infection in Hemodialysis Patients From São Paulo, Brazil: Preliminary Results

A. Caterino-de-Araujo, M.C. Magri, E. Santos-Fortuna, J.F. Souza, Y.A.S. Sens, and P. Jabur

ABSTRACT

Epidemiological studies conducted in endemic areas of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection have shown iatrogenic Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. Hemodialysis has not yet been demonstrated to be a route of virus transmission/acquisition, although recently blood transfusion has been suggested as a vehicle of HHV-8 transmission. The present study searching HHV-8 antibodies among serum samples from 70 hemodialysis patients disclosed a high prevalence of infection (22.9%). There was an association between HHV-8 seroreactivity and previous transfusions and transplantation, as well as with a black/pardum ethnic background of patients. These results emphasized that chronic renal patients are at risk of developing HHV-8-related diseases.

TRANSMISSION OF human herpesvirus 8 (HHV-8) by hemodialysis has not yet been demonstrated. Although the majority of epidemiological studies have documented iatrogenic Kaposi's sarcoma (KS) mostly among HHV-8-seropositive patients from endemic regions who had undergone renal transplantation, the organ per se as well as blood transfusions could not be excluded as routes of virus transmission/acquisition in these patients.¹ Despite a previous study conducted in São Paulo which had revealed a 4% HHV-8 seroprevalence among blood donors from this geographic area, HHV-8 DNA was detected in 1 individual, suggesting a potential role in transmission.² Only a few studies conducted around the world have detected KS among hemodialysis patients. However, a recent one established a connection between dialysis, HHV-8 activation, and KS in an elderly Greek man supposed to have been infected earlier.³ Fatal disseminated KS following HHV-8 primary infections in liver transplant recipients was detected in France. The authors suggested that even in low prevalence countries a search for HHV-8 infection could be necessary in organ donors not to exclude the graft, but rather to monitor the patient who receives a graft.⁴

As HHV-8 serology has not been included in screening of donors and recipients at renal transplant units and because uremic patients frequently have been submitted to blood transfusions and dialysis procedures, and frequently evolve to renal transplantation we sought to know the extent of this problem by initially searching for HHV-8 antibodies in sera from patients under hemodialysis treatment.

PATIENTS AND METHODS

A preliminary study was performed in 70 patients. After obtaining signed informed consent, serum samples were analyzed for the presence of antibodies against HHV-8 latent and lytic antigens using "in-house" indirect immunofluorescence assays.⁵ The patients' ages varied from 9 to 82 years old: 40 (57.1%) were male and 35 (50%) were of white, 34 (48.6%) black/pardum, and 1 (1.4%) yellow color/race. Forty-one of 70 patients (58.6%) had received blood transfusions, and 15 (21.4%) underwent a previous organ transplantation.

RESULTS

HHV-8 serological results disclosed that 16 of 70 patients (22.9%) displayed HHV-8 seropositivity: antibodies to HHV-8 lytic antigens were detected in 8 patients, antibodies to HHV-8 latent antigens in 5 patients, and antibodies to both antigens in 3 patients. Demographic and serological characteristics of HHV-8-seropositive patients shown in Table 1 are compared with the characteristics of the whole group. Using this approach, a high number of HHV-8-

From the Immunology Department, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brazil (A.C.A., M.C.M., E.S.F.), and Nephrology Unit, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brazil (J.F.S., Y.A.S.S., P.J.).

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 98/13313-5) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Address reprint requests to Adele Caterino-de-Araujo, Immunology Department, Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo, 355, 110 Andar, São Paulo, SP 01246-902, Brazil. E-mail: caterino@ial.sp.gov.br

0041-1345/07/\$-see front matter
doi:10.1016/j.transproceed.2007.07.087

3044

© 2007 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

Transplantation Proceedings, 39, 3044–3046 (2007)

cont. Anexo A

HHV-8 IN HEMODIALYSIS PATIENTS

3045

Table 1. Characteristics and Individual Results Found on HHV-8 Serology to Detect Antilient and Antilytic Antibodies in Hemodialysis Patients From São Paulo, Brazil

Epidemiological Data					Serological Data ^a	
Age (y)	Race/Color	Sex	Previous Blood Transfusion	Previous Transplantation	IFA-LANA Ab Titer	IFA-LYTIC Ab Titer
56	B	M	No	No	1:3200	1:1600
19	P	M	Yes (several)	Yes (2)	—	1:200
48	B	F	Yes (several)	Yes (1)	1:1600	1:400
24	W	F	Yes (several)	Yes (1)	—	1:400
52	B	M	Yes (several)	Yes (1)	—	1:800
•	P	M	Yes (several)	Yes (1)	—	1:100
29	P	M	No	No	—	1:800
66	W	F	Yes (1)	No	1:100	—
18	P	M	Yes (several)	Yes (1)	1:800	—
44	P	M	No	No	1:1600	—
55	W	M	No	No	—	1:100
64	W	M	Yes (several)	No	—	1:100
9	W	M	Yes (several)	Yes (1)	1:3200	—
35	B	M	Yes (several)	Yes (1)	1:50	—
65	B	F	Yes (several)	No	—	1:100
40	B	F	Yes (several)	Yes (1)	1:400	1:800

Race/color: B, black; P, pardum; W, white; M, male; F, female.

^aResults are reported as titers of HHV-8 antilient and antilytic antibodies (Ab titer) obtained by using IFA-LANA and IFA-LYTIC, as previously described.⁵ Negative results (—).

seropositive cases were detected among black/pardum patients (11/16; 68.8%); a similar number to that among HHV-8-seropositive blood transfused patients (12/16; 75%); and finally, among HHV-8-seropositive patients being undergone a previous transplantation (9/16; 56.3%).

DISCUSSION

In a study conducted in the United States, HHV-8 blood transfusion emerged as a route of virus transmission among a cohort of US cardiac surgery patients, of whom HHV-8 seroconversion was detected after multiple blood transfusions.⁶ Recently, confirmation of HHV-8 blood transmission was provided in a prospective cohort study conducted in Kampala, Uganda, among a large population of blood donors and transfusion recipients. HHV-8 seroconversion was associated with a brief period of blood storage, the absence of leukocyte reduction of blood, and donor HHV-8 seropositivity.⁷

Interestingly, a single study conducted among 200 donors and 200 renal transplant recipients in São Paulo disclosed 9.5% and 14.5% of HHV-8-seropositive individuals, respectively. Until now, no additional information has been available concerning the development of iatrogenic KS or other HHV-8-related diseases in these individuals.⁸

Taken together, the data obtained in the present study point out that blood transfusions and previous organ transplantations are risk factors for HHV-8 acquisition/transmission, emphasizing the black/pardum individuals are a population at risk for HHV-8 infection. We do not know whether these results are representative of all uremic patients living in São Paulo, or whether they are related to the hospital where the study was conducted (patients of low socioeconomic status), but these results are in accord with

previous studies, including one conducted in Portugal that noted a robust ethnic predisposition to KS among renal allograft patients of African origin.⁹ We are now extending this study to a large number of uremic patients from another hospital in São Paulo to confirm these findings. In addition, we are testing chronic renal patients before undergoing dialysis treatment, and patients undergoing peritoneal dialysis. These results could solve questions regarding virus transmission/acquisition in these patients, including whether hemodialysis is another route for virus transmission, and whether uremic patients are at risk of developing HHV-8-related diseases. If so, we could propose a blood/organ screening program in blood centers, hemodialysis units, and transplant centers.

REFERENCES

1. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2:281, 2002
2. Ferreira S, Sanabani S, Reis AD, et al: Human herpesvirus type 8 among Brazilian blood donors. *Transfusion* 43:1764, 2003
3. Metaxa-Mariatou V, Chiras T, Loli A, et al: Molecular analysis of Kaposi's sarcoma occurring during haemodialysis. *Clin Exp Dermatol* 29:188, 2004
4. Marcelin AG, Roque-Afonso AM, Hurtova M, et al: Fatal disseminated Kaposi's sarcoma following human herpesvirus 8 primary infections in liver-transplant recipients. *Liver Transpl* 10:295, 2004
5. Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Carbone PHL, et al: Human herpesvirus 8 (HHV-8) antibodies among women from São Paulo, Brazil. Association with behavioral factors and Kaposi's sarcoma. *Braz J Infect Dis* 7:395, 2003
6. Dollard SC, Nelson KE, Ness PM, et al: Possible transmission of human herpesvirus-8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion* 45:500, 2005

cont. Anexo A

3046

CATERINO-DE-ARAUJO, MAGRI, SANTOS-FORTUNA

7. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al: Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 355:1331, 2006

8. Gomes PS: Avaliação da soroprevalência de herpesvirus humano 8 (HHV-8, vírus associado ao sarcoma de Kaposi) em doadores e receptores de transplante renal, Dissertação de Mestrado.

São Paulo, Brazil: Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina; 2003 (Master's thesis in Portuguese)

9. Weigert AL, Pires A, Adragão T, et al: Human herpesvirus-8 serology and DNA analysis in recipients of renal allografts showing Kaposi's sarcoma and their respective donors. *Transplant Proc* 36:902, 2004

Anexo B – Aprovações e cartas dos Comitês de Ética em Pesquisa

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DOS INSTITUTOS DE PESQUISA
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

São Paulo, 15 de outubro de 2004

Ilmo(a) Sr(a).: **ADELE CATARINO DE ARAUJO**

Coordenador(a) do Projeto de Pesquisa: **PESQUISA DE PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HHV-8 EM PACIENTES EM DIÁLISE E EM FILA DE TRANSPLANTE RENAL.**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz (CEPIAL), em reunião apresentou o PARECER, enquadrando o referido projeto na categoria **APROVADO**, de acordo com a Resolução 196/96 sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos / CNS / MS , Brasília, 1996.

Atenciosamente

Assinatura manuscrita de Dra. Júlia Maria Martins de Souza Felipe, com uma linha decorativa curva à esquerda.

Dra. Júlia Maria Martins de Souza Felipe
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Adolfo Lutz
CEPIAL

cont. Anexo B

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
CTC / IAL

APROVAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA

IAL/CCD/CEPIAL/CTC
PROJETO CCD BM Nº 22/04

Coordenadora: Adele Caterino de Araujo

Projeto: Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes em diálise e em fila de transplante renal.

Senhora Coordenadora:

Comunicamos que o projeto supra citado foi cadastrado no Conselho Técnico Científico do Instituto Adolfo Lutz, após aprovação na CCD/BM e CEPIAL.

Recebido no CTC/IAL e cadastrado em 12/8/2005

Myrna Sabino

Presidente do CTC/IAL

Via 1: Coordenador

Via 2: CCD/BM

Via 3: CTC

cont. Anexo B

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULOCOMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo -SPPABX (11) 32240122 Ramais: 5502/5710 - Fax- 3226.7041 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 16 de dezembro de 2004.

Projeto nº 255/04
Informe este número para identificar
seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).
Dr.(a). José Ferraz de Sousa
Departamento de Medicina

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, reunido no dia **15/12/2004** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa **"Pesquisa da prevalência de anticorpos ANTI-HHV-8 em pacientes em diálise e em fila de transplante renal"** emitiu parecer inicial, em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- ☒ **Aprovado inclusive o TCLE;**
- ☐ **Com pendência** modificações ou informação relevante a serem atendidas em 60 dias (enviar as alterações em duas cópias)
- ☐ **Retirado**, por não ser reapresentado no prazo determinado;
- ☐ **Não aprovado:** e
- ☐ **Aprovado inclusive TCLE** (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.

Prof. Dr. Daniel R. Muñoz
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
ISCMSP

cont. Anexo B

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo

São Paulo, 10 de agosto de 2005.

Ilma. Sra.

Pesquisadora: ADELE CATERINO DE ARAÚJO
Seção de Imunologia – Instituto Adolfo Lutz

Prezada Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo declara estar ciente da colaboração do Prof. Dr. Sérgio Antonio Draibe e a Profa. Dra. Maria Eugênia Fernandes Canziani com o projeto de pesquisa intitulado: "Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não à hemodiálise ou diálise peritoneal".

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

cont. Anexo B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

São Paulo, 09 de novembro de 2004.

Ref. Projeto: Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não a hemodiálise ou diálise peritoneal

Autoria: Mariana Cavalheiro Magri

Orientação/Supervisão: Profa. Dra. Adele Caterino de Araujo

Colaboradores: Prof. Dr. Sérgio Antonio Draibe, Dra Maria Eugênia Fernandes Canziani

Carta de Concordância

Concordamos em participar do Projeto acima citado, que visa determinar a prevalência de infecção pelo herpesvírus humano do tipo 8 (HHV-8) em população de indivíduos renais crônicos, em acompanhamento ambulatorial no Hospital do Rim e Hipertensão e na Casa da Diálise, da EPM/UNIFESP.

A casuística a ser analisada será composta por 676 indivíduos sendo 412 do Ambulatório de Uremia (grupo controle) e 264 da Casa da Diálise (grupo diálise). Serão pesquisados anticorpos anti-HHV-8 no soro destes pacientes, na Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, usando as técnicas de imunofluorescência indireta para anticorpos de fase latente e lítica de replicação viral (IFI-LANA e IFI-lítico).

Devido à morbidade e mortalidade da infecção por HHV-8, principalmente em indivíduos imunossuprimidos (aparecimento de sarcoma de Kaposi e linfomas de efusão em cavidades), sua identificação poderá ser importante na seleção de doadores de órgãos e no estudo doador/receptor de transplantes. Ainda, esta pesquisa poderá auxiliar no controle da disseminação do vírus e na escolha de terapia adequada.

Pelos benefícios apontados, reiteramos nossa posição em colaborar e participar de tal Projeto de Pesquisa, selecionando os pacientes e permitindo a obtenção do Consentimento Informado e Esclarecido e da coleta de soro dos pacientes, nas Unidades acima descritas.

Ainda, concordamos que os resultados obtidos façam parte da Dissertação de Mestrado da autora do Projeto (Mariana Cavalheiro Magri) e que sejam posteriormente publicados com a nossa co-autoria.

Sem mais,

Prof. Dr. Sérgio Antonio Draibe
Pró-Reitor de Administração
Hospital do Rim e Hipertensão/UNIFESP

Dra. Maria Eugênia Fernandes Canziani
Casa da Diálise/UNIFESP

cont. Anexo B

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 30/2006

São Paulo, 31 de março de 2006.

Ilmo(a). Sr(a).

Mariana Cavalheiro Magri

Orientadora: Profa. Dra. Adele Caterino de Araújo
FBC

Senhor(a) Pesquisador(a),

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 27 de março de 2006, tomou ciência do projeto intitulado "Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não a hemodiálise ou diálise peritoneal" (Protocolo CEP nº 358) e resolveu que, tendo em vista o projeto já ter sido iniciado e aprovado pela Instituições envolvidas, não emitirá parecer sobre a realização do mesmo.

Sugerimos, no entanto, que seja encaminhado à este CEP a carta de aprovação da CONEP enviado à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Valentina Porta
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
FCF/USP

Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido do Hospital do Rim e Hipertensão e da Casa da Diálise da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA DA PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HHV-8 EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS SUBMETIDOS OU NÃO A HEMODIÁLISE OU DIÁLISE PERITONEAL

O Hospital do Rim e Hipertensão e a Casa da Diálise da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, com a ajuda do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, estão querendo conhecer quantas pessoas tiveram contato com um novo vírus chamado herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), pois ele vem sendo apontado como o causador de um tipo raro de doença, que pode aparecer após um transplante de órgão.

A pesquisa desta infecção será feita no seu sangue, com material colhido para avaliação hematológica, bioquímica e sorológica que já vem sendo feita mensalmente em você.

Os resultados desta pesquisa poderão auxiliar a todos os pacientes renais crônicos e aos que decidirem realizar transplante renal, evitando assim a transmissão deste novo agente e evolução para doença a ele relacionada, utilizando um tratamento adequado.

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa devendo apenas informar alguns dados à enfermeira. Sua ajuda será muito importante para nós. Toda a informação dada será confidencial incluindo o seu nome. Você terá total liberdade de não participar ou abandonar a pesquisa, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento.

Declaro que li as informações acima e aceito participar voluntariamente da pesquisa.

São Paulo,

Nome: _____

Assinatura

Pesquisador Responsável: Adele Caterino de Araujo
Instituto Adolfo Lutz - Seção de Imunologia
Av. Dr. Arnaldo 351, 11º andar. Cerqueira César. São Paulo - SP
Telefone: (11) 30682898

Anexo D – Termo de consentimento livre e esclarecido da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA DA PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HHV-8 EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE OU DIÁLISE PERITONEAL

O Instituto Adolfo Lutz de São Paulo e a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, com a ajuda do Serviço de Diálise, estão querendo conhecer quantas pessoas tiveram contato com um novo vírus chamado herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), pois ele vem sendo apontado como o causador de um tipo raro de doença, que pode aparecer após um transplante de órgão.

A pesquisa desta infecção será feita no seu sangue, com material colhido para avaliação hematológica, bioquímica e sorológica que já vem sendo feita mensalmente em você.

Os resultados desta pesquisa poderão auxiliar a todos os pacientes renais crônicos e aos que decidirem realizar transplante renal, evitando assim a transmissão deste novo agente e evolução para doença a ele relacionada, utilizando um tratamento adequado.

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa devendo apenas informar alguns dados à enfermeira. Sua ajuda será muito importante para nós. Toda a informação dada será confidencial incluindo o seu nome. Você terá total liberdade de não participar ou abandonar a pesquisa, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento.

Declaro que li as informações acima e aceito participar voluntariamente da pesquisa.

São Paulo,

Nome: _____

Assinatura

Pesquisador Responsável: Adele Caterino de Araujo
Instituto Adolfo Lutz - Seção de Imunologia
Av. Dr. Arnaldo 351, 11º andar. Cerqueira César. São Paulo - SP
Telefone: (11) 30682898

Anexo E - Ficha do paciente (questionário)

Ficha do Paciente (Protocolo HHV-8)

Data: ____/____/____

Nome: _____ N.º: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Naturalidade: _____

Cor/raça: () Branco () Negro () Pardo () Amarelo

Origem Étnica: _____ Estado Civil: _____

Escolaridade:

- () Analfabeto / 1ª a 4ª Série Incompleta
 () 1ª a 4ª Série Completa / 5ª a 8ª Série Incompleta
 () 5ª a 8ª Série Completa / Colegial Incompleto
 () Colegial Completo / Curso Superior Incompleto
 () Curso Superior Completo

Atividade Profissional: _____

Classificação sócio-econômica:

	Não tem	Tem			
		1	2	3	4 ou +
Televisão em cores					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada mensalista					
Aspirador de pó					
Máquina de lavar					
Vídeo ou DVD					
Geladeira					
Freezer (indep ou duplex)					

Etiologia da IRC: _____

Tempo da IRC: _____

Tipo de Diálise: () Hemodiálise Tempo: _____

() Peritoneal Tempo: _____

Número de Transfusões: _____ Tempo da Última: _____

Faz Uso de Corticosteróide ou de Terapia Imunossupressora: () Sim () Não

Qual: _____

Número de Transplante: () zero () um () dois

Antecedentes Pessoais:

() UDEV () Uso de Preservativos () Homossexual () Heterossexual

() Hepatite B _____ () Não Sabe () Hepatite C _____ () Não Sabe

() CMV _____ () Não Sabe

() Outras DST: _____

Anexo F – Classificação sócio-econômica segundo ABIPEME

	NÃO	TEM			
	0	1	2	3	4 ou +
TV em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Vídeo-cassete ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer*	0	1	1	1	1

* Aparelho independente ou parte da geladeira

Grau de instrução:
 Analfabeto / 1ª a 4ª Série Incompleta = 0
 1ª a 4ª Série Completa / 5ª a 8ª Série Incompleta = 1
 5ª a 8ª Série Completa / Colegial Incompleto = 2
 Colegial Completo / Curso Superior Incompleto = 3
 Curso Superior Completo = 5

A = 25-34 B = 17-24 C = 11-16 D = 6-10 E = 0-5

Anexo G – Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP

Anexo H – Curriculum Lattes

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavalheiro Magri) <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

Mariana Cavalheiro Magri

Possui graduação em Licenciatura e Bacharelado em Ciências Biológicas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (2003), Aperfeiçoamento em Imunologia no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (2004-2006), com bolsa FUNDAP. Atualmente é aluno de Pós-Graduação, nível mestrado, na Faculdade de Ciências Farmacológicas da Universidade de São Paulo - SP, com bolsa CNPq. Tem experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Aplicada, atuando principalmente nos seguintes temas: HHV-8 e HTLV-III. Recebeu Prêmio de Incentivo em Ciência e Tecnologia para o SUS (1º lugar) - 2006, e Menção Honrosa - Prêmio Adolfo Lutz (2º lugar) - 2007.
(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 05/05/2008

Endereço para acessar este CV:
<http://lattes.cnpq.br/5119775719591799>

Outros links:
[Diretório de grupos de pesquisa](#)
[SciELO - artigos em português](#)
[SciELO - artigos em inglês](#)
[SciELO - artigos em espanhol](#)

Dados pessoais

Nome Mariana Cavalheiro Magri

Nome em citações bibliográficas MAGRI, M. C.

Sexo Feminino

Endereço profissional Instituto Adolfo Lutz, Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, Governo do Estado de São Paulo.
Av. Dr. Arnaldo 355, 11º andar, sala 1121
Cerqueira César
01246-902 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30682898 Fax: (11) 30682898
URL da Homepage: <http://www.ial.sp.gov.br>

Endereço eletrônico marimag@ig.com.br

Formação acadêmica/titulação

2006 Mestrado em Farmácia (Análises Clínicas).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Prevalência de anticorpos anti-herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em soros de pacientes com insuficiência renal crônica. Orientador: Adelle Caterino de Araújo.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Palavras-chave: HHV-8, soroprevalência, renais crônicos, diálise.
Grande área: Ciências da Saúde.
Setores de atividade: Cuidado à saúde das pessoas.

2004 - 2006 Especialização em Aprimoramento Profissional em Imunologia. (Carga Horária: 1300h).
Instituto Adolfo Lutz, IAL, Brasil.
Título: Pesquisa da Prevalência de Anticorpos Anti-HHV-8 em Pacientes em Diálise e Fila de Transplante Renal. Orientador: Adelle Caterino de Araújo.
Bolsista do(a): Fundap, FUNDAP, Brasil.

2000 - 2003 Graduação em Licenciatura e Bacharelado em Ciências Biológicas. Pontifícia Universidade Católica de Car PUC Campinas, Brasil.
Título: Imunobiologia dos Aromas: O MHC.
Orientador: Iracema Ubirajara Garcia.

Formação complementar

2007 Seminários Avançados 2º semestre 2007. (Carga horária: 15h).
Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de estado da Saúde SP, CCD-SES, Brasil.

1 de 9 12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavalheiro Magri) <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

2007 - 2007 PCR e PCR em Tempo Real. (Carga horária: 8h).
Applied Biosystems do Brasil, Applied, Brasil.

2007 - 2007 Seminários Avançados 1º semestre 2007. (Carga horária: 15h).
Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de estado da Saúde SP, CCD-SES, Brasil.

cont. Anexo H

	<p>2006 - 2006 Bioestatística I. (Carga horária: 30h). Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP-USP, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Processos de Invasão Celular. (Carga horária: 90h). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, FCF-USP, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Seminários Avançados - 1º semestre 2006. (Carga horária: 15h). Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde SP, CCD-SES, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Bioestatística II. (Carga horária: 45h). Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP-USP, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Aprimoramento Didático. (Carga horária: 60h). Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, FCF-USP, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Estatística Não Paramétrica. (Carga horária: 60h). Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP-USP, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Seminários em Análises Clínicas II. (Carga horária: 30h). Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, FCF-USP, Brasil.</p> <p>2006 - 2006 Seminários Avançados 2º semestre 2006. (Carga horária: 15h). Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde SP, CCD-SES, Brasil.</p> <p>2005 - 2005 Treinamento em Bases de Dados. (Carga horária: 4h). Biblioteca do Conjunto das Químicas - USP (SP), USP, Brasil.</p> <p>2005 - 2005 Diagnóstico Laboratorial das Retrovírus Humanas. (Carga horária: 120h). Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, FCF-USP, Brasil.</p> <p>2004 - 2004 Curso de Capacitação em Biossegurança Laboratorial. (Carga horária: 20h). Instituto Adolfo Lutz, IAL, Brasil.</p> <p>2004 - 2004 Interpretação e Implementação Norma NBR/IEC 17025. (Carga horária: 8h). Instituto Adolfo Lutz, IAL, Brasil.</p> <p>2004 - 2004 Aspectos Seroepidemiológicos- Doenças Infecciosas. (Carga horária: 75h). Coordenadoria de Controle de Doenças - Secretaria de Estado da Saúde SP, CCD-SES, Brasil.</p> <p>2003 - 2003 Extensão universitária em Estágio Supervisionado em Biologia (licenciatura). (Carga horária: 45h). Colégio Barão Geraldo de Rezende, CBGR, Brasil.</p> <p>2003 - 2003 Extensão universitária em Estágio: Instituto de Biologia, Lab. de Imunologia. (Carga horária: 320h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.</p> <p>2002 - 2002 Extensão universitária em Estágio Supervisionado em Ciências (licenciatura). (Carga horária: 120h). Colégio Madre Cecília, CMC, Brasil.</p> <p>2001 - 2001 Extensão universitária em Estágio: Manejo de Animais Marinhos e de Água Doce. (Carga horária: 80h). Aquário Municipal de Santos, AMS, Brasil.</p> <p>2001 - 2001 Extensão universitária em Estágio: Instituto de Zoologia, Lab. Primatas. (Carga horária: 320h). Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.</p> <p>2000 - 2001 Extensão universitária em Estágio: Laboratório de Fitopatologia. (Carga horária: 960h). Instituto Biológico de Campinas, IB-CAMPINAS, Brasil.</p>
2 de 9	<p>Atuação profissional</p> <p>Universidade de São Paulo, USP, Brasil.</p> <p>Vínculo institucional</p> <p>2006 - Atual Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: Aluno</p> <p>Outras informações Aluna de mestrado da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, na Área de Análises Clínicas.</p> <p>12/5/2008 08:53</p>

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavaleiro Magni)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

	<p>Atividades</p> <p>3/2006 - Atual Pesquisa e desenvolvimento Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.</p> <p>Linhas de pesquisa Identificação, caracterização e estudo da resposta imune ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8)</p> <p>3/2006 - Atual Extensão universitária Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.</p> <p>Atividade de extensão realizada Mestrado.</p> <p>3/2006 - Atual Atividades de Participação em Projeto Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.</p> <p>Projetos de pesquisa Tese de Mestrado: Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não a hemodiálise ou diálise peritoneal</p> <p>Instituto Adolfo Lutz, IAL, Brasil.</p> <p>Vínculo institucional</p> <p>2008 - Atual Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 40</p>
--	--

cont. Anexo H

	<p>Outras informações Estágio no Laboratório de Genotipagem do HIV para aprendizado de técnicas de Biologia Molecular, e futuro desenvolvimento de tese de Doutorado.</p> <p>Vínculo institucional</p> <p>2006 - Atual Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: Estagiário/Aluno de Pós-Graduação, Carga horária: 40</p> <p>Outras informações Desenvolvimento da parte experimental do meu projeto de mestrado (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Área de Análises Clínicas) intitulado "Prevalência de anticorpos anti-herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em pacientes com insuficiência renal crônica", sob orientação da Profa Dra Adele Caterino de Araujo.</p> <p>Vínculo institucional</p> <p>2004 - 2006 Vínculo: Livre, Enquadramento Funcional: Bolsista de Aprimoramento Profissional, Carga horária: 40</p> <p>Atividades</p> <p>03/2008 - Atual Atividades de Participação em Projeto de Pesquisa Técnica de Biologia Médica, Serviço de Virologia.</p> <p>Projetos de pesquisa Vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2). Estudo de segmentos do genoma proviral obtidos de pacientes com HIV/Aids de Londrina e região.</p> <p>12/2007 - Atual Atividades de Participação em Projeto de Pesquisa Técnica de Biologia Médica, Serviço de Microbiologia e Imunologia.</p> <p>Projetos de pesquisa Estudo de infecção por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em Moçambique, África (Auxílio a Pesquisa).</p> <p>3/2006 - Atual Atividades de Participação em Projeto de Pesquisa Técnica de Biologia Médica, Serviço de Microbiologia e Imunologia.</p> <p>Projetos de pesquisa Tese de Mestrado: Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não a hemodiálise ou diálise peritoneal</p> <p>3/2004 - Atual Pesquisa e desenvolvimento Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, Governo do Estado de São Paulo.</p> <p>Linhas de pesquisa Caracterização de microorganismos e desenvolvimento tecnológico em Saúde Pública: Aspectos imunológicos, imunobiológicos e moleculares</p> <p>01/2007 - 12/2007 Atividades de Participação em Projeto de Pesquisa Técnica de Biologia Médica, Serviço de Microbiologia e Imunologia.</p> <p>Projetos de pesquisa Estudo de infecção por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em Moçambique, África (Missão Exploratória).</p> <p>3/2004 - 2/2006 Estágios, Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, Governo do Estado de São Paulo.</p>
--	--

3 de 9

12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavalheiro Magni)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

	<p>Estágio realizado Aprimoramento teórico e prático em Imunologia: ênfase em HHV-8 e HTLV.</p> <p>3/2004 - 2/2006 Atividades de Participação em Projeto de Pesquisa Técnica de Biologia Médica, Serviço de Microbiologia e Imunologia.</p> <p>Projetos de pesquisa Monografia: Pesquisa da Prevalência de Anticorpos Anti-HHV-8 em Pacientes em Diálise e em Fila de Transplante Renal</p>
<p>Linhas de Pesquisa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Caracterização de microorganismos e desenvolvimento tecnológico em Saúde Pública: Aspectos imunológicos e moleculares 2. Identificação, caracterização e estudo da resposta imune ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) 	
<p>Projetos de Pesquisa</p> <p>2008 - Atual</p>	<p>Vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2). Estudo de segmentos do genoma proviral obtidos de pacientes com HIV/Aids de Londrina e região.</p> <p>Descrição: Realizando estágio no Laboratório de Genotipagem do HIV para aprendizado de técnicas de Biologia Molecular, e futuro desenvolvimento de tese de Doutorado.</p> <p>Situação: Em andamento Natureza: Extensão.</p> <p>Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico (1).</p> <p>Integrantes: Adele Caterino de Araujo - Coordenador / Luis Fernando de Macedo Brígido - Integrante / Rosar Rodrigues - Integrante / Helena Kaminami Morimoto - Integrante / Mariana Cavalheiro Magni - Integrante.</p> <p>Financiador(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Auxílio financeiro.</p>

cont. Anexo H

	<p>2007 - Atual Estudo de infecção por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em Moçambique, África (Audílio a Pesquisa).</p> <p><i>Descrição:</i> Projeto de pesquisa aprovado no Edital do MCT/CNPq 06/2007 Audílio a Pesquisa PRÓ-ÁFRICA, número do projeto 490462/2007-8. Cooperação Internacional Brasil/Moçambique.</p> <p><i>Situação:</i> Em andamento/<i>Natureza:</i> Pesquisa.</p> <p><i>Alunos envolvidos:</i> Mestrado acadêmico (1).</p> <p><i>Integrantes:</i> Elizabeth de los Santos Fortuna - Integrante / Adele Caterino de Araujo - Coordenador / Rosana Del Bianco - Integrante / Rolanda Carmem Rafael Manuel - Integrante / Mariana Cavalheiro Magri - Integrante.</p> <p><i>Financiador(s):</i> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Auxílio financeiro.</p> <p>2006 - 2007 Estudo de infecção por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em Moçambique, África (Missão Exploratória).</p> <p><i>Descrição:</i> Participação em projeto aprovado pelo CNPq Edital Pró-África nº 15/2006. Número do processo CNPq 490179/2006-1. Cooperação internacional Brasil/Moçambique.</p> <p><i>Situação:</i> Em andamento/<i>Natureza:</i> Pesquisa.</p> <p><i>Alunos envolvidos:</i> Especialização (1) / Mestrado acadêmico (2).</p> <p><i>Integrantes:</i> Elizabeth de los Santos Fortuna - Integrante / Adele Caterino de Araujo - Coordenador / Joyce M Kinoshita da Silva - Integrante / Rosana Del Bianco - Integrante / Fabricio Jacob - Integrante / Rolanda Cam Rafael Manuel - Integrante / Mariana Cavalheiro Magri - Integrante.</p> <p><i>Financiador(s):</i> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Auxílio financeiro.</p> <p><i>Número de produções:</i> C, T & A4.</p> <p>2006 - Atual Tese de Mestrado: Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não a hemodiálise ou diálise peritoneal</p> <p><i>Descrição:</i> O presente trabalho visa determinar a prevalência de infecção por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em pacientes renais crônicos, submetidos ou não a terapia renal substitutiva do Hospital do Rim e Hipertensão Casa da Diálise da EPM/UNIFESP e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Para a pesquisa de anticorpos específicos serão utilizadas: as técnicas de imunofluorescência indireta (IFI-LANA e IFI-Lítico) e soros de dois grupos de pacientes da UNIFESP: grupo controle composto por 412 pacientes do Ambulatório de Uremia; grupo de diálise composto por 264 pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal da Casa da Diálise. Na Santa Casa serão coletados soros de todos os pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal. A parte experimental desta pesquisa será realizada na Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. O conhecimento da prevalência de infecção pelo HHV-8 neste grupo de pacientes poderá auxiliar no controle da disseminação do vírus e no aparecimento do sarcoma de Kaposi e de outras doenças associadas ao HHV-8 (linfomas de células B), principalmente pós-transplante renal ou durante a introdução de terapia corticosteróide e/ou imunossupressora.</p> <p><i>Situação:</i> Em andamento/<i>Natureza:</i> Extensão.</p>
--	--

4 de 9

12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavalheiro Magri)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

	<p><i>Alunos envolvidos:</i> Mestrado acadêmico (1).</p> <p><i>Integrantes:</i> Elizabeth de los Santos Fortuna - Integrante / Pedro Jabur - Integrante / José Ferraz de Souza - Integrante / Sergio Antonio Draibe - Integrante / Maria Eugênia Fernandes Canziani - Integrante / Adele Cal de Araujo - Coordenador / Mariana Cavalheiro Magri - Integrante.</p> <p><i>Financiador(s):</i> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.</p> <p><i>Número de produções:</i> C, T & A8.</p> <p>2006 - Atual Tese de Mestrado: Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes renais crônicos submetidos ou não a hemodiálise ou diálise peritoneal</p> <p><i>Descrição:</i> O presente trabalho visa determinar a prevalência de infecção por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) em pacientes renais crônicos, submetidos ou não a terapia renal substitutiva do Hospital do Rim e Hipertensão Casa da Diálise da EPM/UNIFESP e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Para a pesquisa de anticorpos específicos serão utilizadas: as técnicas de imunofluorescência indireta (IFI-LANA e IFI-Lítico) e soros de dois grupos de pacientes da UNIFESP: grupo controle composto por 412 pacientes do Ambulatório de Uremia; grupo de diálise composto por 264 pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal da Casa da Diálise. Na Santa Casa serão coletados soros de todos os pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal. Os pacientes que serão sorotipados serão convocados para nova coleta de sangue quando serão pesquisados anticorpos específicos DNA/HHV-8 usando a técnica de PCR "nested" ORF K1. A parte experimental desta pesquisa será realizada na Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. O conhecimento da prevalência de infecção pelo HHV-8 neste grupo de pacientes poderá auxiliar no controle da disseminação deste vírus e no aparecimento do sarcoma de Kaposi e de outras doenças associadas ao HHV-8 (linfomas de células B), principalmente pós-transplante renal ou durante a introdução de terapia corticosteróide e/ou imunossupressora.</p> <p><i>Situação:</i> Em andamento/<i>Natureza:</i> Extensão.</p> <p><i>Alunos envolvidos:</i> Graduação (0) / Especialização (0) / Mestrado acadêmico (1) / Mestrado profissionalizante (0) / Doutorado (0).</p> <p><i>Integrantes:</i> Elizabeth de los Santos Fortuna - Integrante / Pedro Jabur - Integrante / José Ferraz de Souza - Integrante / Sergio Antonio Draibe - Integrante / Maria Eugênia Fernandes Canziani - Integrante / Adele Cal de Araujo - Coordenador / Mariana Cavalheiro Magri - Integrante.</p> <p><i>Financiador(s):</i> Instituto Adolfo Lutz - Auxílio financeiro / Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.</p> <p><i>Número de produções:</i> C, T & A8.</p> <p>2004 - 2006 Monografia: Pesquisa da Prevalência de Anticorpos Anti-HHV-8 em Pacientes em Diálise e em Fila de Transplante Renal</p> <p><i>Descrição:</i> Introdução: Desde a descoberta do herpesvírus humano 8 (HHV-8) como agente etiológico de todas as formas de Sarcoma de Kaposi (SK), vários estudos vêm sendo conduzidos para determinar populações de risco para adquirir e/ou transmitir esta infecção viral. Até a presente data não foi demonstrada transmissão do HHV-8 pela hemodiálise, embora alguns estudos tenham apontado o sangue como provável veículo de transmissão viral. O SK iatrogênico é uma variante clínico-epidemiológica do SK que acomete indivíduos sob terapia corticosteróide ou imunossupressora, principalmente pós-transplante renal. Objetivo: Determinar a presença de infecção pelo HHV-8 em Unidade de Diálise de São Paulo. Casuística e Método: Setenta pacientes em hemodiálise na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo tiveram seus soros testados quanto à presença de anticorpos dirigidos a antígenos de fase lítica e latente da infecção por HHV-8, usando a técnica de imunofluorescência indireta (IFI) padronizada no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Foram avaliados dados demográficos, número de transfusões sanguíneas e de transplantes renais. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética das Instituições envolvidas e obtidos os consentimentos informados dos pacientes. Resultados: A população compreendeu 40 homens e 30 mulheres com idade variando entre 9 e 82 anos. A sorologia para HHV-8 resultou reagente em 16 casos (22,9%); 5 soros resultaram positivos para anticorpos contra antígenos de fase latente viral, 8 para anticorpos contra antígenos de fase lítica viral e 3 para anticorpos de ambas as fases de replicação viral. Comparando-se os resultados obtidos nos 16 casos HHV-8 soropositivos e a população total, observou-se maior número de casos de infecção pelo HHV-8 na raça parda/negra (68,8%), em poli-transfusão (75%) e transplantados renais (55,3%). Conclusões: Os resultados obtidos mostram percentual elevado de infecção por HHV-8 em pacientes em hemodiálise de São Paulo. Ressaltam que transfusões.</p> <p><i>Situação:</i> Concluído/<i>Natureza:</i> Extensão.</p> <p><i>Integrantes:</i> Elizabeth de los Santos Fortuna - Integrante / Pedro Jabur - Integrante / J. F. Souza - Integrante / J. F. Sens - Integrante / Adele Caterino de Araujo - Coordenador / Mariana Cavalheiro Magri - Integrante.</p> <p><i>Número de produções:</i> C, T & A6.</p>
--	---

Áreas de atuação

- 1. Grande área:** Ciências Biológicas **Área:** Imunologia **Subárea:** Imunologia Aplicada.
- 2. Grande área:** Ciências Biológicas **Área:** Microbiologia **Subárea:** Microbiologia Aplicada **Especialidade:** Microbiologia Médica.
- 3. Grande área:** Ciências da Saúde **Área:** Saúde Coletiva **Subárea:** Epidemiologia.

cont. Anexo H

5 de 9

12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavalheiro Magni)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>**Compreende** Inglês (Razoavelmente).**Fala** Inglês (Razoavelmente).**Lê** Inglês (Bem).**Escreve** Inglês (Razoavelmente). **Prêmios e títulos****2008** Prêmio: 1º Lugar pela Apresentação em Pôster no II Simpósio do Programa de Aprimoramento Profissional do Instituto Adolfo Lutz, Instituto Adolfo Lutz.**2007** Menção Honrosa - Prêmio Adolfo Lutz (2º lugar), Instituto Adolfo Lutz.**2006** Prêmio de Incentivo em Ciência e Tecnologia para o SUS (1º lugar) - 2006, Ministério da Saúde - Brasil. [Ver informações complementares](#)**Produção em C, T & A**[Produção bibliográfica](#)[Produção artística/cultural](#)**Produção bibliográfica****Artigos completos publicados em periódicos**

1. ★ CATERINO-DE-ARAUJO, Adele ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; MAGRI, M. C. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA Marcos Vinícius da . Latent Human Herpesvirus - 8 (HHV-8) Infection in Female Commercial Sex Workers from Imbituba, Santa Catarina, Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 11, p. 9-11, 2007.
2. SILVA, J. M. K. ; MAGRI, M. C. ; JACOB, F. ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Otimização da avaliação do ensaio de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos anti-herpesvírus 8 (HHV-8) usando sangue colhido em papel de filtro. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 68, p. 68-72, 2007.
3. ★ CATERINO-DE-ARAUJO, Adele ; MAGRI, M. C. ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; SOUZA, José Ferraz de ; SENS, Iv Alves dos Santos ; JABUR, Pedro . Human Herpesvirus 8 Infection in Hemodialysis Patients from São Paulo, Brazil: Preliminary Results. Transplantation Proceedings, v. 39, p. 3044-3046, 2007.
4. ★ CATERINO-DE-ARAUJO, Adele ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; MAGRI, M. C. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA Marcos Vinícius da . Unpredicted HTLV-1 infection in female sex worker from Imbituba, Santa Catarina. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 48, p. 237-238, 2006.
5. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Pesquisa da Prevalência de Anticorpos Anti-HHV-8 em Pacientes em Diálise e Filo de Transplante Renal. BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online), v. 36, p. 2, 2006.
6. ★ MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . The Role of the Major Histocompatibility Complex in the Immunobiology of Aromas. Revista Neurociências, São Paulo - SP, v. 13, n. 04, p. 198-200, 2005.

Textos em jornais de notícias/revistas

1. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Bióloga recebe prêmio do Ministério da Saúde. O Biólogo, São Paulo, p. 4 - 4 jan. 2007.

Resumos publicados em anais de congressos

1. JACOB, F. ; MAGRI, M. C. ; SILVA, J. M. K. ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Ensaio de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos anti-herpesvírus humano 8 (HHV-8) usando eluato de sangue colhido em papel de filtro. In: II Simpósio do Programa de Aprimoramento Profissional do Instituto Adolfo Lutz, 2008, São Paulo. CD-ROM Simpósio do Programa de Aprimoramento Profissional do Instituto Adolfo Lutz, 2008.
2. JACOB, F. ; MAGRI, M. C. ; SILVA, J. M. K. ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Otimização do Ensaio de Imunofluorescência Indireta para Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpesvírus Humano 8 (HHV-8) Usando Eluato de

6 de 9

12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavalheiro Magni)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

Sangue Colhido em Papel de Filtro. In: XLIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2007, Campos do Jordão. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2007, v. 40, p. 20-20.

cont. Anexo H

	<ol style="list-style-type: none"> 3. MAGRI, M. C. ; CANZIANI, Maria Eugénia Fernandes ; MANFREDI, S. ; MOREIRA, S. R. S. ; MANFREDI, A. P. ; DRAIBE, Sergio Antonio ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Serological Screening for HHV-8 Antibodies in Chronic Renal Failure and Transplanted Patients in São Paulo, Brazil. In: World Congress of Nephrology, 2007, Rio de Janeiro World Congress of Nephrology, 2007. p. 81-82. 4. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Seria a triagem sorológica para o HHV-8 mais um teste a ser introduzido no pré-transplante renal? In: VII Encontro do Instituto Adolfo Lutz, 2007, São Paulo. VII Encontro 2007 Instituto Adolfo Lutz. São Paulo : Adaltech Soluções para Eventos, 2007. p. IMU-2. 5. JACOB, F. ; MAGRI, M. C. ; SILVA, J. M. K. ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Ensaio c imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos anti-herpesvírus humano 8 (HHV-8) usando eluato de sangue colhido e papel de filtro. In: VII Encontro do Instituto Adolfo Lutz, 2007, São Paulo. VII encontro 2007 Instituto Adolfo Lutz. São Paulo : Adaltech Soluções para Eventos, 2007. p. IMU-1. 6. MAGRI, M. C. ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele ; SOUZA, J. F. ; SENS, Y. A. S. ; JABUR, Pedro . Infecção pelo herpesvírus humano 8 em pacientes em hemodiálise de São Paulo: Estudo Piloto. In: VII Encontro do Ins Adolfo Lutz, 2007, São Paulo. VII Encontro 2007 Instituto Adolfo Lutz. São Paulo : Adaltech Soluções para Eventos, 2007. p. II 7. MAGRI, M. C. ; CANZIANI, Maria Eugénia Fernandes ; MANFREDI, S. ; MOREIRA, S. R. S. ; MANFREDI, A. P. ; DRAIBE, Sergio Antonio ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Serological screening for HHV-8 antibodies in chronic renal failure and transplanted patients in São Paulo, Brazil. In: VII Encontro do Instituto Adolfo Lutz, 2007, São Paulo. Encontro 2007 Instituto Adolfo Lutz. São Paulo : Adaltech Soluções para Eventos, 2007. p. IMU-26. 8. MAGRI, M. C. ; CANZIANI, Maria Eugénia Fernandes ; MANFREDI, S. ; MOREIRA, S. R. S. ; MANFREDI, A. P. ; DRAIBE, Sergio Antonio ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele . Screening for HHV-8 antibodies in chronic renal failure and transplanted patients from São Paulo. In: Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia, 2007, São Paulo. R. Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São José do Rio Preto : Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p. 263-263. 9. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, Adele ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; SOUZA, José Ferraz de ; SENS, Ivoty Alves dos Santos ; JABUR, Pedro . Infecção Pelo Herpesvírus Humano 8 em Pacientes em Hemodiálise de São Paulo: Projeto F In: VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006, Teresina, Piauí. Revista da Sociedade Brasileira de M Tropical. Uberaba - MG : Sociedade Brasileira de Medicina Tropical - SBMT, 2006. v. 39. p. 183-183. 10. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; JABUR, P. ; FRANCO, M. H. C. ; SOUZA, J. F. ; SENS, Y. A. S. CALDERON, P. F. . Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpesvírus Humano 8 em Pacientes em Diálise: Projeto Piloto. In: X Encontro Paulista de Nefrologia, 2005, Campos do Jordão, SP. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2005. v. 16. p. 48-48. 11. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA, M. V. . Pesquisa de Infecção por HTLV-III em Mulheres Profissionais do Sexo da Cidade Portuária de Imbituba, Santa Catarina. In: 8º Simpósio Internacional Sobre HTLV no Brasil, 2005, São Paulo, SP. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005. v. 9. p. 110-110. 12. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; JABUR, P. ; FRANCO, M. H. C. ; SOUZA, J. F. ; SENS, Y. A. S. CALDERON, P. F. . Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpesvírus Humano 8 em pacientes em Diálise: Projeto Piloto. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz, 2005, São Paulo, SP. Revista do Instituto Adolfo Lutz, 2005. v. 64. p. 132-132. 13. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA, M. V. . Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpesvírus Humano Tipo 8 (HHV-8) em População de Mulheres de Várias Categorias de Risco para a Infecção, Brasil. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz, 2005, São Paulo, SP. Revista do Instituto Adolfo Lutz, 2005. v. 64. p. 129-129. 14. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA, M. V. . Pesquisa de Infecção por HTLV-III em Mulheres Profissionais do Sexo da Cidade Portuária de Imbituba, Santa Catarina. In: VI Encontro do Adolfo Lutz, 2005, São Paulo, SP. Revista do Instituto Adolfo Lutz, 2005. v. 64. p. 132-132. 15. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA, M. V. . Searching for Human Herpesvirus - 8 (HHV-8) Antibodies in Groups of Women at Different Risk for Infection from Brazil. In: XXIX Congresso Brasileiro de Imunologia, 2004, Ouro Preto, MG. Anais do XXIX Congresso Brasileiro de Imunologia, 2004. p. ID3. 16. MAGRI, M. C. ; CATERINO-DE-ARAUJO, A. ; SANTOS-FORTUNA, E. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA, M. V. . Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpesvírus Humano Tipo 8 (HHV-8) em População de Mulheres de Várias Categorias de Risco para a Infecção, Brasil. In: 2º Congresso de Infectologia do Cone Sul, 2004, São Paulo, SP. Revista Panamericana de Infectologia, 2004. v. 6. p. 137-138. <p>Demais tipos de produção bibliográfica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ★ MAGRI, M. C. . Pesquisa da Prevalência de Anticorpos Anti-HHV-8 em Pacientes em Diálise e em Fila de Transplante Renal (Monografia). 2. MAGRI, M. C. . Imunobiologia dos Aromas: O MHC 2003 (Monografia). <p>Produção artística/cultural</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CATERINO-DE-ARAUJO, Adele ; SANTOS-FORTUNA, Elizabeth de Los ; MAGRI, M. C. ; SCHUELTER-TREVISOL, F. ; SILVA, Marcos Vinícius da . BCBL-1 Cell Line Latently Infected by HHV-8. Specific Antibody Reaction on Immunofluorescence Assay
--	---

7 de 9

12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavaleiro Magn)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

(IFA-LANA). 2007. (Obra de artes visuais/Fotografia).

Eventos

Participação em eventos

1. II Simpósio do Programa de Aprimoramento Profissional do Instituto Adolfo Lutz. Ensaio de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos anti-herpesvírus humano 8 (HHV-8) usando eluato de sangue colhido em papel de filtro. 2008. (Participações em eventos/Simpósio).
2. World Congress of Nephrology. Serological Screening for HHV-8 Antibodies in Chronic Renal Failure and Transplanted Patients in São Paulo, Brazil. 2007. (Participações em eventos/Congresso).

cont. Anexo H

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia. Screening for HHV-8 antibodies in chronic renal failure and transplanted p from São Paulo. 2007. (Participações em eventos/Congresso). 4. Seminário Internacional - Inovações na Gestão do Setor Saúde / I Amostra SES. 2007. (Participações em eventos/Seminário). 5. VII Encontro do Instituto Adolfo Lutz. Seria a triagem sorológica para o HHV-8 mais um teste a ser introduzido no pré-transplante renal?. 2007. (Participações em eventos/Encontro). 6. Decit +2: Atuação do Ministério da Saúde em Ciência, Tecnologia e Inovação. Pesquisa da Prevalência de Anticorpos Anti-HH8 Pacientes em Diálise e em Fila de Transplante Renal. 2006. (Participações em eventos/Encontro). 7. VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz. Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpêsvirus Humano Tipo 8...; Pesquisa de Infecção por HTLV em Mulheres...; Pesquisa de Anticorpos Anti-Herpêsvirus Humano 8 em Pacientes em Diálise.... 2005. (Participações em eventos/Encontro). 8. IV Encontro do Programa de Pós-Graduação em Ciências - CCD. 2005. (Participações em eventos/Encontro). 	
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Conferência: Prêmio Jovem Cientista - Sangue: Fluido da Vida. 2005. (Participações em eventos/Outra). 10. Simpósio: Ética em Pesquisa. 2004. (Participações em eventos/Simpósio). 11. III Encontro do Programa de Pós-Graduação em Ciências - CCD. 2004. (Participações em eventos/Encontro). 12. IV Reunião Da Patologia - Instituto Adolfo Lutz. 2004. (Participações em eventos/Encontro). 13. Curso de Integração e Implementação da Norma ISO/IEC 17025. 2004. (Participações em eventos/Outra). 14. Curso de Capacitação em Biossegurança Laboratorial. 2004. (Participações em eventos/Outra). 15. I Semana Científica e Tecnológica - PUCC. Imunologia dos Aromas: O MHC. 2003. (Participações em eventos/Encontro). 16. 32ª Semana de Estudos Biológicos. 2003. (Participações em eventos/Encontro). 17. 13º Encontro de Biólogos do CRBio-1. 2002. (Participações em eventos/Encontro). 18. 31ª Semana de Estudos Biológicos. 2002. (Participações em eventos/Encontro). 19. XIII Encontro Paulista de Micologia. 2002. (Participações em eventos/Encontro). 20. V CAEB. 2001. (Participações em eventos/Congresso). 21. CIENTEC. 2001. (Participações em eventos/Congresso). 22. Seminário de Bioinformática e Biotecnologia. 2001. (Participações em eventos/Seminário). 23. 30ª Semana de Estudos Biológicos. 2000. (Participações em eventos/Encontro). 24. Biologia e Ecologia do Boto Cinza. 2000. (Participações em eventos/Outra). 	
8 de 9		12/5/2008 08:53

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Mariana Cavaleiro Magni)

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4755507U6>

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 12/05/2008 às 8:37:58

9 de 9

12/5/2008 08:53

Anexo I – Ficha do aluno (histórico escolar de pós-graduação)

Fenixweb <https://sistemas.usp.br/fenixweb/fexFichaAluno?cmd=D&codmunu=00>

Universidade de São Paulo
BRASIL

Usuário - 5458841
Mariana Cavalheiro Magri

Pós-Graduação
Apresentação
Ajuda
Período de matrícula
Disciplinas oferecidas
Catálogo de disciplinas
Orientadores

Acesso Restrito
Alterar Senha
Alterar Email
Pré-matricula
Solicitar matrícula de acompanhamento
Ficha do aluno
Cancelamento de matrícula
Carteira USP

Sair

Ficha Aluno

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

9136 - 5458841/3 - Mariana Cavalheiro Magri

Email:

Data de Nascimento:

Cédula de Identidade:

Local Nascimento:

Nacionalidade:

Graduação:

marimagri@usp.br

18/10/1981

RG - 30.961.978-6 - SP

Estado de São Paulo

Brasileira

Bacharel em Ciências Biológicas - Pontifícia Univer
Campinas - - São Paulo - Brasil - 2004

Curso:

Área:

Data da Matrícula:

Início da Contagem de Prazo:

Data Limite:

Orientador(es):

Mestrado em Farmácia

Análises Clínicas

06/02/2006

06/02/2006

06/08/2008

Prof(a). Dr(a). Dulcinea Saes Parra Abdalla - 06/16/02/2006 E.Mail: dspa@usp.br

Prof(a). Dr(a). Adele Caterino de Araujo - 17/02/2008
caterino@usp.br

Proficiência em Línguas:

Exame de Qualificação:

Data do Depósito do Trabalho:

Data máxima para aprovação da Banca:

Título do Trabalho:

Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:

Data da Defesa:

Resultado da Defesa:

Ocorrência:

Aprovado em 13/12/2007

Última matrícula em 11/02/2008

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Hor.	Cred.	Freq.	Conc.
HEP5732-9	Bioestatística I	09/03/2006	12/04/2006	30	2	100.00	B
FBC5753-1	Processos de Invasão Celular	10/03/2006	20/04/2006	90	6	100.00	B

1 de 3 12/5/2008 09:29

Fenixweb <https://sistemas.usp.br/fenixweb/fexFichaAluno?cmd=D&codmunu=00>

Credito Externo	Seminários Avançados	20/03/2006	19/06/2006	-	1	100.00	T
HEP5750-3	Bioestatística II	11/04/2006	18/05/2006	45	3	100.00	C
FBA5728-2	Aprimoramento Didático	02/05/2006	29/05/2006	60	4	100.00	A
HEP5762-4	Estatística não Paramétrica	23/05/2006	04/07/2006	60	4	100.00	A
FBC5757-1	Seminários em Análises Clínicas II	02/08/2006	14/11/2006	30	2	100.00	A
Credito Externo	Hepatites B e C	21/08/2006	27/11/2006	-	1	100.00	T

cont. Anexo I

Atividade do Programa	Publicação do trabalho: "Pesquisa da prevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes em diálise e em fila de transplante renal" no Boletim Epidemiológico Paulista, v. 3, n. 36, p. 72-76, 2006, São Paulo, Brasil	01/12/2006	01/12/2006	-	1	0.00	-
FBC5793-8	Seminários em Análises Clínicas	14/03/2007	27/06/2007	30	2	100.00	A
Atividade do Programa	Participou do World Congress of Nephrology, com apresentação do trabalho intitulado: "End-stage renal disease, dialysis - treatment of ESRD: hemodialysis, novel dialysis technologies, dialysis modeling and adequacy, blood volume and pressure control, access complications, infections, uremic toxins" publicado em anais, v. 1, p. 81-82, 2007, Rio de Janeiro	21/04/2007	25/04/2007	-	1	0.00	-

Créditos mínimos exigidos	Para Exame de Qualificação	Para Depósito de Dissertação/Tese	Créditos obtidos
Disciplinas:	25	25	Disciplinas:
Atividades Programadas:	0	0	Atividades Programadas:
Seminários:	0	0	Seminários:
Estágios:	0	0	Estágios:

2 de 3

12/5/2008 09:29

Fenixweb

<https://sistemas.usp.br/fenixweb/fexFichaAluno?cmd=D&codmnu=00>

Total:	25	25
---------------	----	----

Créditos Atribuídos à Dissertação/1

Conceito até 31/12/1996:
 A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto Justificado; T - Transferência.

Conceito a partir de 02/01/1997:
 A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto Justificado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a (0) horas de atividade programada.

Situação em 12/05/2008 09:14

Créditos? Fale conosco
 © 1999 - 2007 - Departamento de Informática da Codage/USP

3 de 3

12/5/2008 09:29