

## **Manifestações, diagnóstico e tratamento do Sarcoma de Kaposi disseminado: Uma revisão de literatura**

**Manifestations, diagnosis and treatment of disseminated Kaposi's sarcoma: A literature review**

**Manifestaciones, diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi diseminado: Una revisión de la literatura**

Recebido: 13/11/2024 | Revisado: 19/11/2024 | Aceitado: 20/11/2024 | Publicado: 22/11/2024

**Áthila de Almeida Siqueira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9608-9459>

Universidade do Grande Rio, Brasil

E-mail: [athilaasiqueira@gmail.com](mailto:athilaasiqueira@gmail.com)

**Cely Carlyne Pontes Morcerf**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8443-1806>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: [celymorcerf@usp.br](mailto:celymorcerf@usp.br)

**João Mazzoncini de Azevedo Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-3883>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: [jmaq@usp.br](mailto:jmaq@usp.br)

### **Resumo**

O sarcoma de Kaposi consiste em uma neoplasia mesenquimal multifocal, causada pelo herpes vírus humano tipo 8 e que apresenta uma incidência associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana, estando entre uma das doenças definidoras de AIDS. Apresenta-se com neoangiogênese, infiltrado inflamatório, lesão vascular e acometimento endotelial, associado a um acometimento mucocutâneo mais frequente e possibilidade de comprometimento de vísceras e linfonodos. Possui uma apresentação mais agressiva quando associado à síndrome de imunodeficiência humana, com possíveis acometimentos de trato gastrointestinal, pulmões, mucosa oral e genitália. A história clínica e o surgimento de lesões cutâneas características, com achados histopatológicos específicos na biópsia consistem na base do diagnóstico. Na conduta terapêutica em casos de associação do sarcoma de Kaposi com a AIDS, é inserido o uso da terapia antirretroviral para todos os pacientes, independente da contagem de CD4, reservando-se a quimioterapia para pacientes com doenças em estágio avançado ou em casos de evidências de progressão rápida. O objetivo do presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura que busca ampliar o debate sobre o tema em uma perspectiva de estudo do Sarcoma de Kaposi disseminado após a início da terapia antirretroviral. O advento da terapia antirretroviral no controle da infecção pelo HIV pode levar a uma redução expressiva na incidência e na agressividade do sarcoma de Kaposi, e paradoxalmente, a própria TARV também participa do processo de manifestação da doença, contextualizando a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune.

**Palavras-chave:** Sarcoma de Kaposi; Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune; Infecções por HIV.

### **Abstract**

Kaposi's sarcoma is a multifocal mesenchymal neoplasm caused by human herpesvirus type 8, which has an incidence associated with Human Acquired Immunodeficiency Syndrome and is one of the AIDS-defining diseases. It presents neo-angiogenesis, inflammatory infiltration, vascular lesions, and endothelial involvement, associated with more frequent mucocutaneous involvement and possible involvement of viscera and lymph nodes. It has a more aggressive presentation related to human immunodeficiency syndrome, with the potential participation of the gastrointestinal tract, lungs, oral mucosa, and genitalia. The clinical history and the appearance of characteristic skin lesions, with specific histopathological findings on biopsy, are the basis for the diagnosis. In the therapeutic approach for cases of association between Kaposi's sarcoma and AIDS, antiretroviral therapy is used for all patients, regardless of CD4 count, reserving chemotherapy for patients with advanced-stage disease, or in cases of evidence of rapid progression. This study aims to present a narrative review of the literature that seeks to broaden the debate on the subject from the perspective of studying disseminated Kaposi's sarcoma after initiating antiretroviral therapy. The advent of antiretroviral therapy in controlling HIV infection can lead to a significant reduction in the incidence and aggressiveness of Kaposi's sarcoma, and paradoxically, ART itself also participates in the process of manifestation of the disease, contextualizing the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome.

**Keywords:** Kaposi's Sarcoma; Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; HIV Infections.

## Resumen

El sarcoma de Kaposi consiste en una neoplasia mesenquimatoso multifocal, causada por el virus del herpes humano tipo 8 y que tiene una incidencia asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida, siendo una de las enfermedades definitorias del SIDA. Se presenta con neoangiogénesis, infiltrado inflamatorio, lesión vascular y afectación endotelial, asociado a afectación mucocutánea más frecuente y posibilidad de afectación de vísceras y ganglios linfáticos. Tiene una presentación más agresiva cuando se asocia con el síndrome de inmunodeficiencia humana, con posible afectación del tracto gastrointestinal, pulmones, mucosa oral y genitales. La historia clínica y la aparición de lesiones cutáneas características, con hallazgos histopatológicos específicos en la biopsia, son la base del diagnóstico. En el abordaje terapéutico en casos de asociación de sarcoma de Kaposi con SIDA, se incluye el uso de terapia antirretroviral para todos los pacientes, independientemente del recuento de CD4, reservando la quimioterapia para pacientes con enfermedades en estadio avanzado o en casos con evidencia de progresión rápida. El objetivo del presente estudio es presentar una revisión narrativa de la literatura que busca ampliar el debate sobre el tema desde la perspectiva del estudio del Sarcoma de Kaposi diseminado tras el inicio de la terapia antirretroviral. La llegada de la terapia antirretroviral para controlar la infección por VIH puede conducir a una reducción significativa de la incidencia y agresividad del sarcoma de Kaposi y, paradójicamente, el propio TAR también participa en el proceso de manifestación de la enfermedad, contextualizando el Síndrome de Reconstitución Inmunológica Inflamatoria.

**Palabras clave:** Sarcoma de Kaposi; Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria; Infecciones por VIH.

## 1. Introdução

O vocábulo sarcoma é proveniente do grego, e sua palavra remete ao significado de “crescimento carnosos”. Este termo é usado como referência às neoplasias com acometimento de linhagens celulares provenientes da mesoderme. Foi descrito primeiramente em 1872 pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi (Arruda *et al.*, 2014) após observar pacientes com manifestação de lesões cutâneas arroxeadas, elevadas e de formato irregular. A partir dos estudos iniciados por Moritz, o termo sarcoma de Kaposi (SK) vem sendo designado na caracterização de uma neoplasia mesenquimal multifocal, com neoangiogênese, infiltrado inflamatório, lesão vascular, com acometimento endotelial, mais frequente em sítios mucocutâneos, podendo afetar vísceras e linfonodos. (Arruda *et al.*, 2014; Oluwatoyin *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015)

A incidência do sarcoma de Kaposi está muito associada a pacientes acometidos pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana (AIDS), estando entre uma das doenças definidoras de AIDS (BRASIL, 2013; Robey; Bower, 2015) e representou um marco importante no reconhecimento e caracterização de tal epidemia que se iniciou na década de 80. (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015) O sarcoma de Kaposi associado à síndrome de imunodeficiência humana tende a ser uma doença mais agressiva, podendo afetar mucosa oral, genitália, pulmões e trato gastrointestinal. (Robey; Bower, 2015) Existem ainda o SK clássico, que é uma forma mais indolente, crônica, restrita à pele e que geralmente afeta homens idosos do Mediterrâneo e Europa Oriental, e a forma endêmica, agressiva, mais comum na África Sub-Saariana, afetando crianças e adultos, e com acometimento linfonodal. (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015) Além disso, uma das etiologias e fator de risco importante para a manifestação do Sarcoma de Kaposi é a infecção prévia pelo Herpes Vírus Humano tipo 8 (HHV8) (Lacombe *et al.*, 2013; Arruda *et al.*, 2014; Oluwatoyin *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015; McAllister; Hanson; Manion, 2015; Dittmer; Damiana, 2016) também conhecido como Sarcoma de Kaposi Herpes Vírus (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015; Oluwatoyin *et al.*, 2014; Dittmer; Damiana, 2016) sendo identificado nas biópsias de tecidos nas diferentes formas da doença. (Arruda *et al.*, 2014)

O HHV8 é um vírus de DNA que desenvolveu estratégias complexas na invasão do sistema imune de seu hospedeiro, como o estímulo à codificação e expressão de oncogenes. (Robey; Bower, 2015) O vírus pode ser transmitido por saliva ou outros fluidos corporais, com capacidade de infecção de diferentes tipos celulares, como endoteliais, epiteliais, linfócitos B, monócitos e células dendríticas. (Dittmer; Damiana, 2016) A infecção por HHV8 em imunocompetentes geralmente resulta em infecção latente, já em imunossuprimidos, uma interação complexa entre infecção pelo HHV8, imunossupressão e até mesmo algum grau de ativação imune local e sistêmica, culminam na formação das lesões do SK. (Robey; Bower, 2015) Outras

condições que poderiam ser classificadas como fatores de risco ao desenvolvimento do sarcoma de Kaposi seriam os transplantes renais e reações alérgicas (Arruda *et al.*, 2014), e o uso de corticosteroides. (Fernández-Sánchez *et al.*, 2016)

O SK associado à síndrome da imunodeficiência humana apresenta um curso e espectro variados, podendo se manifestar com lesão mucocutânea mínima ou até lesões disseminadas com acometimento sistêmico. Sintomatologia inespecífica, como febre, emagrecimento, sudorese noturna, náuseas e vômitos podem ser observadas. (Friedland *et al.*, 2013) A maioria dos pacientes apresenta, inicialmente, lesão cutânea, mas em alguns casos o acometimento visceral pode preceder a doença cutânea. (Arruda *et al.*, 2014) As lesões cutâneas geralmente estão concentradas em extremidades, cabeça e pescoço, podem ser nodulares, maculares, papulares ou semelhantes a placas, sendo geralmente palpáveis e não-pruriginosas, de coloração variando entre o marrom e o roxo, dependendo da cor da pele do indivíduo, apresentando distribuição simétrica e linear através das linhas de tensão da pele. (Arruda *et al.*, 2014) Outras lesões podem ocorrer em qualquer topografia do trato gastrointestinal e geralmente são indicativas de infecção avançada pelo HIV, sendo possível observar odinofagia, disfagia, dor abdominal, hematêmese, hematoquezia, melena ou obstrução intestinal e o envolvimento pulmonar, que pode ser expresso pela tosse, dispneia, hemoptise ou dor torácica. (Friedland *et al.*, 2013; Arruda *et al.*, 2014; Pinheiro *et al.*, 2023)

O diagnóstico do SK tem como base a história clínica e o surgimento de lesões cutâneas específicas e características, devendo ser biopsiadas. A análise histopatológica pode demonstrar angiogênese, inflamação e proliferação, achados histológicos característicos das formas cutânea e visceral. A biópsia é importante também para descartar diagnósticos diferenciais, como, por exemplo, o Linfoma não-Hodgkin e a angiomatose bacilar. (Arruda *et al.*, 2014; Oluwatoyin *et al.*, 2014)

Devido à natureza multifocal do Sarcoma de Kaposi, o seu estadiamento no sistema TNM (tamanho do tumor primário/ número de linfonodos acometidos/metástase) é inadequado. Assim, baseado nos estudos do AIDS Clinical Trials Group (ACTG) e em posteriores modificações, devem ser utilizadas apenas a extensão do tumor (T) e a presença de doença sistêmica (S), como preditores de sobrevida, sendo classificados em alto risco (T1S1) e baixo risco (T0S0,T1S0,T0S1). (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015) O tratamento do SK associado a AIDS, por ser uma doença definidora de AIDS, prevê para todos os pacientes, independente da contagem de CD4, o uso da terapia antirretroviral (TARV) (Arruda *et al.*, 2014; BRASIL, 2013); a doença local pode ser tratada utilizando curetagem, crioterapia, excisão e, nos casos de lesões em mucosa oral, radioterapia também é uma opção. (Arruda *et al.*, 2014; Koon *et al.*, 2014)

A quimioterapia é reservada para os pacientes com doença avançada ou quando há evidências de progressão rápida. O tratamento de escolha utilizado é feito com doxorubicina e daunorubicina lipossomais. (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015) Além disso, um estudo realizado em 2014, comparou a associação entre TARV e quimioterapia e a TARV isolada, obtendo os seguintes resultados: aqueles pacientes que receberam a TARV associada à doxorubicina, bleomicina e vincristina apresentaram significativa redução na progressão da doença, quando comparados àqueles que receberam a TARV isolada (RR 0,49;95% CI 0,16 a 1,55, 129 participantes) (Oluwatoyin *et al.*, 2014), demonstrando a efetividade da associação entre TARV e quimioterapia (QT) no controle do Sarcoma de Kaposi. Também foi observado que a associação de QT parece aumentar a sobrevida daqueles pacientes que apresentam comprometimento pulmonar associado ao quadro. (Arruda *et al.*, 2014)

O advento da terapia antirretroviral no controle da infecção pelo HIV promove uma redução expressiva na incidência e na agressividade do sarcoma de Kaposi (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015; Oluwatoyin *et al.*, 2014) paradoxalmente, a própria TARV também participa do processo de manifestação do SK, na situação de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (Jaffe *et al.*, 2011; Achenbach *et al.*, 2012; Lacombe *et al.*, 2013; BRASIL, 2013; Manzardo *et al.*, 2015).

O objetivo do presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura que busca ampliar o debate sobre o tema em uma perspectiva de estudo do Sarcoma de Kaposi disseminado após a início da terapia antirretroviral.

## 2. Fundamentos Teóricos

A Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune é um quadro clínico de caráter inflamatório exacerbado associada ao início da TARV e se manifesta como piora paradoxal de doenças infecciosas ou neoplasias preexistentes, geralmente autolimitadas, mas que podem assumir formas graves, ou se apresentar como o agravamento de uma doença já diagnosticada. (BRASIL, 2013) São descritas reações inflamatórias relacionadas a infecções fúngicas, virais, bacterianas, neoplasias e reações autoimunes (Gallafent *et al.*, 2005; Jaffe *et al.*, 2011; Achenbach *et al.*, 2012; Raimundo *et al.*, 2013; Manzardo *et al.*, 2015).

Um estudo prospectivo em uma população de Moçambique, publicado em 2010, identificou preditores independentes para a ocorrência de SK associado à SIRI: pré-tratamento clínico do SK (HR 91,7), detecção plasmática do DNA do HHV8 (HR 26,5), hematócrito < 30% (HR 26,5) e carga viral do HIV (HR 34,6) (Letang *et al.*, 2010; BRASIL, 2013), demonstrando, além da TARV, a participação da imunidade, infecções prévias e resposta clínica dos pacientes na etiologia do processo. Além disso, um estudo caso-controle publicado na Revista AIDS em 2011, usando 689 casos e 4588 controles, mostrou que uma contagem baixa de CD4 no ano anterior ao diagnóstico da neoplasia é preditiva de SK (Letang *et al.*, 2010; Jaffe *et al.*, 2011; Achenbach *et al.*, 2012; Manzardo *et al.*, 2015; BRASIL, 2013).

A maior parte do risco de câncer é explicada pela imunodeficiência característica antes do início da TARV, porém um risco aumentado para neoplasia foi observado em pacientes que iniciaram a TARV nos 3 meses anteriores (OR 2,31, IR 95% 1,33-4,0), o que evidencia que o reestabelecimento dos níveis de CD4, promovido pela TARV, está associada à SIRI. Outro fato interessante seria a associação da SIRI no contexto dos indicadores socioeconômicos de um país, estando mais associada aos países subdesenvolvidos e pouco observada nos países desenvolvidos (Jaffe *et al.*, 2011; Lodi *et al.*, 2014).

A progressão do sarcoma de Kaposi tem sido associada a um período de 3 a 6 semanas após o início da TARV. (Arruda *et al.*, 2014) A literatura reforça a associação de risco entre SK e TARV no início do tratamento, com destaque para um estudo de coorte realizado que mostrou que o risco de SK estaria aumentado nos 3 primeiros meses após o início da TARV (N= 160, RR 3,94 95% CI 3,26-4,76). (Lacombe *et al.*, 2013; Achenbach *et al.*, 2012) Outro estudo, publicado no mesmo ano, na Revista de Infectologia Clínica mostrou que dos pacientes que apresentavam infecções oportunistas, 11% desenvolveram SIRI paradoxal no primeiro ano da TARV (Achenbach *et al.*, 2012) e em outro estudo, dos 150 pacientes em tratamento para SK, 10 (6,6%) desenvolveram a neoplasia após o início da TARV (Bower *et al.*, 2005). A SIRI, como descrito anteriormente, no contexto da TARV, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do Sarcoma de Kaposi associado a AIDS.

## 3. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão e pesquisa bibliográfica, do tipo revisão narrativa da literatura (Rother, 2007; Pereira *et al.*, 2018; Cavalcante; Oliveira, 2020; Casarin *et al.*, 2020), sobre sarcoma de Kaposi e Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune. O presente estudo foi baseado para sua construção em artigos de revisão e pesquisas científicas localizadas no banco de dados dos sites PUBMED (Public/Publisher MEDLINE), SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). (Rother, 2007) Foram utilizados os seguintes descritores em língua portuguesa e inglesa: sarcoma de Kaposi (Kaposi Sarcoma), terapia antirretroviral (antiretroviral therapy), síndrome inflamatória de reconstituição imune (immune reconstitution inflammatory syndrome), HIV, AIDS, e foram selecionados 55 estudos para discussão no presente trabalho.

## 4. Resultados e Discussão

### Considerações gerais e formas epidemiológicas

O Sarcoma de Kaposi é uma lesão vascular multifocal de baixo grau, comum em sítios mucocutâneos, mas que pode comprometer linfonodos e vísceras (Arruda *et al.*, 2014; Oluwatoyin *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015). Antes da epidemia de AIDS, era considerado uma neoplasia rara, estando associada a homens idosos de ascendência italiana ou provenientes da Europa Oriental. Contudo, outras variantes foram identificadas em outras populações e situações, como em homens negros africanos, crianças e pré-adolescentes, transplantados renais e outros pacientes submetidos a terapias imunossupressoras. (Arruda *et al.*, 2014) Existe uma predominância sobre o sexo masculino e o SK pode se manifestar em qualquer idade (Arruda *et al.*, 2014; Stiller *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015), estando relacionada a uma infecção prévia pelo herpes vírus humano tipo 8, condição essa intrinsecamente associada ao desenvolvimento da doença. (Stiller *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015)

O Sarcoma de Kaposi do tipo clássico e o tipo endêmico, historicamente, foram as primeiras formas estudadas e, a partir delas, começaram uma série de análises para se compreender melhor as bases fisiopatológicas e as manifestações clínicas da neoplasia. Assim, a forma clássica é aquela frequentemente associada a idosos do Mediterrâneo e/ou Europa Oriental, não estando relacionada a fatores de risco como: imunossupressão, diabetes e o uso de corticoides orais. (Stiller *et al.*, 2014) Já a forma endêmica, é aquela associada às populações da África Subsaariana.

Atualmente, novos casos de SK estão associados a pacientes imunossuprimidos, principalmente devido à infecção pelo HIV, e menos comum, nos casos de imunossupressão relacionada ao transplante de órgãos. O Sarcoma de Kaposi disseminado e fulminante relacionado a AIDS é referido como SK epidêmico, sendo esse termo usado para diferenciá-lo das formas clássica, endêmica e associada a transplantes. (Arruda *et al.*, 2014) Dessa forma, existem quatro apresentações epidemiológicas do SK, todas relacionadas à infecção pelo HHV-8, podendo ser resumidas da seguinte maneira: SK epidêmico (tumor mais comum que ocorre em pessoas infectadas pelo HIV), endêmico (ocorre em populações de países da África Subsaariana, com aumento da incidência nesses países), associado a transplante de órgão sólido (devido à imunossupressão crônica e o próprio transplante pode transmitir o HHV-8, apresentando uma clínica semelhante ao SK clássico) e o SK clássico (doença indolente proliferativa cutânea que afeta mais homens idosos) (Letang *et al.*, 2010; Jaffe *et al.*, 2011; Arruda *et al.*, 2014; Lodi *et al.* 2010; Lodi *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015).

### Aspectos epidemiológicos do sarcoma de kaposi epidêmico

No Brasil, o Sarcoma de Kaposi epidêmico teve uma maior incidência até os anos de 1994-95, época na qual a TARV não era totalmente difundida no país. A partir de 1996, com uma maior difusão da TARV pelo território nacional, o número de casos de SK começou a cair. (Brasil, 2013) O Sarcoma de Kaposi é relatado em todos os grupos de risco para a infecção pelo HIV, devido à disfunção e desregulação do sistema imune promovidas pelos mecanismos de replicação viral, tornando os pacientes mais predispostos a infecções oportunistas e neoplasias raras. Contudo, é mais comum em homens homossexuais ou bissexuais, jovens (entre a segunda e quarta décadas de vida) (Martin *et al.*, 1998; Arruda *et al.*, 2014; Stiller *et al.*, 2014) e menos comum em heterossexuais usuários de drogas (Arruda *et al.*, 2014). Em um estudo publicado em 2010, com um grupo de 70 pacientes que manifestaram a neoplasia durante o início do tratamento com TARV, a taxa de incidência para o SK foi maior para aqueles com uma contagem de CD4<200, quando comparado àqueles com uma contagem de CD4>500, mostrando que a contagem de CD4 (principalmente CD4<200) é um fator importante para a manifestação do SK. Como já descrito anteriormente, a própria TARV participa da fisiopatologia do SK, no contexto da SIFI, embora a sua instituição no tratamento mostrou uma redução na incidência do Sarcoma de Kaposi. (Arruda *et al.*, 2014) Outros fatores de risco para a doença associada à AIDS são mencionados na literatura, como a infecção pelo HHV-8 (Lacombe *et al.*, 2013; Arruda *et al.*,

2014; Oluwatoyin *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015; Dittmer; Damiana, 2016; Tancredi *et al.*, 2017) e o uso de corticoides. (Fernández-Sánchez *et al.*, 2016; Ferreira; Miskolci, 2022)

### **Manifestações clínicas do sarcoma de kaposi epidêmico**

O modelo fisiopatológico que procura explicar a patogênese do Sarcoma de Kaposi associado a AIDS é baseado nas prerrogativas de malignidade e inflamação crônica. As lesões do SK são altamente vascularizadas e caracterizadas por uma variedade de infiltrados inflamatórios. (Dittmer; Damiana, 2016) O HHV-8 codifica uma série de genes que participam da proliferação e transformação celulares, produção de citocinas, estímulo à apoptose, invasão imune e angiogênese, através de interações complexas entre o sistema imune e endotelial. (Pinzone *et al.*, 2015; Robey; Bower, 2015; Dittmer; Damiana, 2016) Em indivíduos imunocompetentes, a infecção pelo HHV-8 é combatida, na sua maioria, através dos linfócitos TCD8. Quando o número das células T imunomediadas declina, por exemplo, na AIDS, as células infectadas pelo HHV-8 proliferam e ocorre a transformação para uma tumoração de células fusiformes. O HHV-8 codifica uma série de genes que estão envolvidos na invasão imune, com participação de interferon (IFN), interleucinas (IL), anticorpo monoclonal (mAb), genes associados a apoptose (PD1, PDL1), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) (Robey; Bower, 2015; Dittmer; Damiana, 2016).

O SK é um tumor angio proliferativo de células fusiformes que surge a partir de células do endotélio linfático que foram infectadas pelo HHV-8. (Pinzone *et al.*, 2015) Apresenta um curso clínico bastante variado e pode se manifestar como um acometimento mucocutâneo mínimo ou como uma doença disseminada com comprometimento sistêmico, principalmente do sistema respiratório e do trato gastrointestinal.

Um estudo descreveu o caso de SK em um paciente de 31 anos, sexo masculino, apresentando lesão violácea na cavidade oral, que evoluiu com aumento de tamanho com uma progressão em um período de 2 meses, associada a odinofagia intensa. Ao exame físico, foi evidenciado a ocupação de cerca de 70% do palato duro de um tumor infiltrado, com nódulos e lesões de cor púrpura em diversos locais do corpo. Neste caso houve a confirmação por testes sorológicos de sífilis e infecção pelo HIV, com uma contagem de CD4 de 129 mm<sup>3</sup>. A biópsia mostrou uma proliferação vascular atípica, confirmando assim a presença do sarcoma, do SK. Neste caso, porém após o início da terapia antirretroviral e da quimioterapia pelo paciente, houve inicialmente uma certa melhora, e passados 8 meses houve a retomada de complicações do sistema respiratório e de sangramentos, com um desfecho negativo de óbito (Pinheiro *et al.*, 2023).

Outro estudo analisou dois casos de nódulos de SK nos tamanhos médio a grande, sem a realização prévia de tratamento, com estudo das características estruturais e vasculares através da dermoscopia e ultrassonografia. Nos dois casos de pacientes estavam presentes lesões específicas, o primeiro caso com um relato de paciente do sexo masculino de 82 anos com presença de nódulo violáceo em região do calcanhar e o segundo caso versando sobre o histórico de um homem de 63 anos com manifestação de nódulo angiomatoso em braço. Exames de dermatoscopia e ultrassonografia revelaram distintas características, com áreas vasculares separadas e septos internos, sugestivos da necessidade de um tratamento intralesional com vincristina, adaptado ao padrão e tamanho das lesões. Os dois casos obtiveram resposta completa ao tratamento realizado, sem a evolução com recorrência após 12 meses. A análise do estudo sugere que a presença de septações em lesões de SK poderiam influenciar resultados no tratamento, levantando possíveis necessidades de uma análise minuciosa e crítica frente à cautela na administração da quimioterapia, com a ideia de possível consideração sobre realizar estudos ultrassonográficos prévios à realização da conduta terapêutica, porém ainda são necessárias novas pesquisas com tal foco do tema. (Nazzaro *et al.*, 2022).

### **Acometimento cutâneo**

A maioria dos pacientes apresentam, inicialmente, lesão cutânea, mas em alguns casos o acometimento visceral pode preceder a doença cutânea. (Arruda *et al.*, 2014) As lesões cutâneas geralmente estão concentradas em extremidades, cabeça e pescoço, podem ser nodulares, maculares, papulares ou semelhantes a placas, sendo geralmente palpáveis e não-pruriginosas, de coloração variando entre o marrom e o roxo, apresentando tamanhos diferentes, podendo ser únicas ou confluentes, apresentando distribuição simétrica e linear através das linhas de tensão da pele. (Fonseca; Bolella; Neto, 1999; Marques, 2005; Friedland *et al.*, 2013; Radu; Pantanowitz, 2013; Arruda *et al.*, 2014; Pinzone *et al.*, 2015).

O envolvimento de mucosas (palato, conjuntiva) também é comum, e tumores ulcerados ou volumosos podem interferir na fala e mastigação. A obstrução secundária dos vasos linfáticos pode levar à linfedema, que se manifesta principalmente em membros inferiores e face (Pinzone *et al.*, 2015), e quando as lesões acometem os pés, pode ocorrer claudicação intermitente. (Arruda *et al.*, 2014; Pinzone *et al.*, 2015; Martins-de-Barros; Carvalho; Araújo, 2023).

### **Acometimento do sistema respiratório**

O diagnóstico do acometimento respiratório no SK epidêmico pode ser dificultado devido à similaridade das manifestações clínicas com outras infecções oportunistas. Geralmente, pacientes que apresentam SK pulmonar, já manifestaram e/ou trataram as lesões cutâneas e do trato gastrointestinal. (Gasparetto *et al.*, 2009) Contudo, o envolvimento pulmonar pode ser a manifestação inicial do Sarcoma de Kaposi e ocorre na ausência de doença cutânea em 15%. (Pinzone *et al.*, 2015) O acometimento do sistema respiratório envolve as vias aéreas, árvore traqueobrônquica, pulmão, pleura e linfonodos intratorácicos, sendo o comprometimento do parênquima pulmonar clinicamente manifestado por dispneia, hipoxemia e tosse seca. (Yoo *et al.*, 2005; Gasparetto *et al.*, 2009) Em um estudo publicado em 2005, pesquisadores (Yoo *et al.*, 2005), observaram em grupo de 35 pacientes acometidos com SK pulmonar, a prevalência de tosse e emagrecimento, mostrando que tais manifestações inespecíficas também são comuns, além de associarem a lesão em palato como um forte preditor para a manifestação do SK pulmonar. Podem ser observadas outras manifestações inespecíficas, como hemoptise, febre, dor torácica e, em alguns casos, pode ocorrer insuficiência respiratória. O exame físico do tórax geralmente se encontra inalterado, porém podem ser constatadas a presença de sibilos e estridores à ausculta pulmonar. (Yoo *et al.*, 2005; Gasparetto *et al.*, 2009)

O diagnóstico do SK pulmonar pode ser feito através de uma combinação de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais, sendo que a literatura refere que a presença de lesões características de SK na árvore traqueobrônquica é suficiente para o diagnóstico presuntivo de SK pulmonar. (Gasparetto *et al.*, 2009) A radiografia simples de tórax pode revelar, em lobo médio e inferior, a presença de opacidades reticulares e nódulos parenquimatosos e/ou mediastinais com distribuição broncovascular e que podem progredir para consolidação, coleções pleurais ou hilares ou adenopatia mediastinal. (Gasparetto *et al.*, 2009) A tomografia computadorizada de tórax apresenta maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico (Gasparetto *et al.*, 2009), sendo opacidades em “chama de vela” e o espessamento, em forma de espiral, dos feixes broncovasculares, em todos os lobos, achados característicos do SK pulmonar, observados à tomografia. (Hoskote; Patel, 2012). Tal espessamento pode estar associado a um estreitamento irregular do lúmen brônquico, podendo ser observados densidades hilares que se estendem para o parênquima ao longo das vias perivasculares ou peri-brônquicas e padrão septal ou nodular característicos com derrame pleural concomitante. (Yoo *et al.*, 2005; Gasparetto *et al.*, 2009; Hoskote; Patel, 2012).

A associação entre imagem e histopatologia demonstra que o crescimento tumoral que envolve os feixes broncovasculares seria representado pelas opacidades perivasculares e os nódulos representariam o crescimento de células neoplásicas no parênquima pulmonar. (Gasparetto *et al.*, 2009) Já a broncoscopia é utilizada para complementar uma radiografia ou tomografia que apresentam alterações sugestivas de SK pulmonar, podendo revelar máculas, nódulos, pápulas

violáceas ou róseas em mucosa das vias aéreas inferiores, principalmente nos pontos de ramificação, sendo importante a biópsia dessas lesões. E como diagnósticos diferenciais para o SK pulmonar, é importante citar as infecções por bactérias atípicas, micobactérias e fungos. (Yoo *et al.*, 2005).

### **Acometimento do trato gastrointestinal**

A maioria dos pacientes com SK gastrointestinal, irão apresentar as lesões cutâneas características no momento do diagnóstico e o trato gastrointestinal é o sítio extracutâneo mais comum de manifestação do SK, sendo a maioria dos pacientes assintomáticos. (Lee *et al.*, 2015) Porém, com o crescimento do tumor, podem ser observadas uma série de sinais e sintomas que incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, odinofagia, disfagia, hematêmese, hematoquezia, melena, obstrução intestinal e anemia ferropriva devido a sangramento crônico. (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015) As lesões podem acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, podendo indicar uma infecção avançada pelo HIV, porém ocorrem com mais frequência em estômago, duodeno e jejuno. (Arruda *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2015)

Devido à alta incidência do SK gastrointestinal, uma avaliação endoscópica se faz necessária em todos os pacientes acometidos por AIDS que apresentam sintomas gastrointestinais. (Lee *et al.*, 2015) Um estudo retrospectivo publicado em 2012, procurou correlacionar alguns fatores preditivos para a manifestação do SK gastrointestinal e evidenciou que pacientes com uma contagem de CD4<100, homens que fazem sexo com outros homens (HSH) e a presença de SK cutâneo, são fatores de risco para o desenvolvimento da doença, sugerindo assim, avaliação endoscópica nesse grupo de pacientes, mesmo estando assintomáticos. (Nagata *et al.*, 2012) As lesões podem ser maculares, com coloração variando entre tons de vermelho e marrom, nodulares ou polipóides.

Em casos mais graves, os pacientes podem apresentar um nódulo com umbilicação central ou ulcerado, sendo bastante friável. (Arora; Goldberg, 2010) É importante ressaltar que algumas dessas lesões podem fazer diagnóstico diferencial com úlcera péptica, tecido de granulação, tumor estromal, melanoma de células fusiformes, angiossarcoma, e por essa razão, vale considerar a possibilidade de biópsia. Contudo, a biópsia é pouco sensível, visto que o tumor é submucoso, e esse exame só detecta uma pequena porcentagem das lesões. Nos casos em que existe dificuldade para a biópsia, os parâmetros clínicos devem ser considerados ou pode ser feita uma biópsia guiada por ultrassom endoscópico. (Lee *et al.*, 2015).

### **Diagnóstico do sarcoma de kaposi epidêmico e diagnósticos diferenciais**

O diagnóstico do SK é baseado na história clínica e no surgimento das lesões cutâneas características, que devem ser biopsiadas, sendo que tal procedimento pode demonstrar angiogênese, inflamação e proliferação, achados histológicos característicos das formas cutânea e visceral. A biópsia é importante também para descartar diagnósticos diferenciais, como, por exemplo, o linfoma não-Hodgkin e a angiomatose bacilar. (Arruda *et al.*, 2014; Oluwatoyin *et al.*, 2014)

### **Estadiamento e fatores prognósticos**

Devido à natureza multifocal do sarcoma de Kaposi, o seu estadiamento no sistema TNM (tamanho do tumor primário/ número de linfonodos acometidos/metástase) fica inadequado e dificultado. Assim, baseado nos estudos do AIDS Clinical Trials Group (ACTG) e em posteriores modificações dos mesmos, somente a extensão do tumor (T) e a presença de doença sistêmica (S), devem ser utilizadas como preditores de sobrevida sendo classificados em alto risco (T1S1) e baixo risco (T0S0, T1S0, T0S1). (Arruda *et al.*, 2014; Robey; Bower, 2015) Assim, levando em consideração a extensão do tumor (T), um prognóstico favorável (T0) está associado a doença limitada à pele ou com envolvimento mínimo de cavidade oral. Quando ocorre linfedema associado, envolvimento pronunciado de cavidade oral ou outras doenças viscerais, tais pacientes já são enquadrados em um mau prognóstico (T1).

Em relação ao parâmetro imune (I), o grau de imunossupressão ocasionada pelo HIV é um fator prognóstico relevante. Os pacientes com uma contagem de CD4>200 são considerados como bom prognóstico (I0), enquanto aqueles com CD4<200 são considerados prognóstico desfavorável (I1). Sobre a gravidade da doença sistêmica (S), algumas características como história de infecção oportunista, febre, sudorese noturna, emagrecimento importante, diarreia por mais de 2 semanas, estão mais associadas a um pior prognóstico (S1) e pacientes sem essas características apresentam um prognóstico favorável (S0).

### **Abordagem terapêutica no sarcoma de kaposi epidêmico**

Os principais objetivos do tratamento são aliviar os sintomas, prevenir a progressão da doença e diminuir o tamanho do tumor para reduzir o edema, o envolvimento do órgão afetado e o estresse psicológico. As principais medidas terapêuticas descritas na literatura atuam no tratamento da doença localizada, cujas opções seriam o uso de retinóides, radioterapia e a quimioterapia intralesional. Já para abordagem da doença sistêmica, a principal medida é a quimioterapia, que pode ser realizada com a utilização, de acordo com o perfil clínico de cada paciente, da doxorubicina e daunorrubicina lipossomais, bleomicina, vincristina, vinblastina e paclitaxel. Independente da extensão da doença, a TARV deve ser prescrita para todos os pacientes devidos aos benefícios que ela promove na melhora clínica do paciente. (Arruda *et al.*, 2014).

### **TARV**

O tratamento adequado da infecção pelo HIV requer o uso da TARV e esta pode induzir a regressão tumoral. (Arruda *et al.*, 2014) Contudo, dados da literatura demonstram alguma dificuldade em distinguir os efeitos antitumorais da TARV daqueles induzidos por um agente quimioterápico mostrando alguns mecanismos da TARV semelhantes ao do tratamento quimioterápico. (Cheung, 2004; Uldrick *et al.*, 2012; Wang; Liron Pantanowitz, 2013)

Um estudo francês, publicado em 2006, analisou uma base de dados de 54.999 pacientes e mostrou uma queda na incidência de SK, de 32 por 1000 pacientes/ano no período de 1993-1994, para 3 por 1000 pacientes/ano, após o ano de 1999, quando se intensificou o uso da TARV, mostrando que a introdução dessa terapia está associada a uma redução substancial da incidência do SK epidêmico. (Grabar *et al.*, 2006)

Em 2005, um estudo retrospectivo que analisou casos de SK em um grupo com 4439 pacientes infectados pelo HIV na era pré-TARV(1990-1996) e após a introdução da TARV(1997-2002), evidenciou que a contagem de CD4 e os níveis sorológicos de HIV-RNA foram similares em 366 pacientes pré-TARV e em 40 pacientes na era da TARV, mas o risco de morte, em decorrência do SK, reduziu-se significativamente na era TARV. (Gallafent *et al.*, 2005)

Em alguns pacientes infectados pelo HIV e acometidos pelo SK (pacientes SK alto risco- T1S1), o uso isolado da TARV pode não ser suficiente para o manejo do tumor, sendo necessário um tratamento conjunto com quimioterapia sistêmica, o que é capaz de promover uma melhora clínica significativa. (Mosam *et al.*, 2012) Além disso, a terapia combinada é capaz de aumentar a sobrevida de pacientes que apresentam SK com comprometimento pulmonar. (Holkova *et al.*, 2001; Arruda *et al.*, 2014) Assim, devido ao SK ser uma doença definidora de AIDS todo paciente, independente da contagem de CD4, deve ser tratado com TARV, além dos benefícios que a mesma pode oferecer para o manejo do tumor. (Robey; Bower, 2015; BRASIL, 2013)

### **Tratamento local**

Pequenas lesões localizadas de SK são tratadas usando dissecação elétrica e curetagem, crioterapia ou excisão cirúrgica. Contudo, alguns estudos demonstraram que as lesões apresentam uma boa resposta com a radioterapia local, terapia essa estando associada a um risco mínimo de toxicidade. A radioterapia também é reservada para o tratamento localizado em

áreas cutâneas e para lesões em cavidade oral e as lesões mais localizadas tendem a ser tratadas com injeções intralesionais de vinblastina. (Hauerstock; Gerstein; Vuong, 2009; Arruda *et al.*, 2014) Dados na literatura também revelam que a alitretinoína (agente retinóide) gel 0,1%, 2 vezes ao dia por 12 semanas, também é eficiente para o controle das lesões locais. (Arruda *et al.*, 2014) Além disso, outro estudo publicado em 2014, demonstrou que longos pulsos de terapia à laser, também podem ser favoráveis e seguros para o tratamento das lesões papulonodulares. (Di Monta *et al.*, 2014)

### **Agentes citotóxicos**

No SK epidêmico, a quimioterapia sistêmica geralmente está indicada para pacientes com doença avançada ou quando há evidências de progressão rápida da doença. Quando indicada, a primeira linha de tratamento é feita com doxorrubicina lipossomal peguilada ou daunorrubicina lipossomal e as indicações para o uso da quimioterapia sistêmica como tratamento adjuvante à TARV seriam: comprometimento cutâneo sistêmico (ex: mais de 25 lesões), extenso SK cutâneo que não responde ao tratamento local, edema extenso, envolvimento visceral sintomático e síndrome inflamatória de reconstituição imune. (Bower *et al.*, 2008; Arruda *et al.*, 2014)

Doxorrubicina e daunorrubicina (antraciclina lipossomais) constituíram um avanço considerável no tratamento quimioterápico do SK e tanto a daunorrubicina (40mg/m<sup>2</sup> a cada 2 semanas) quanto a doxorrubicina (20 mg/m<sup>2</sup> a cada 2-3 semanas) mostraram uma boa atividade antitumor. O perfil toxicológico de ambos os agentes é melhor que o de outras antraciclina e não há relatos de cardiotoxicidade e alopecia significativa, mesmo em altas doses, mas esses agentes continuam causando mielossupressão, êmese, hipotensão associada à infusão e síndrome mão-pé. (Arruda *et al.*, 2014) Um estudo randomizado de fase 3, comparando a daunorrubina com um regime terapêutico envolvendo doxorrubicina, bleomicina e vincristina, mostrou que não existe diferença em termos de resposta, tempo para falha de resposta e duração de sobrevida entre os dois regimes terapêuticos analisados. (Gill *et al.*, 1996) Outro estudo publicado em 2007, em fase 2, mostrou que a associação entre doxorrubicina e interleucina-12 também está relacionada a uma melhor resposta terapêutica. (Little *et al.*, 2007)

Mielossupressão (ex: neutropenia) é o principal efeito colateral da doxorrubicina lipossomal, representando um fator limitante na continuidade do tratamento. Pacientes que desenvolvem neutropenia febril (condição clínica definida pela presença de neutropenia grave associada à febre de acordo com os critérios de número absoluto total de neutrófilos < 500 ou < 1000 com previsão de queda para níveis < 500, associada a 1 pico febril > 38,3oC ou temperatura > 38oC durante uma hora) devem ser cuidadosamente avaliados para a possibilidade de receber tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos. (Arruda *et al.*, 2014)

A síndrome mão-pé é um conjunto de sinais e sintomas, de natureza aguda, que afetam as palmas das mãos e as solas dos pés, sendo fortemente associada à quimioterapia, ocorrendo em menor grau em pacientes tratados com antraciclina lipossômicas quando comparados àqueles que são submetidos à tratamento com 5-fluorouracil e derivados. (Arruda *et al.*, 2014) Nos tratamentos onde há uma taxa esperada de ocorrência dessa síndrome, é importante que os pacientes sejam capazes de reconhecer os sintomas (hiperemia, edema, sensação de formigamento ou queimação, dor intensa, rachaduras ou bolhas), de modo que a terapia possa ser ajustada imediatamente. A vitamina B6 (piridoxina) mostrou benefícios no tratamento da síndrome e há relatos na literatura demonstrando que o uso de 50-150 mg diários está relacionado ao desaparecimento completo dos sintomas. A piridoxina, assim como alguns antiinflamatórios inibidores da ciclooxigenase-2, podem ser usados de maneira profilática e em casos mais brandos, o uso de cremes emolientes, géis e o resfriamento das áreas afetadas, através de compressas ou banhos locais com água gelada, são capazes de controlar e aliviar os sintomas, com a cura, dependendo da intensidade da síndrome, ocorrendo em torno de dias a semanas. (Janusch *et al.*, 2006; Arruda *et al.*, 2014)

Apesar do paclitaxel (PTX) ser mais tóxico que as antraciclina lipossomais (Arruda *et al.*, 2014), a sua eficácia como segunda linha no tratamento do SK já é bastante conhecida e pode ser uma alternativa para a terapia inicial em pacientes com doença sintomática avançada. O regime de tratamento com PTX 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 2 semanas foi comparado com o uso de doxorubicina lipossomal na dose de 20 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, através de um estudo clínico randomizado conduzido após a introdução da TARV. Nesse estudo, entre 1998 e 2002, foram incluídos 73 pacientes acometidos pelo SK associado a AIDS e não houve diferenças estatisticamente significantes, em termos de taxa de resposta, sobrevida sem progressão de doença ou sobrevida geral, entre os dois regimes terapêuticos analisados e ambos os tratamentos propiciam uma melhora significativa da dor do edema associado à doença avançada. (Cianfrocca *et al.*, 2010)

Mielossupressão e neutropenia febril são os principais efeitos colaterais relacionados ao uso do PTX. (Cianfrocca *et al.*, 2010; Arruda *et al.*, 2014) Na quimioterapia adjuvante à TARV, tanto a doxorubicina quanto o paclitaxel representam agentes ativos isolados no tratamento do SK epidêmico, com taxas de resposta próximas à 50%. (Bower *et al.*, 2008).

### **Imunoterapia**

O uso do interferon-alfa (modificador de resposta biológica) foi aprovado para o tratamento do SK antes da utilização da TARV e das antraciclina lipossomais. (Arruda *et al.*, 2014) Uma série de estudos realizados na década de 80 e 90, demonstraram uma taxa de resposta favorável em torno de 40% com o uso desses agentes, sendo tal resposta condicionada por fatores prognósticos como: extensão da doença, coexistência de infecções oportunistas, tratamento quimioterápico prévio, contagem de CD4 < 200 e aumento sérico dos níveis beta-2 microglobulina<sup>1</sup>, sendo que a resposta ao uso do interferon-alfa só é observada quando o tratamento é feito por 6 meses ou mais e não deve ser considerado como uma opção terapêutica nos casos de doença visceral progressiva. (Arruda *et al.*, 2014) Toxicidade associada a altas doses (febre, neutropenia, depressão) é comum e uma resposta baixa é esperada quando se tem uma contagem de CD4 reduzida (Bower *et al.*, 2008), dessa forma o interferon-alfa não é muito utilizado nos dias de hoje devido à sua toxicidade e por não ser eficaz em muitos pacientes com AIDS.

Em um estudo de fase 2, publicado em 2016, pesquisadores analisaram o uso da pomalidomida (derivado da talidomida que atua como imunomodulador) como uma opção terapêutica para o tratamento do SK epidêmico e concluíram que tal agente é bem tolerado e ativo no sarcoma de Kaposi, além de apresentar uma resposta rápida, inclusive em doenças avançadas. (Polizzotto *et al.*, 2016)

## **5. Considerações Finais**

Com o advento da terapia antirretroviral, muitos pacientes acometidos pela AIDS passaram a ter uma sobrevida maior, com uma morbi-mortalidade reduzida e um ganho na qualidade de vida. Contudo, a própria TARV, dentro do contexto da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune, pode desencadear uma série de doenças, entre elas o Sarcoma de Kaposi, que é a principal neoplasia que acomete os indivíduos com AIDS (Arruda *et al.*, 2014) e que acarreta um grande prejuízo na qualidade de vida do paciente, se não diagnosticada e tratada adequadamente. Assim, é importante que o profissional de saúde esteja atento às queixas e à clínica do paciente, tenha conhecimento da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune e seja capaz de contextualizar tal fenômeno nos desdobramentos da TARV para identificar precocemente o sarcoma de Kaposi e já encaminhar o paciente para um tratamento adequado.

A identificação do padrão cutâneo apresentado pelo sarcoma de Kaposi permitirá uma suspeita clínica inicial e a biópsia e análise das lesões devem ser sempre realizadas. Desse modo a doença será confirmada, afastando-se os diagnósticos diferenciais, principalmente nos casos de pacientes infectados pelo HIV. Devem ser sempre investigados os comprometimentos viscerais e linfonodais, visto que estes podem estar associados ou mesmo podem ocorrer na ausência de

manifestação cutânea. Uma vez diagnosticado, o acompanhamento por uma equipe multiprofissional permitirá a otimização e a melhor escolha do tratamento para cada caso.

Como sugestão a trabalhos futuros, observa-se uma lacuna com necessidade de novos estudos de revisões, relatos de casos e estudos clínicos que analisem a associação da TARV com o desencadeamento de outras doenças, em uma visão isolada destas patologias em indivíduos com AIDS e em uma visão de multimorbidade, levantando-se também o impacto na qualidade de vida desses pacientes em um cenário de redução da morbi-mortalidade e a necessidade do diagnóstico precoce e dos desafios do acompanhamento longitudinal de tais casos prioritários, no contexto do Sistema Único de Saúde.

## Agradecimentos

À CAPES – o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

## Referências

- Arora, M.; Goldberg, E.M. (2010) Kaposi Sarcoma involving the gastrointestinal tract. *Gastroenterology and Hepatology*, 6(7), 459-462.
- Arruda, E. *et al.* (2014), Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's sarcoma. *Braz J Infect Dis*. 18(3), 315-26.
- Achenbach, C.J. *et al.* (2012), Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis*. 54(3), 424-33.
- Bower, M. *et al.* (2005) Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 23, 5224-8.
- Bower, M. *et al.* (2008) AIDS malignancy subcommittee. British HIV association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med*. 9, 336-88.
- Brasil. (2013). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.
- Brasil. (2013). *SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação*. Ministério da Saúde.
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26(1).
- Casarin, S. T. *et al.* (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, 10(5).
- Cheung, T.W. (2004) AIDS-related cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART): a model of the interplay of the immune system, virus, and cancer. On the offensive – The Trojan Horse is being destroyed – Part A: Kaposi's sarcoma. *Cancer Invest*. 22, 774-86.
- Cianfrocca, M. *et al.* (2010) Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 116(16), 3969.
- Di Monta, G. *et al.* (2014) Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 40(1), 61.
- Dittmer, D.P.; Damania, B. (2016), Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: immunobiology, oncogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 126(9), 3165-75.
- Ferreira, J. P.; Miskolci, R. (2022) "Reservatórios de doenças venéreas", "MSM/HSH" e "PWA": continuidades, rupturas e temporalidades na produção de bioidentidades no contexto da epidemia de AIDS. *Ciência & Saúde Coletiva*, 27(9), 3461-3474.
- Fernández-Sánchez, M. *et al.* (2016), Steroids are a risk factor for Kaposi's sarcoma-immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality in HIV infection. *AIDS*. 27;30(6), 909-14.
- Fonseca, B.A.L.; Bolella, V.R.; Neto, R.J.P. (1999) Sarcoma de Kaposi e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: características desta associação, incluindo novos conceitos sobre patogênese e tratamento. *Medicina*, Ribeirão Preto. 32, 26-39.
- Friedland, G.H. *et al.* (2013), Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 29-2013. A 32-year-old HIV-positive African man with dyspnea and skin lesions. *N Engl J Med*. 369(12), 1152-61.
- Gallafent, J.H. *et al.* (2005) Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 23, 1253-60.
- Gasparetto, T.D. *et al.* (2009) Pulmonary involvement in Kaposi Sarcoma: correlation between image and pathology. *Orphanet J Rare Dis*. 4, 18.
- Gill, P.S. *et al.* (1996) Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 14, 2353-64.

- Grabar, S. *et al.* (2006) Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol.* 24, 3408–14.
- Holkova, B. *et al.* (2001) Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 19, 3848–51.
- Hoskote, S.S.; Patel, V.P. (2012) Pulmonary Kaposi Sarcoma in AIDS. *Mayo Clin Proc.* 87(10), 77.
- Hauerstock, D.; Gerstein, W.; Vuong, T. (2009) Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg.* 13(1), 18.
- Jaffe, H.W. *et al.* (2011) Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. CASCADE Collaboration. *AIDS.* 25(11), 1395-403.
- Janusch, M. *et al.* (2006) The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 16, 494–9.
- Koon, H.B. *et al.* (2014) Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *J Clin Oncol.* 32(5), 402.
- Lacombe, J. M. *et al.* (2013), Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 27(4), 635-43.
- Lee, A.J. *et al.* (2015) Kaposi's Sarcoma: case report and review of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6(3), 89-95.
- Letang, E. *et al.* (2010) Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in mozambique: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 53(5), 589-97.
- Little, R.F. *et al.* (2007) Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood.* 110(13), 4165.
- Lodi, S. *et al.* (2010) CASCADE Collaboration. *J Natl Cancer Inst.* 102(11), 784.
- Lodi, S. *et al.* (2014) Opportunistic infections and AIDS malignancies early after initiating combination antiretroviral therapy in high-income countries. The HIV-CAUSAL Collaboration. *AIDS.* 23;28(16), 2461-73.
- Manzardo, C. *et al.* (2015) Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 13(6), 751-67.
- Marques, S.A. (2005) Sarcomatose múltipla hemorrágica de Kaposi. *An. Bras. Dermatol.* 80(5), 549-552.
- Martin, J.N. *et al.* (1998) Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med.* 338(14), 948.
- Martins-de-Barros, A.V.; Carvalho, M.V.; Araújo, F.A.C. (2023). AIDS-related Kaposi sarcoma of the oral cavity. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 56, e0133–2023.
- McAllister, S.C.; Hanson, R.S.; Manion, R.D. (2015) Propranolol Decreases Proliferation of Endothelial Cells Transformed by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Induces Lytic Viral Gene Expression. *J Virol.* 89(21), 11144.
- Mosam, A. *et al.* (2012) A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 60, 150–7.
- Nagata, N. *et al.* (2012) Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's Sarcoma and its endoscopic severity. *PLoS One*, 7, 46967.
- Nazzaro, G. *et al.* (2022). Dermoscopy and ultrasonography of Kaposi's sarcoma nodules: new insights to guide intralesional chemotherapy? *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 97(5), 665–667.
- Oluwatoyin, F.G. *et al.* (2014), Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, (9), CD003256.
- Pereira A. S. *et al.* (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Pinheiro, C. G. *et al.* (2023). Rapidly progressive Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency syndrome. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 98(2), 272–275.
- Pinzone, M.R. *et al.* (2015) Epstein Barr Virus- and Kaposi Sarcoma- Associated Herpesvirus- Related Malignancies in the Setting of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Semin Oncol.* 42(2), 258-71.
- Polizzotto, M.N. *et al.* (2016) Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 34(34), 4125.
- Radu, O.; Pantanowitz, L. (2013) Kaposi Sarcoma-Short Review. *Arch Pathol Lab Med.* 137, 289-294.
- Raimundo, K. *et al.* (2013) Cost effectiveness of liposomal doxorubicin vs. paclitaxel for the treatment of advanced AIDS-Kaposi's sarcoma. *Journal of Medical Economics.* 16(5), 606-613.
- Robey, C.; Bower, M. (2015), Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Infect Dis.* 28(1), 31-40.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paul. enferm.* 20(2).

- Stiller, C.A. *et al.* (2014) Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol.* 38(6), 670-8.
- Tancredi, M.V. *et al.* (2017) Prevalence of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS and associated factors, São Paulo-SP, Brazil, 2003-2010. *Epidemiol. Serv. Saude.* 26(2), 379-387.
- Uldrick, T.S. *et al.* (2012) Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 30(13), 1476.
- Yoo, D.J. *et al.* (2005) Clinical and bronchoscopic findings in Ugands with Pulmonary Kaposi's Sarcoma. *Korean J Intern Med.* 20(4), 290.
- Wang, T.; Liron Pantanowitz, L.D. (2013) Recent advances in Kaposisarcoma. *J Oncopathol.* 1-12.