



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CES
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA – UABQ
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

VALÉRIA MILENA DANTAS DE CASTRO

**SARCOMA DE KAPOSÍ EPIDÊMICO ASSOCIADO AO VÍRUS HERPES
HUMANO TIPO – 8, UMA REVISÃO**

CUITÉ - PB

2016

VALÉRIA MILENA DANTAS DE CASTRO

**SARCOMA DE KAPOSÍ EPIDÊMICO ASSOCIADO AO VÍRUS HERPES
HUMANO TIPO – 8, UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Ciências Biológicas na
Universidade Federal de
Campina Grande, como forma
de obtenção do Grau de
licenciatura.

Orientador (a): Profa. Dra. Vivyanne dos Santos Falcão Silva.

CUITÉ – PB

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

C355s Castro, Valéria Milena Dantas de.

Sarcoma de kaposi epidêmico associado ao vírus herpes humano tipo – 8 , uma revisão. / Valéria Milena Dantas de Castro. – Cuité: CES, 2016.

44 fl.

Monografia (Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Vivyanne dos Santos Falcão Silva.

1. HIV. 2. KSHV. 3. Terapia HAART. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.89

VALÉRIA MILENA DANTAS DE CASTRO

**SARCOMA DE KAPOSÍ EPIDÊMICO ASSOCIADO AO VÍRUS HERPES
HUMANO TIPO 8, UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas da UFCG campus Cuité,
para obtenção do grau de licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Vivyanne dos Santos Falcão Silva (Orientadora)
Universidade Federal de Campina Grande

Prof^a. Dra. Thais Josy Castro Freire de Assis
Universidade Federal de Campina Grande

Prof^a. Ms. Bruna Braga Dantas
Universidade Federal de Campina Grande

Prof^a. Dr^a. Priscilla Anne Castro de Assis (Suplente)
Universidade Federal de Campina Grande

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente por ter permitido essa grande experiência e por todas as vezes que me fortaleceu espiritualmente nos momentos mais difíceis.

A minha família por ter acreditado no meu potencial e esforço, como também por todas as contribuições direta ou indiretamente para que eu chegasse até aqui.

Em especial a minha mãe Maria Lúcia que tanto lutou pelas minhas conquistas acadêmicas e a minha querida irmã Franciele D. dos Santos que da mesma forma esteve sempre presente ajudando em tudo que podia.

Aos meus amigos que de uma forma ou de outra esteve presente durante todo este percurso em especial Janiele Cruz, Laryssa Maia, Vinícius Duarte e Fernanda Sousa por todos os momentos maravilhosos que vivenciamos.

Ao meu grande amigo Márcio Dantas (In memoriam) que muito me incentivou a estudar e continuar mesmo em situações adversas.

Aos meus colegas de curso que junto comigo contribuíram de maneira significativa.

Ao meu companheiro Valdeir Xavier que esteve presente ao final deste percurso e que em muitos momentos me ajudou a prosseguir.

Aos professores que durante esta etapa de formação abriram os horizontes do conhecimento e tornaram possível a construção do conhecimento bem como o crescimento pessoal e profissional.

A minha orientadora Vivyanne dos S. Falcão Silva por todo empenho e dedicação na realização deste trabalho e por toda confiança em mim depositada.

RESUMO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia que esta ligada ao Vírus Herpes Humano tipo 8 (HHV-8). Tal patologia foi descrita em 1972 pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi até então conhecida como Sarcoma de Kaposi Clássico. Posteriormente, foram descritas outras três formas clínicas incluindo o SK endêmico, iatrogênico e epidêmico, sendo este último detalhado no presente estudo. O SK epidêmico é uma neoplasia oportunista a qual para se desenvolver depende da prévia infecção pelo HHV-8 ou KSHV como também é conhecido. A partir disto o presente trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos mais relevantes do SK, como etiologia, patogenia, histologia e tratamentos. O estudo foi feito através de levantamento de literatura nacional e internacional, sendo um estudo descritivo e retrospectivo desde o surgimento da doença até os anos atuais de modo a integrar pesquisas e descobertas realizadas na evolução histórica desta neoplasia. Com este estudo pode se observar que esta doença ganhou importância a partir da epidemia do HIV. Pode-se identificar por meio da literatura que a etiologia da desta doença é o Vírus do Herpes Humano tipo 8 e não o HIV como acreditava-se. É uma doença que ocorre mais em homens e dentre os tratamentos utilizados, o que teve mais eficácia foi a terapia antirretroviral altamente ativa inibindo o enfraquecimento do sistema imune do paciente

Palavras - Chave: HIV, KSHV, Terapia HAART.

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is a neoplasm which is associated with human herpes virus 8 (HHV-8). Such pathology was described in 1972 by the Hungarian dermatologist Moritz Kaposi until then known as Classic Kaposi's Sarcoma. Then, three other clinical forms were described, including KS endemic, iatrogenic and epidemic, the latter being discussed in this study. KS epidemic is an opportunistic neoplasm which depends on the previous infection of HHV-8 or KSHV to develop, as it is also known. From this the present study aimed to carry out a literature review of the most relevant aspects of the SK as etiology, pathogenesis, histology and treatment. The study was done through national and international literature survey, with a descriptive and retrospective study from the onset of the disease until the present years to integrate research and discoveries made in the historical evolution of this neoplasia. This study can be observed that this disease has gained importance from the HIV epidemic. It can be identified through literature that the etiology of this disease is the human herpes virus type 8 and not as believed to HIV. It is a disease that occurs more in men and among the treatments, which had more efficacy was highly active antiretroviral therapy inhibiting the weakening of the immune system of the patient.

Key – words: Neoplasm, KSHV, HAART therapy.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Incidência de homens com Sarcoma de Kaposi em cinco continentes... 17 | 17 |
| Figura 2 - Proliferação de células endoteliais a partir da infecção pelo KSHV.. 19 | 19 |
| Figura 3 - Taxa de pacientes soroprevalentes de KSHV..... 20 | 20 |
| Figura 4 - O HIV causa uma deficiência no sistema imune, tornando as pessoas mais susceptíveis à infecções virais. A infecção por KSHV induz o desenvolvimento do SK..... 21 | 21 |
| Figura 5 - Estrutura morfológica do vírus KSHV. 22 | 22 |
| Figura 6 - Entrada do vírus na célula hospedeira. 23 | 23 |
| Figura 7 - Cromatização entre o genoma viral com o genoma do hospedeiro para permanência do vírus na célula hospedeira. 24 | 24 |
| Figura 8 - Fases do ciclo de vida do vírus KSHV. 25 | 25 |
| Figura 9 - Esquema da proliferação de células fusiformes (em verde) e vasos irregulares com ruptura..... 26 | 26 |
| Figura 10 - Fotomicrografia de uma lesão da cavidade oral em paciente com SK, contendo células fusiformes, eritrócitos extravasados e grânulos de hemosiderina 27 | 27 |
| Figura 11 - Lesões primárias na pele..... 28 | 28 |
| Figura 12 - Mácula na pele em paciente com SK..... 29 | 29 |
| Figura 13 - Lesão nodular em paciente com Sarcoma de Kaposi. A. Múltiplos nódulos de diferentes diâmetros. B. Derme expandida por um nódulo de tumor sólido. C. Células fusiformes e canais vasculares tipo fenda com eritrócitos. 30 | 30 |
| Figura 14 - Lesões de placas na pele. A. Nos membros inferiores. B. No tórax e no membro superior..... 31 | 31 |
| Figura 15 - Fascículos de células fusiformes, com um extravasado de células vermelhas do sangue e de células inflamatórias crônicas espalhadas 31 | 31 |

| | |
|---|----|
| Figura 16 - Imuno-histoquímica - Lesão inicial SK, positividade para antígeno de HHV-8-LANA-1, tal como observado em células do endotélio)..... | 33 |
| Figura 17 - O ciclo de vida do HIV e o alvo das classes de medicamentos antirretrovirais existentes..... | 35 |

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Incidência do Sarcoma de Kaposi no Brasil desde 1980 a 2012 17

Gráfico 2 - Contagem de Células CD4 e o risco de infecções oportunistas..... 18

LISTA DE SIGLAS

SK - Sarcoma de Kaposi

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HHV-8 – Herpes Vírus Humano Tipo 8

KSHV – Herpes Vírus associado ao Sarcoma de Kaposi

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana

HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Ativa

CD4 – Células de defesa (Linfócito T auxiliar)

NRTI – Inibidor da Transcriptase Reversa

NNRTI – Inibidores da Transcriptase Reversa não Nucleosídeos

PI – Inibidor de protease

ORF – *Open Reading Frame*

TR – *Terminal Repeats*

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. OBJETIVOS | 14 |
| 2.1 Objetivo Geral | 14 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 14 |
| 3. METODOLOGIA | 15 |
| 3.1 Tipo de Estudo | 15 |
| 4. REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 4.1 Histórico sobre Sarcoma de Kaposi | 16 |
| 4.2 Sarcoma de Kaposi associado ao HIV (Epidêmico) | 16 |
| 4.3 Etiologia | 19 |
| 4.3.1 Herpes Vírus Humano Tipo 8 (HHV 8 / KSVH) | 21 |
| 4.4 Patogenia | 22 |
| 4.5 Histopatologia | 26 |
| 4.6 Sintomas e Diagnóstico | 32 |
| 4.7 Tratamento | 33 |
| 4.7.1 Terapia Antirretroviral Combinada | 34 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 36 |
| REFERÊNCIAS BILIOGRÁFICAS | 37 |

1. INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia que se desenvolve no tecido conjuntivo propriamente dito, no cartilaginoso, no ósseo, no adiposo, no muscular e nos vasos sanguíneos (COSTA et al., 2006). Essa doença foi inicialmente descrita pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi em 1972. Por muito tempo tal doença foi considerada como rara e até então conhecida como SK clássico. Após a descoberta desta patologia foram surgindo outras formas clínicas, sendo descritas como: endêmico, iatrogênico e epidêmico, este associado ao Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV) (CORRIÇA; CALDAS, 2009). O SK epidêmico é considerado o mais agressivo dentre os subtipos do SK, com possível comprometimento tegumentar ou visceral, ocorrendo principalmente em homens com relacionamentos homoafetivos (MALDONADO et al., 2015; BARROS et al., 2013).

O SK epidêmico associado tornou-se frequente a partir da década de 80 com a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA). Desde o surgimento da epidemia HIV/SIDA se estima que cerca de 36% dos pacientes infectados desenvolvem uma neoplasia no decorrer da doença (LÓPEZ, 2007), a partir disto se observou uma estreita relação entre a infecção do HIV e o desenvolvimento de neoplasias incluindo o SK, passando o SK a ser um marcador clínico da infecção pelo HIV/SIDA (SALAS et al., 2011).

No decorrer da evolução histórica desta doença em vários estudos se discutiu essa relação com o vírus HIV, propondo ser este a causa etiológica do SK. Contudo, em 1994, Chang e colaboradores confirmaram ser o Vírus Herpes Humano tipo 8 (HHV-8) também denominado de Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (*Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus* - KSHV) o precursor do SK (LEÃO et al., 2002). E observou-se que o SK quando agregado ao HIV, apresentam-se de um modo mais agressivo e surge como um dos primeiros sintomas da SIDA (KALIL et al., 2010)

Posteriormente em análises de seqüências de material genético do KSHV, estes foram encontradas em mais de 90% de todos os tipos de Sarcoma de Kaposi, evidenciado que este vírus é um pré-requisito para o desenvolvimento da doença (ENRÍQUEZ, 2013).

Os aspectos histológicos das lesões causadas pelas quatro formas clínicas de SK são bastante semelhantes, apresentando células fusiformes que se organizam entre os

espaços vasculares com infiltração inflamatória de linfócitos, monócitos e células plasmáticas (GASPERINI et al., 2012; PÉREZ et al., 2014).

As lesões provenientes do SK epidêmico podem ser cutâneas ou sistêmicas quando cutâneas podem ser maculares ou nodulares com dimensões variadas. Em pacientes HIV positivos há o aparecimento de tumores vinhosos formando nódulos (FONSECA et al., 1999). Alguns sintomas comuns do SK que permitem diagnóstico diferencial são desconforto abdominal, quando as lesões são no intestino que pode levar a completa obstrução do trato gastrointestinal, lesões na cavidade oral, garganta, palato, gengiva e entre outros locais (SCHWARTZ, 2015). Geralmente o diagnóstico se dá após biopsia com possíveis exames adicionais e técnicas de imunohistoquímica que também podem auxiliar (BORJA, 2014).

Desde o surgimento da doença ainda não se definiu um tratamento específico, pois o mesmo pode variar de acordo com o estágio em que o paciente se encontre, sendo assim o tratamento é individualizado. Esse tratamento é primordialmente baseado na reconstituição imune, visto que o paciente infectado pelo vírus KSHV tem seu sistema imune comprometido (COSTA, 2006). Alguns dos tratamentos utilizados são a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do estágio de avanço da doença o tratamento pode não ter tanta eficácia (BORJA, 2014).

Além destes tratamentos já citados surgiu outro tratamento bastante eficaz a partir da epidemia HIV/SIDA para o combate da mesma, que conseqüentemente reduziu o índice de SK, chamada de terapia antirretroviral combinada (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART) que age reconstituído o sistema imune do indivíduo, desta forma auxiliando no controle da neoplasia (ENRÍQUEZ, 2013).

Esta terapia tem um papel fundamental na inibição do enfraquecimento do sistema imune do paciente, os medicamentos deste tratamento impedem a multiplicação do vírus no organismo, desta forma melhorando a qualidade de vida do portador da infecção, com isso reduzindo o número de mortes pela infecção e também pelo SK que é uma neoplasia oportunista (BACELAR JÚNIOR et al., 2015).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos mais relevantes do Sarcoma de Kaposi associado ao vírus do herpes humano tipo 8.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever histórico da doença desde sua descoberta até os anos atuais;
- Identificar através da literatura a causa etiológica do Sarcoma de Kaposi;
- Reunir informações na literatura acerca das características histológicas das lesões causadas pelo Sarcoma de Kaposi;
- Identificar dentre os tratamentos utilizados quais os que têm gerado melhores resultados.

3. METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, considerando a relevância do tema, buscando compreender e aprofundar os conhecimentos sobre Sarcoma de Kaposi, as características dessa neoplasia, a etiologia, histopatologia, patogenia, e o tratamento da mesma.

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de revisão de literatura científica, na modalidade denominada revisão integrativa, visto que essa revisão tem sido apontada como uma ferramenta importante no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico (SOUZA et al., 2010).

Para este estudo foi realizado um levantamento da literatura nacional e internacional, sendo esta revisão descritiva e retrospectiva dos últimos anos 1999 a 2016, na qual foram utilizados os bancos de dados SCIELO, PUBMED, LILACS-BIREME e GOOGLE ACADÊMICO, na busca por artigos científicos sobre o Sarcoma de Kaposi, na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Para essa busca, utilizou-se as seguintes palavras-chaves que foram utilizados em várias combinações: “Sarcoma de Kaposi”, “HIV”, “KSHV”; “HHV-8”.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Histórico sobre Sarcoma de Kaposi

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia de células endoteliais (fusiformes) que revestem os vasos sanguíneos ou linfáticos, com a proliferação anormal dessas células, e possível extravasamento de hemácias dos vasos, acometendo também o tecido subcutâneo como músculos, ossos, cartilagens e tecido adiposo (COSTA et al., 2006). Essa neoplasia foi descrita inicialmente por Moritz Kaposi, um dermatologista húngaro em Viena, no ano de 1872 onde denominou a doença de “sarcoma múltiplo pigmentado idiopático” (ENRÍQUEZ, 2013). Tal neoplasia é multicêntrica e tem como característica desenvolver tumores vinhosos e elevados na pele e no tecido subcutâneo, podendo haver também o comprometimento visceral vastamente disseminado (KALIL et al., 2010).

Por muito tempo o SK foi considerado como uma doença rara e conhecida até então como SK clássico, sendo predominante em idosos do gênero masculino. Posteriormente foram descritas outras três formas clínicas da doença: endêmico, iatrogênico e o SK associado ao HIV (epidêmico) (CORRICA; CALDAS, 2009).

A forma clássica da doença afeta principalmente idosos do sexo masculino, descendentes de judeus, europeus ou da região do Mediterrâneo, a qual apresenta lesões na forma de máculas violáceas que podem se desenvolver em nódulos-tumorais, normalmente não é doloroso e raramente há o envolvimento visceral (OHE et al 2010). Já o SK endêmico é amplamente presente na região subequatorial da África e em crianças na fase pré-puberal, com possível envolvimento sistêmico progredindo rapidamente. Enquanto que o SK iatrogênico está ligado à imunossupressão, é comum em pacientes pós-transplantados e podendo haver implicação sistêmica. E por fim, o SK associado ao HIV, também denominado de SK epidêmico, o qual tornou-se muito frequente a partir da década de 80 com a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA) (LEÃO et al., 1999).

4.2 Sarcoma de Kaposi Epidêmico

O SK epidêmico é o mais agressivo em relação às outras formas e pode haver comprometimento tegumentar e visceral, esta variante acomete na maioria das vezes pessoas que não utilizam preservativos, como também mulheres parceiras de homens bissexuais (MALDONADO et al., 2015; BARROS et al., 2013).

Apesar do SK atingir ambos os gêneros, a maior frequência ocorre em homens, como apresentado por Mesri e colaboradores (2010) (Figura 01), que expõem a incidência mundial de casos de SK em homens. No Brasil esta incidência também corrobora com a literatura em geral, em que há mais casos em homens que em mulheres como observado no Gráfico 1 confeccionado por Arruda e colaboradores (2014).

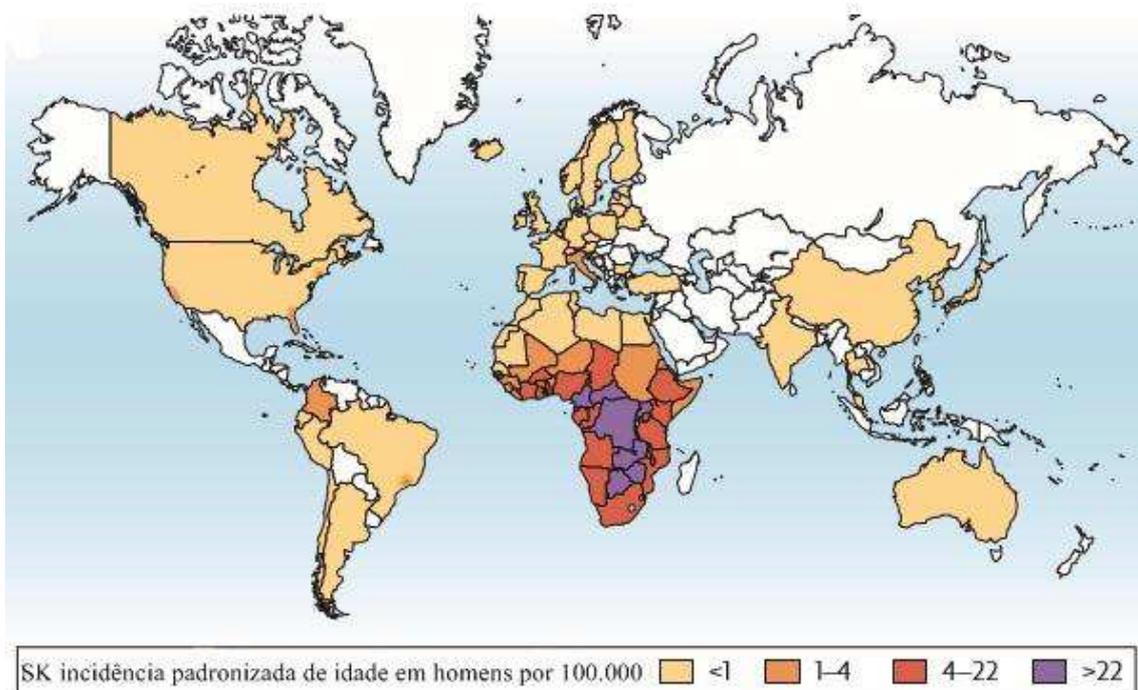
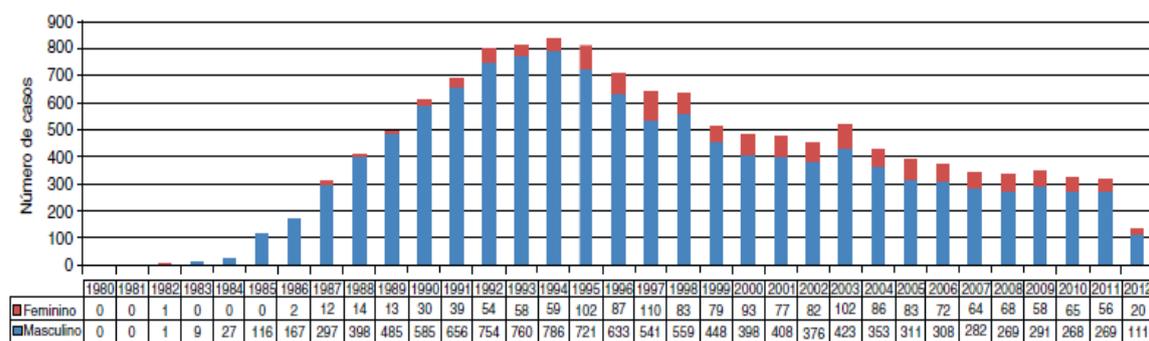


Figura 1. Incidência de homens com Sarcoma de Kaposi em cinco continentes. (Adaptado, MESRI et al., 2010)



Source: SINAN-ministry of health [16]

Gráfico 1. Incidência do Sarcoma de Kaposi no Brasil desde 1980 a 2012 (ARRUDA et al., 2014)

Desde o advento da epidemia do HIV/SIDA se estima que cerca de 36% dos pacientes infectados desenvolvem uma neoplasia no decorrer da doença (LÓPEZ, 2007). A partir disto, com o surgimento da SIDA se observou uma estreita relação entre a infecção do HIV e o desenvolvimento de algumas neoplasias incluindo o Sarcoma de Kaposi. Esta neoplasia está dentre os canceres definidores do HIV, é o mais frequente em indivíduos portadores dessa infecção, passando a ser identificada como marcador clínico da infecção pelo HIV/SIDA (SALAS et al., 2011).

O SK pode desenvolver-se em qualquer fase da infecção pelo HIV, ocorrendo com um maior risco em indivíduos imunossuprimidos com baixa contagem de células CD4⁺ (células de defesa), contudo há raros relatos do aparecimento de SK em indivíduos infectados com HIV e contagem de CD4⁺ normal (MAURER et al., 2007; BRAUN et al., 2014; LIMA, 2015).

O vírus do HIV ataca as células CD4⁺, se multiplicará e a célula hospedeira tenderá a sofrer apoptose, reduzindo seu número e conseqüentemente o indivíduo perderá sua capacidade de combater doenças oportunistas (BIOLOGIA DO HIV, 2016).

Quanto menor a quantidade de células CD4⁺ maior a vulnerabilidade do sistema imunológico do paciente, mais propício ficará a infecções oportunistas como também a neoplasias. No caso do SK este atinge indivíduos com contagem de 250 células CD4⁺ e tende a ser mais grave quando o número de CD4 é inferior a isto, como ilustra o gráfico 2.

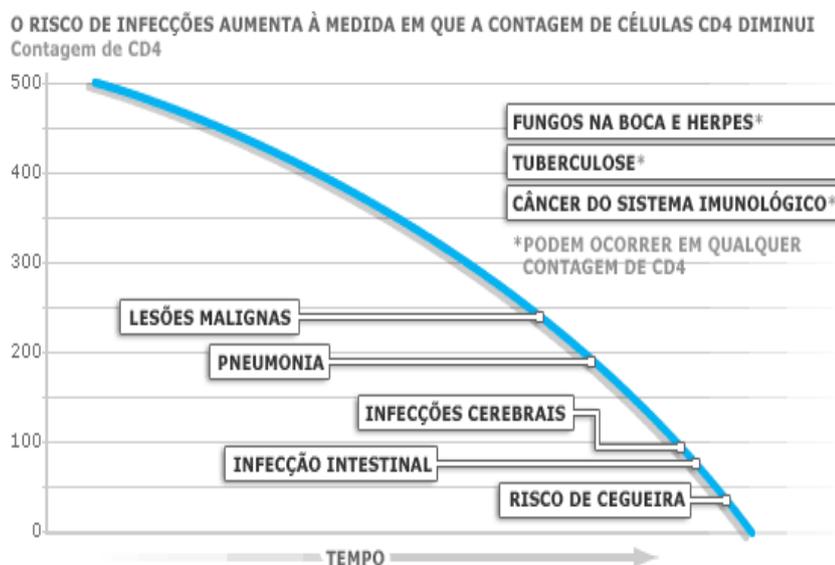


Gráfico 2. Contagem de Células CD4 e o risco de infecções oportunistas. Disponível em: <http://www.bbc.com/portuguese/especial/1357_biologia_aids/page5.shtml>

Porém estudos epidemiológicos já propunham que o SK poderia ser causado por um agente infeccioso transmissível que não o HIV, visto que apresentava distribuição geográfica distinta e acometia grupos populacionais específicos, como os homossexuais e os imunossuprimidos (FERLA et al., 2013). Além disso, observou-se que a partir da década de 90 houve em países desenvolvidos uma redução de novos pacientes com SIDA associado com SK, período que houve maior disseminação de drogas antirretrovirais, sugerindo que essa terapia poderia estar interferindo na ação do provável agente etiológico que causava o SK (GNANN et al., 2000).

Assim, em 1994 Chang e colaboradores detectaram em tecidos de pacientes com SK e SIDA o Herpes Vírus Humano tipo 8 (HHV-8), também denominado de Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (KSHV), confirmado ser esse o vírus agente precursor desta neoplasia (LEÃO et al., 2002). As lesões do SK são mediadas por citocinas inflamatórias e proteínas que desencadeiam as proliferações celulares, e ambas são produzidas pelo KSHV, que quando agregado ao HIV, apresentam-se de um modo mais agressivo e surge como um dos primeiros sintomas da SIDA (KALIL et al., 2010) (Figura 2).

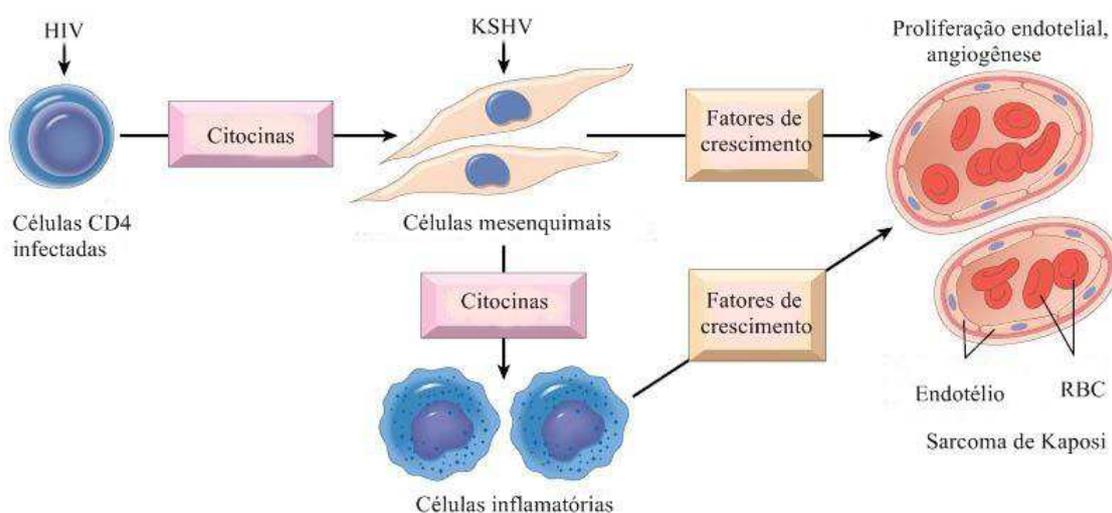


Figura 2 Proliferação/ de células endoteliais a partir da infecção pelo KSHV. Adaptado de: <
<https://classconnection.s3.amazonaws.com/174/flashcards/1804174/jpg/0060491349591263922.jpg>>

4.3 Etiologia

Sequências de material genético do HHV-8 foram encontradas em mais de 90% de todos os tipos de Sarcoma de Kaposi, indicando que o vírus em questão é realmente um pré-requisito para que a doença possa se desenvolver (ENRÍQUEZ, 2013). O HHV-8 possui um potencial oncogênico, sua forma de transmissão é mais frequente pela via sexual, mais comumente em homens de vida sexual promiscua e nas parceiras destes homens, o paciente portador do vírus tem maiores chances de desenvolver o SK (LÓPEZ, 2007).

Apesar da infecção pelo KSHV ser necessário para que se desenvolva o SK, estudos tem mostrado que este não é o único co-fator para o desenvolvimento da doença, e que a imunodeficiência pode ser um dos principais fatores. Tem se observado em alguns grupos infectados pelo KSHV e negativos para HIV, indicando que fatores presente no hospedeiro tem função importante, como fatores genéticos que compreende polimorfismos genéticos da resposta imune e inflamatória dos genes (MESRI et al., 2010).

De acordo com Mesri e colaboradores (2010), a incidência mundial de pacientes acometidos pelo SK e infectados pelo KSHV resultou em menos de 10% no norte da Europa, Ásia e Estados Unidos, mas a maioria dos sub-sariana, a soroprevalência geral é mais de 50%, e no Mediterrâneo, região tem taxas de soroprevalência intermediários de 10-30% (Figura 03).

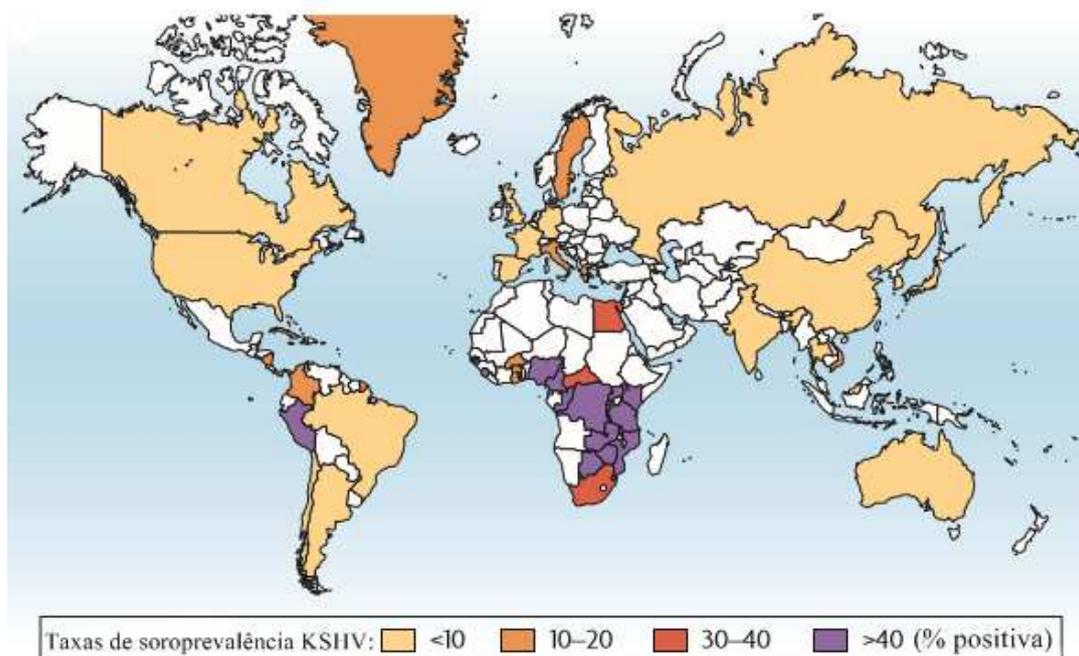


Figura 3 Taxa de pacientes soroprevalentes de KSHV. (Adaptado, MESRI et al., 2010)

Atualmente sabe-se que a predisposição de desenvolvimento do SK é intensamente maior em pacientes infectados pelo HIV. Isso ocorre em mais de 50% dos casos em etapas tardias da infecção, sendo caracterizado por curso clínico bastante agressivo. Esta observação sugere que um sistema imunológico já danificado pode predispor a uma maior carga do KSHV, com posterior desenvolvimento SK (Figura 4).

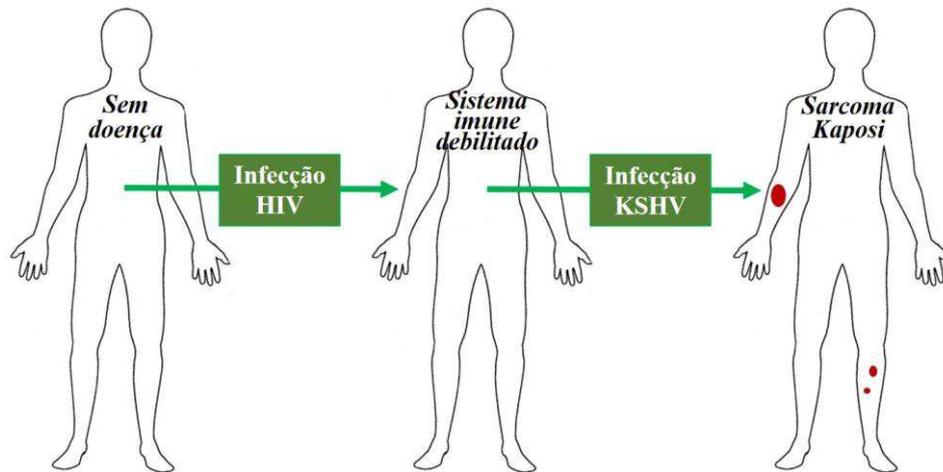


Figura 4 O HIV causa uma deficiência no sistema imune, tornando as pessoas mais susceptíveis à infecções virais. A infecção por KSHV induz o desenvolvimento do SK. (Adaptado: <https://altered-states.net/barry/Riferesearch/>)

As principais rotas de transmissão da doença são pela saliva, sexualmente e raramente por transfusão de sangue, e também há um risco maior em pessoas que abusam do uso de drogas injetáveis (FERLA et al., 2013).

4.3.1 Herpes Vírus Humano Tipo 8 (HHV 8 / KSVH)

O Herpes Vírus Humano Tipo 8 (KSVH), pertence a família *Herpesviridae*, subfamília *Gammaherpesvirinae*, gênero *Radnovirus* (ICTV, 2015), é um vírus carcinogênico que infecta humanos, considerado carcinogênico classe 1 pela Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer (IARC – *International Agency for Research on Cancer*), devido a sua capacidade de induzir sarcomas e linfomas. Como mencionado anteriormente, já está bem marcante a participação do KSVH no desenvolvimento do SK, mas este também tem sido associado a alguns linfomas, como os linfomas de efusão primária e doença de Castleman multicêntrica (THAKKER; VERNA, 2016).

Com relação à morfologia viral é constituído de um nucleóide, seu genoma é composto de fita dupla de DNA associado a proteínas, o qual apresenta cerca de 87 sequências abertas de leitura (*Open Reading Frame* - ORF). Possui um cápside icosaédrica protéica formada pelos capsômeros e, mais externamente, por um envelope de bicamada lipídica que contém glicoproteínas de origem viral. Estas duas últimas estruturas encontram-se separadas por um espaço, designado de tegumento, de estrutura fibrilar, como mostra na figura 5 (CODEÇO et al., 2016).

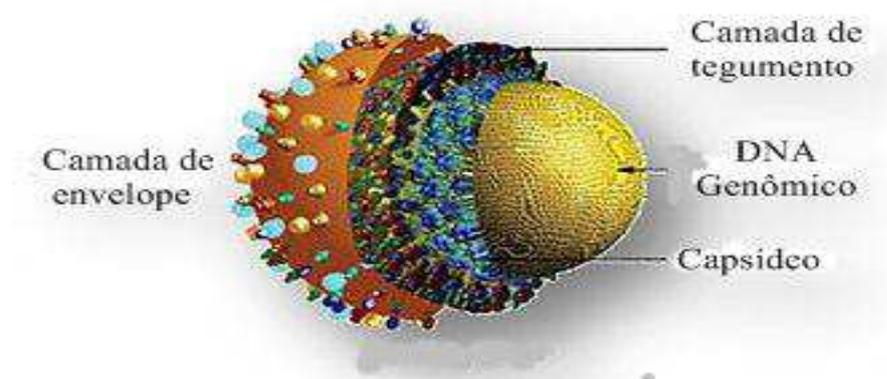


Figura 5. Estrutura morfológica do vírus KSHV. (Adaptado, CODEÇO et al., 2016)

O ciclo de vida do KSHV é dividido em duas distintas fases denominadas, fase latente e fase lítica, que são caracterizadas por padrões da expressão gênica viral (YE et al., 2011). No período de latência a célula está menos suscetível à morte celular e é instituída a infecção viral persistente. Já no ciclo lítico, ocorre replicação viral e morte celular decorrente de efeitos citopáticos virais. Produtos virais resultantes de ambas as fases afetam o crescimento e a proliferação celular, além de induzirem inflamação e eventualmente transformação celular, eventos importantes na patogênese das doenças associadas ao KSHV (SILVESTRE, 2012).

Quanto aos subtipos do vírus KSHV, estudos epidemiológicos ao comparar amostras nucleotídicas de diferentes regiões geográficas e grupos étnicos identificaram 6 variantes denominadas de A – F (SUMITA, 2009).

4.4 Patogenia

A proliferação de células fusiformes do SK, normalmente, tem sido considerada de origem de células endoteliais, visto que seus canais vasculares são irregulares e

muitas células fusiformes expressam marcadores específicos de células endoteliais. No entanto, as células do SK também podem expressar marcadores de células mesenquimais, sugerindo que outras células além das endoteliais podem estar envolvidas no desenvolvimento do SK (YOO et al., 2014; LEE et al., 2016).

Segundo Gasperini e colaboradores (2012) esta dificuldade em se definir a origem das células tumorais do SK pode ser explicada em parte por estudos *in vitro* que mostraram que as células de KSHV provocam alterações fenotípicas em células endoteliais, sugerindo que o KSHV promove reprogramação nas células endoteliais vasculares em células mesenquimais.

Após a contaminação pelo vírus, inicia-se a infecção que consiste na ligação entre as glicoproteínas do envelope do KSHV e receptores presentes na célula hospedeira (Figura 6). Em seguida há a libertação de partículas virais no citoplasma da célula e o transporte do DNA viral para dentro do núcleo desta, onde o DNA do KSHV pode se manter na forma de DNA circular episossomal, segregado durante a mitose como um cromossoma da célula hospedeira (CODEÇO et al., 2016).

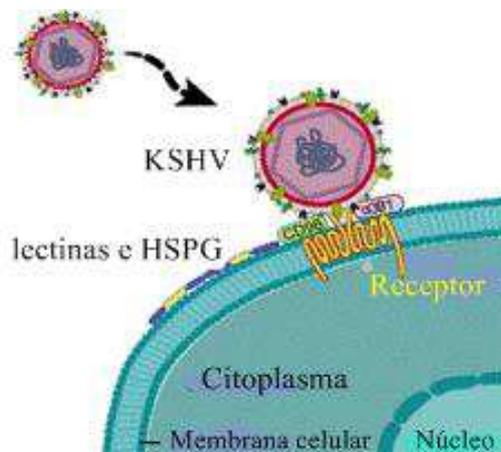


Figura 6. Entrada do vírus na célula hospedeira.
(Adaptado, CODEÇO et al., 2016)

No interior da célula o ciclo biológico do KSHV, como mencionado anteriormente, divide-se na fase lítica e na latente. Na fase de latência, esse vírus expressa um número limitado de genes virais, objetivando apenas a permanência do vírus na célula infetada. Assim, o vírus não é deletado pelo sistema imunitário do hospedeiro na fase latente, escapando das respostas antivirais do mesmo. O genoma do KSHV latente persiste como uma cromatina extremamente organizada, tratando-se de um episossoma circular que se associa com histonas celulares, formando um mini-

cromossoma não integrado no núcleo das células infectadas, e dessa forma não produz partículas infecciosas virais (viriões) (Figura 7) (CODEÇO et al., 2016; PURUSHOTHAMAN et al., 2016).

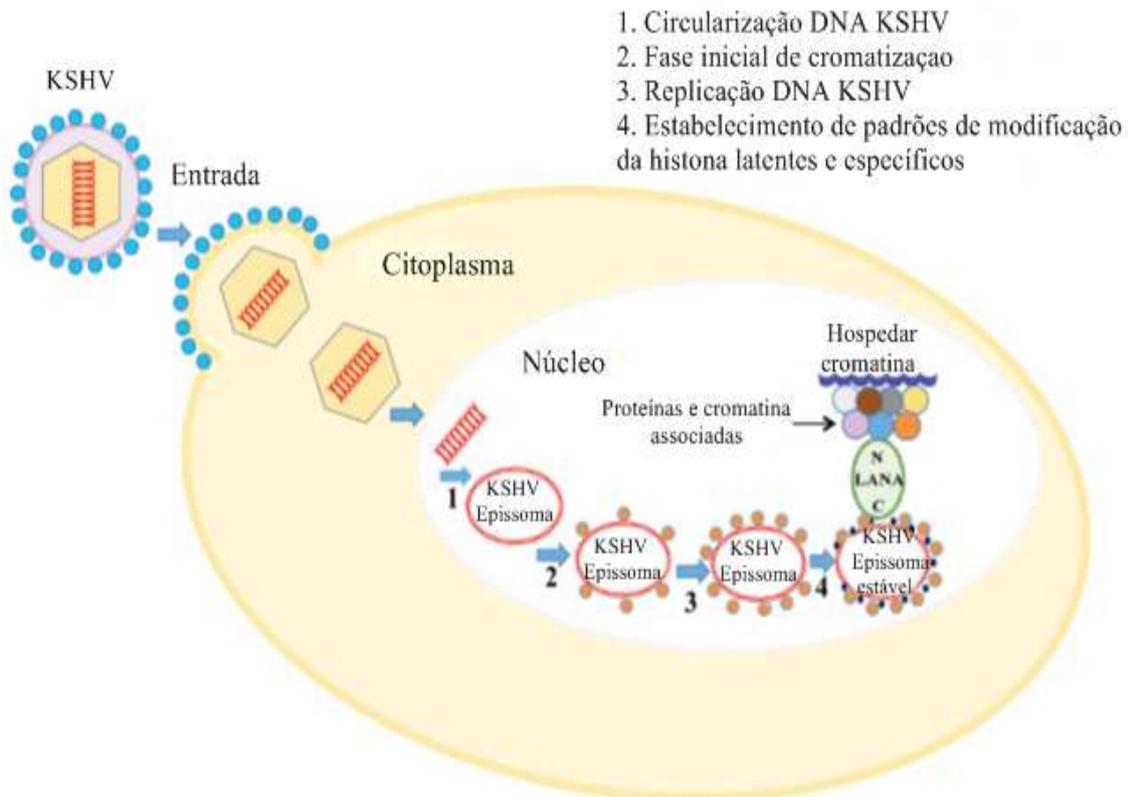


Figura 7. Cromatização entre o genoma viral com o genoma do hospedeiro para permanência do vírus na célula hospedeira. (Adaptado, UPPAL et al., 2015)

Nesta etapa de latência em células com lesões do SK são expressos poucos transcritos: LANA (ORF-73), Kaposina (ORF K-12), V- Ciclina (ORF-72) e V- FLIP (ORF 71) e micro-RNAs, estes regulam o período de latência ao suprimir a reativação lítica. Onde a proteína LANA tem um papel importante na manutenção da fase latente viral e imortalizando as células infectadas (LUIZ, 2008). Para que o KSHV permaneça dentro da célula do hospedeiro durante a fase de latência, a proteína LANA se liga a região de repetição terminal (*Terminal Repeats – TR*) do genoma viral para o cromossomo do hospedeiro através de interações com histonas e cromatina celular associados (Figura 07) (UPPAL, 2015). A V-Ciclina forma um complexo com a proteína CDK6, regulando a progressão do ciclo celular, e a proteína V-FLIP inibe a apoptose, promovendo a sobrevivência celular (YE et al. 2011). Sendo assim, estes

produtos resultantes da fase latente induzem a hiperplasia tumoral e proliferação de células fusiformes, além de auxiliarem o KSHV a escaparem da resposta imune do hospedeiro (HENGGE, 2002).

O KSHV em células na latência pode ser reativado em replicação lítica por estímulos específicos tanto intracelulares como extracelulares, os quais afetam fatores de regulação da cromatina que resulta na descondensação gradual da cromatina compacta do epissoma viral, levando à expressão de todos os genes virais e a produção de partículas de viriões infecciosos. Isto indica que a transição do ciclo de vida KSHV envolve a remodelação da cromatina viral da heterocromatina ao estado eucromatina (Figura 8) (IYENGAR; FARNHAM, 2011; PURUSHOTHAMAN et al., 2016).

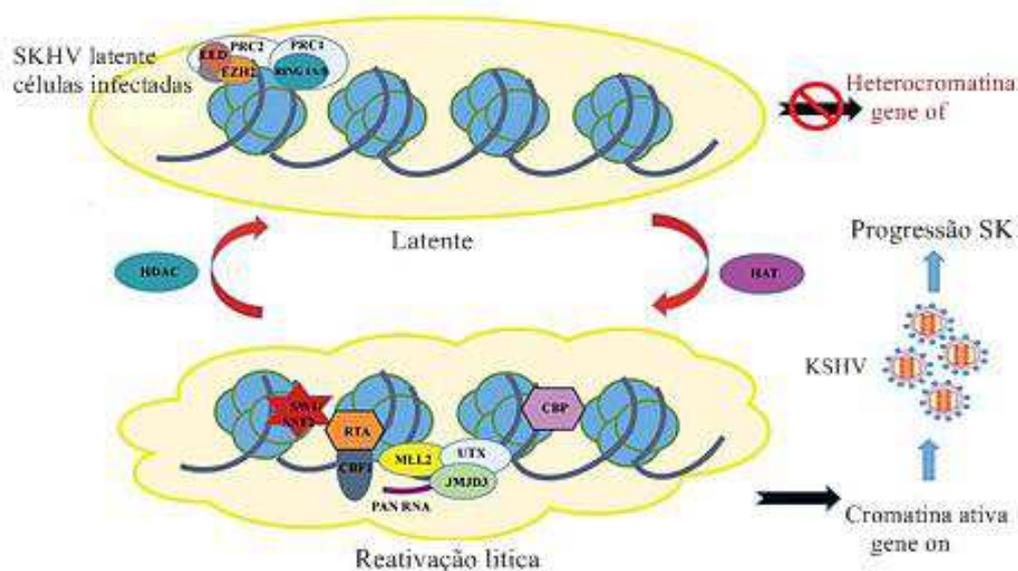


Figura 8. Fases do ciclo de vida do vírus KSHV. (Adaptado, PURUSHOTHAMAN et al., 2015)

Na fase lítica, a maior parte do genoma viral é expresso para a produção de novas partículas virais (SANTOS, 2014). Nessa fase ocorre a expressão de genes virais, um dos primeiros genes líticos expressos na fase imediata é o RTA (ORF 50), seguido dos genes MTA (ORF 57) e K-bZIP (ORF K8) na fase intermediária, e de genes tardios como as proteínas do capsídeo (ORF 25). Estes genes tem função fundamental na indução da angiogênese, proliferação das células fusiformes, inflamação local e na disseminação do KSHV para os tecidos, levando a progressão do SK (LUIZ, 2008).

4.5 Histopatologia

As características histológicas do SK são semelhantes para ambos os subtipos epidemiológicos, apresentando células com morfologia fusiforme que geralmente se organizam entre os espaços vasculares, há pequenos vasos sanguíneos que apresentam fendas que proporcionam o extravasamento de células sanguíneas vermelhas e pigmentos de hemossiderina, caracterizando assim a cor púrpura típica de lesões de SK. É comum, verificar também a infiltração inflamatória com linfócitos, monócitos e células plasmáticas (Figura 9 e 10) (GASPERINI et al., 2012; PÉREZ et al., 2007).

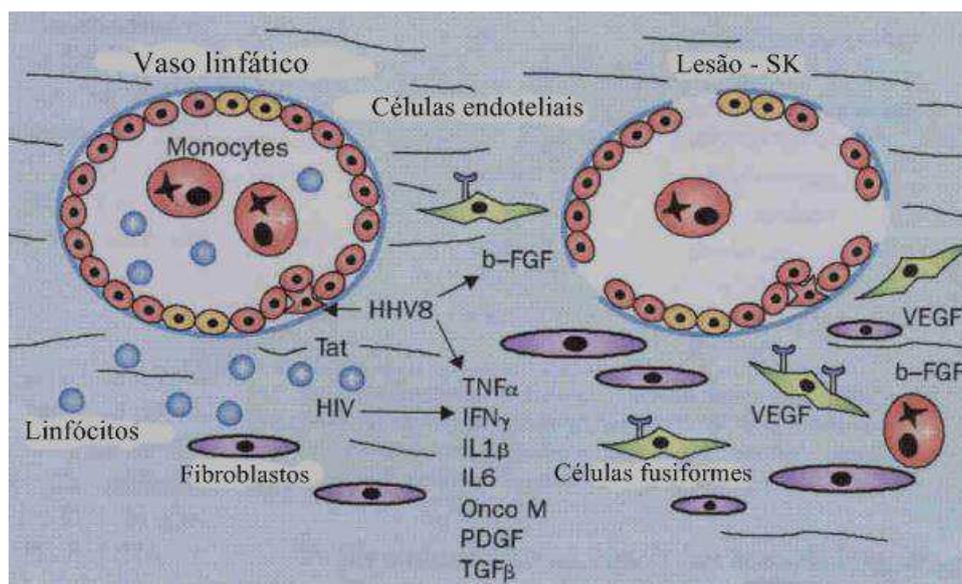


Figura 9. Esquema da proliferação de células fusiformes (em verde) e vasos irregulares com ruptura. (Adaptado, HENGGE et al., 2002)

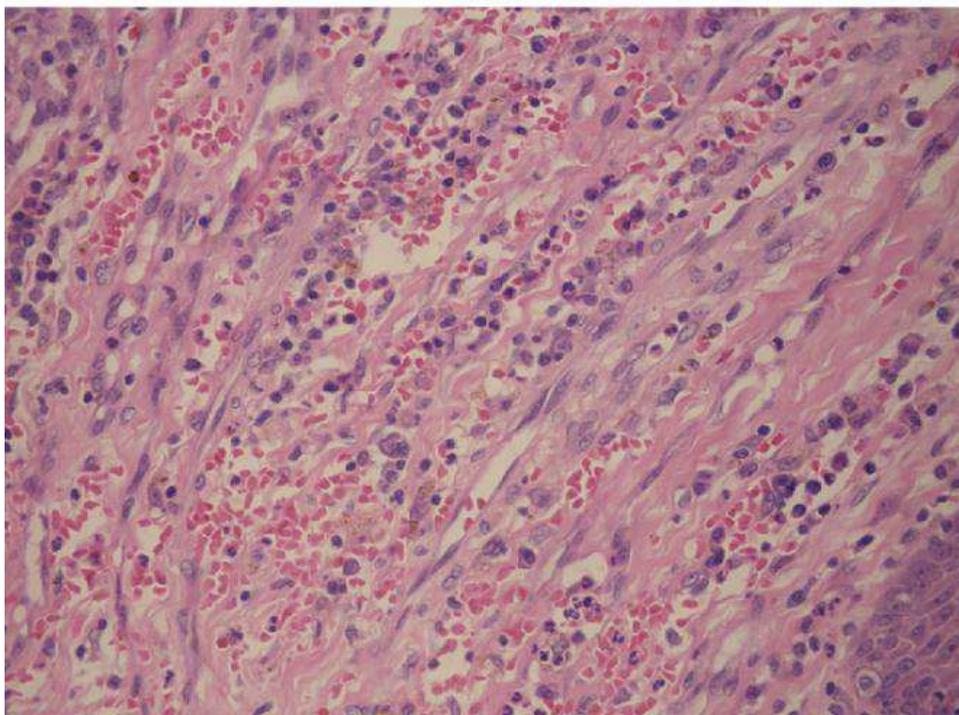


Figura 10. Fotomicrografia de uma lesão da cavidade oral em paciente com SK, contendo células fusiformes, eritrócitos extravasados e grânulos de hemosiderina (Coloração hematoxilina-eosina com aumento de 400x) (FATAHZADEH; NEWARK, 2012)

Esta semelhança histológica evidencia a ideia de que as quatro variantes possuem uma mesma etiologia, causada pela pré-disposição de pacientes infectados pelo KSHV/HHV8 (KOCHE et al., 2010). Quanto ao exame histopatológico, pode variar de acordo com o estágio clínico das lesões (OCHE et al., 2010).

Apesar destas semelhanças, já se identificou algumas diferenças histológicas entre os casos de SK associados e não associados ao HIV/SIDA, mostrando que mitoses e anaplasia celular são mais comuns em pacientes HIV-negativos, enquanto HIV-positivos as lesões tendem a serem mais extensas com vasos de dissecação. As variantes do SK incluem características anaplásicas, hiperqueratose (atrofia no estrato córneo da pele), quelóides, granuloma-piogênico como micronodular, intravascular, glomeruloides e SK pigmentado (RADU; PANTANOWITZ, 2013).

Pacientes portadores de AIDS apresentam tumores vinhosos, frequentemente elevados formando nódulos. As lesões podem ocorrer na forma cutânea ou visceral, quando cutânea podem ser maculares, papulares ou nodulares com dimensões variadas desde milímetros até nódulos com mais de 10 centímetros (Figura 11) (FONSECA et

al., 1999). Neste caso ocorre também de forma disseminada, mais infiltrativas (MALDONADO et al, 2015).

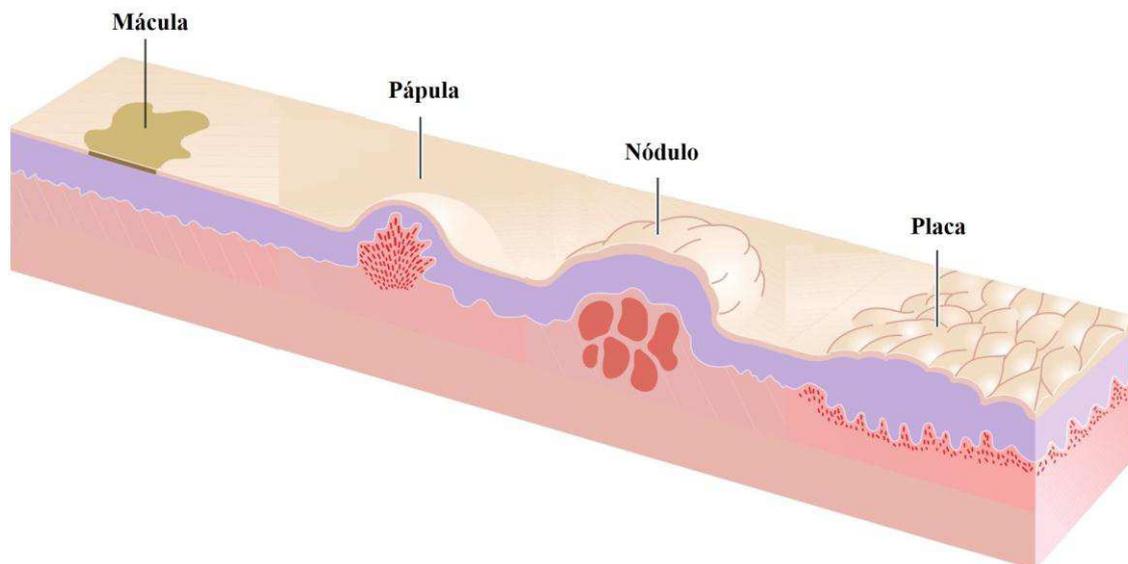


Figura 11 Lesões primárias na pele, adaptado de: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cutaneous_condition>

As máculas ou manchas possuem cor violácea e geralmente ocorre nas extremidades dos membros e no processo evolutivo da doença pode adquirir características nódulo-tumorais. Havendo a possibilidade de comprometimento visceral em forma mais avançada (OHE et al., 2010). É comum o aparecimento de máculas proveniente da proliferação dos canais vasculares irregulares que rodeiam parcialmente os vasos sanguíneos (Figura 12).

Além das máculas na derme, ocorre também pápulas, nódulos e placas que se formam a partir da infiltração inflamatória de linfócitos e células plasmáticas (NAVARRO et al., 2010).



Figura 12. Mácula na pele em paciente com SK (ENRÍQUEZ, 2013)

Os nódulos possuem aparência arredondada e cor azulada e quando observado histologicamente apresentam figuras mitóticas e necrose (CALATAYUD et al., 2009). A forma nodular da SK normalmente não apresenta dificuldades diagnósticas. Nesta variante a expansão dérmica relativamente circunscrita, proliferação celular variável neoplásica com eritrócitos contidos dentro dos canais vasculares (Figura 13) (GREYSON, PANTANOWITZ, 2008). Estas lesões acontecem de maneira múltipla ao longo do corpo, podendo ocorrer também em gânglios, mucosa oral e comprometimento gastrointestinal (BORJA et al., 2014).

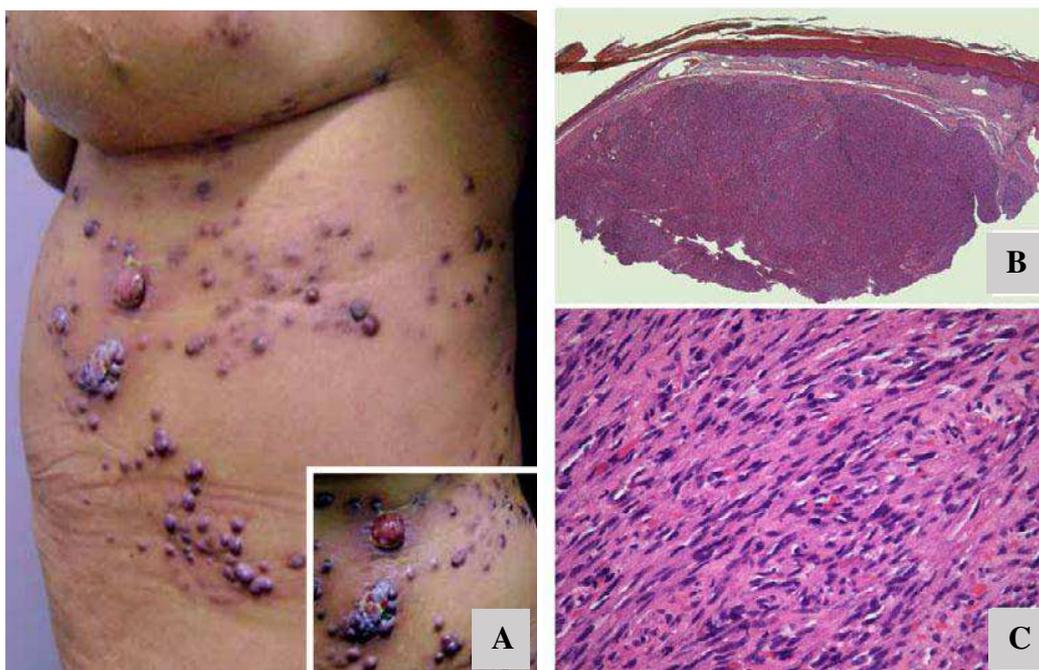


Figura 13 Lesão nodular em paciente com Sarcoma de Kaposi. **A.** Múltiplos nódulos de diferentes diâmetros (TRUJILLO et al, 2015). **B.** Derme expandida por um nódulo de tumor sólido (Coloração hematoxilina-eosina). **C.** Células fusiformes e canais vasculares tipo fenda com eritrócitos. (GREYSON, PANTANOWITZ, 2008)

No que se refere às placas, estas são infiltradas, são lesões vegetantes e tumorações de coloração vermelha ou roxa-escura, sendo focais ou difusas, podendo ser assintomáticas e por isso facilmente negligenciadas, desta forma agravando ainda mais as lesões por falta de diagnóstico adequado (Figura 14) (COSTA et al., 2006). São características por apresentarem fascículos de células tumorais fusiformes compostas de linfócitos, células de plasma, células dendríticas (Figura 15) (RADU; PANTANOWITZ, 2013).



Figura 14 Lesões de placas na pele. **A.** Nos membros inferiores (DOUGLAS et al., 2012). **B.** No tórax e no membro superior (RADU; PANTANOWITZ, 2013)

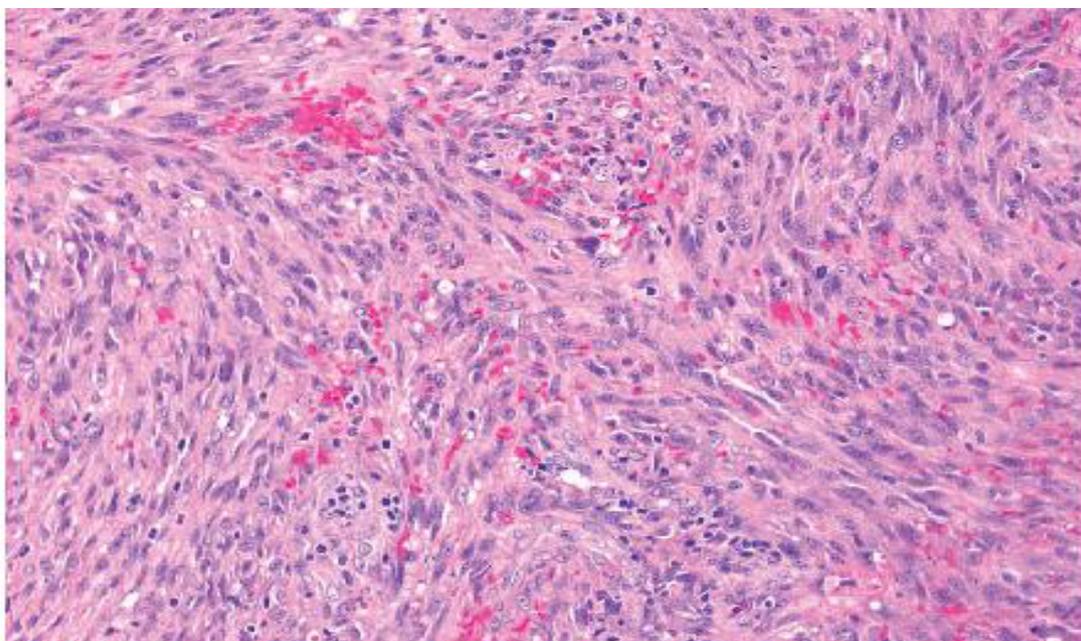


Figura 15 Fascículos de células fusiformes, com um extravasado de células vermelhas do sangue e de células inflamatórias crônicas espalhadas (Coloração hematoxilina-eosina com aumento de 200x) (RADU; PANTANOWITZ, 2013)

4.6 Sintomas e Diagnóstico

Alguns sinais que são bastante comuns nos pacientes com SK que permitem um diagnóstico diferencial são, desconforto abdominal quando as lesões ocorrem no intestino sendo possível que não haja lesões na pele, ocorrendo de forma assintomática ou apresentando dor e sangramento, podendo levar a completa obstrução do trato gastrointestinal. Alguns pacientes tendem a desenvolver lesões na cavidade oral, garganta, palato, gengiva entre outros locais (SCHWARTZ, 2015). Diferente da histopatologia que é semelhante a todos os subtipos do SK, o curso da doença das quatro formas clínicas possuem diferenças significativas (ROYE et al., 2005).

Sendo o SK clássico comum em homens idosos, o endêmico frequente em indivíduos africanos podendo ocorrer em adolescentes, o iatrogênico que estar relacionado à imunodeprimidos transplantados e por último o epidêmico que pode ocorrer em homens e mulheres com seu sistema imune comprometido pela infecção do vírus Herpes Humano Tipo 8 (LÓPEZ, 2010).

O diagnóstico se dá principalmente após à realização de biopsia, com possíveis exames adicionais, e a partir daí se observa proliferação de células fusiformes e extravasamento de eritrócitos, macrófagos e hemossiderina (BORJA, 2014). Além da biopsia, as técnicas de imunohistoquímica podem auxiliar bastante no diagnóstico para se identificar se há a presença de doença infecciosa que tenha relação com o SK (RUIZ et al., 2012).

E de suma importância análises imunohistoquímicas para melhor esclarecimento histopatológico das lesões sarcomatosas (TAMAYO et al., 2003). Além de ser um método que tem se mostrado bastante eficiente para a detecção do vírus relacionado ao sarcoma, também é de menor custo (Figura 16) (PEREIRA et al., 2013).

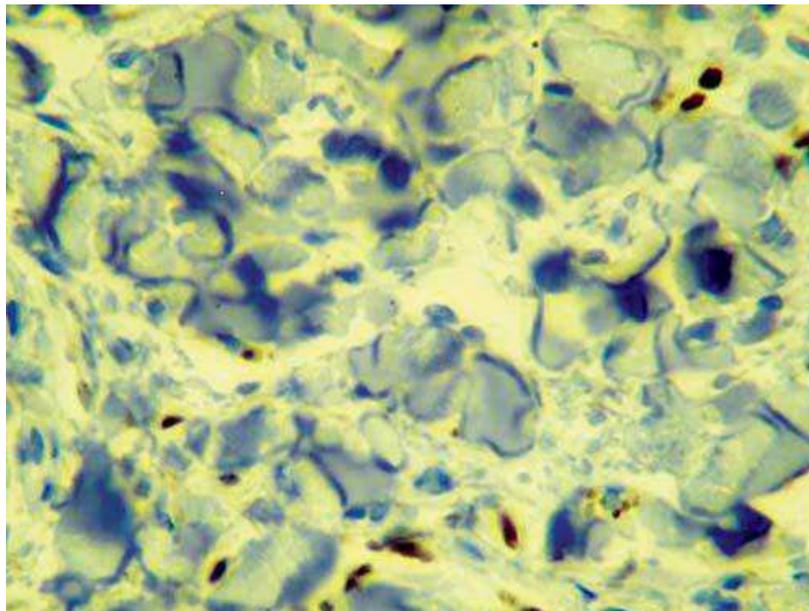


Figura 16 Imuno-histoquímica - Lesão inicial SK, positividade para antígeno de HHV-8-LANA-1, tal como observado em células do endotélio (Aumento de 40x) (PEREIRA, 2013).

4.7 Tratamento

O tratamento específico para a doença ainda não foi determinado, pois ele pode variar de acordo com o estágio em que o paciente se encontra, porém o mesmo está baseado primordialmente na reconstituição do sistema imune, visto que este infectado pelo agente etiológico KSHV tem seu sistema imune comprometido (COSTA, 2006). Alguns tratamentos utilizados são a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, considerando que nos pacientes com SK epidêmico, o quadro clínico é mais agressivo havendo a necessidade de um tratamento sistêmico, e por não haver ainda uma terapia clara o tratamento da enfermidade é individualizado (BORJA, 2014).

Dentre os diversos tipos de tratamento a escolha deve-se tomar por base alguns fatores como: gravidade do caso, extensão e localização das lesões, rapidez de progressão, grau de comprometimento imune, efeitos colaterais dos medicamentos e até questões estéticas, para que se tenha melhor êxito ao aplicar o tratamento (FONSECA, 1999). A radioterapia pode ser utilizada para lesões localizadas, já para o caso de lesões de maior proporção ou comprometimento visceral pode-se empregar-se o tratamento sistêmico. Nos casos de disseminação a quimioterapia é indicada tanto para lesões cutâneas quanto viscerais (OHE et al., 2010).

Além destes tratamentos já citados, outro tratamento bastante eficaz é a terapia antirretroviral que age reconstituindo o sistema imune do indivíduo, desta forma

auxiliando no controle da neoplasia (ENRÍQUEZ, 2013). Esta terapia é altamente ativa e atua reduzindo a carga viral do agente etiológico do SK, porém em pessoas com estágio clínico avançado tal terapia não possui a mesma eficiência, havendo a necessidade de se acoplar a quimioterapia (LOPEZ, 2007).

4.7.1 Terapia Antirretroviral Combinada

A partir de 1996 quando houve a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em pacientes com HIV, se observou desde então um declínio significativo do HIV, e conseqüentemente uma redução de casos de SK (OCHE, 2010). O advento do HAART foi muito importante para a evolução no tratamento do SK (COOGAN, 2005). Durante o uso desta terapia observou-se também que o tratamento de quimioterapia se torna mais eficaz quando combinado ao HAART (BIHL, 2007).

Esta terapia age na reconstituição imune do paciente, reativando os processos imunitários, e isso acontece quando há o aumento de células CD4 e concomitante a isso há também a redução da carga viral (ENRÍQUEZ, 2013).

A terapia HAART tem um papel fundamental na inibição do enfraquecimento dos sistema imune do paciente, os medicamentos deste tratamento impedem a multiplicação do vírus no organismo, desta forma melhorando a qualidade de vida do portador da infecção, com isso reduzindo o número de mortes pela infecção e também pelo SK que é uma neoplasia oportunista (BACELAR JÚNIOR et al., 2015).

Esta terapia é composta por dois NRTI (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*) e um NNRTI (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*) ou um PI (*Protease Inhibitor*). Os compostos NRTI e NNRTI são inibidores da enzima transcriptase reversa, enquanto os PI são inibidores de proteases que atuam em um estágio mais tardio da replicação viral impedindo a multiplicação da carga viral e maturação dos mesmos, tornando o vírus não infectante. Os inibidores de entrada forma uma barreira para impedir a entrada do vírus nas células CD4 através de três tipos de medicamentos, inibidores de ligação, inibidores de co-receptores e os inibidores de fusão (COSTA et al., 2011) (Figura 17).

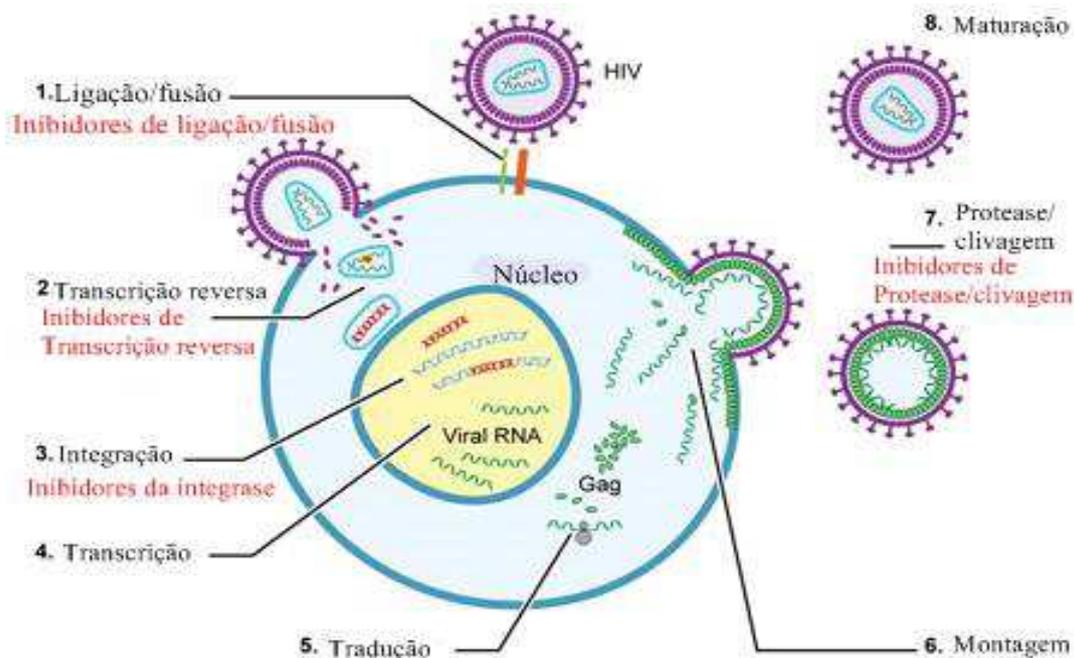


Figura 17 O ciclo de vida do HIV e o alvo das classes de medicamentos antirretrovirais existentes. A maioria dos medicamentos atualmente podem atingir as fases iniciais do ciclo de vida do vírus como a transcrição reversa do vírus (classes dos medicamentos indicados em vermelho) Adaptado disponível em: <<http://www.labnews.co.uk/fea>>

A partir do surgimento do HAART o índice de doenças oportunistas tem sofrido um grande decréscimo, observando uma significativa redução nas taxas de mortalidade, pois tal terapia ativa tem melhorado o tratamento de indivíduos soro positivos (NOBRE et al., 2003). O HAART pode causar regressão parcial ou completa do SK (ARRUDA et al., 2014). Na maioria dos casos só é possível à estabilização ou completa regressão da doença através da reconstituição imune HAART (BARROS, 2013).

Os efeitos da HAART no SK são multifatoriais e incluem a inibição da replicação do HIV, a melhoria da resposta imune contra o KSHV, provavelmente uma atividade anti-angiogênica pelos inibidores de protease, bem como ao diminuir a produção da proteína de transativadora de replicação viral, Tat – HIV-1 (LA FERLA et al, 2013; SULLIVAN; PANTANOWITZ, 2010).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da presente pesquisa bibliográfica pode se inferir que esta neoplasia aqui retratada ganhou importância a partir da epidemia HIV/SIDA na década de 80, desde sua possível associação com a infecção pelo HIV. Apesar de ocorrer entre homens e mulheres, ainda há uma maior prevalência nos homens.

Pode-se observar através da literatura que a etiologia da doença é o vírus HHV-8 ou KSHV e não a infecção pelo HIV como se acreditava, mais mostrou que quando agregado ao HIV se dá de forma mais agressiva havendo assim uma pequena relação.

Dentre os tratamentos a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) foi o que mais se destacou pela sua eficácia reduzindo a mortalidade por SK, porém não houve erradicação da doença e continua aparecendo até os dias atuais casos de SK.

Contudo, há pacientes HIV-positivos que mesmo após o tratamento HAART, o SK ainda persiste. Acredita-se que este fenômeno pode aumentar à medida que a população envelhece infectada com HIV (MAURER et al., 2007). Dessa forma, é importante acompanhar o SK, visto que essa doença continua sendo um problema da saúde, bem como para evitar o aumento da sua incidência (NGUYEN et al., 2008; BRAUN et al., 2014).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRUDA, Érico et al. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's sarcoma. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 315-326, 2014.

BACELAR JÚNIOR, A. J. B; SILVA, E. G; FERREIRA, F. L; ASSIS, G. M. M; NUNES, G. R. A. OPPORTUNISTIC DISEASES RELATION ON PATIENTS SEROPOSITIVE. **Vol.11,n.2,pp.28-33 ,Jun – Aug . 2015.**

BARROS, C. E. P; DUARTE, S. C; SHIMODA, E; RODRIGUES, C. S; CORDEIRO, K. F. Sarcoma de Kaposi como diagnóstico diferencial de lesões vulvares: relato de caso e revisão bibliográfica. **Revista Científica da FMC, Campos dos Goytacazes-RJ**, v. 8, n. 2, p. 26-30, 2013.

BIHL, Florian et al (Vários autores). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific immune reconstitution and antiviral effect of combined HAART/chemotherapy in HIV clade C-infected individuals with Kaposi's sarcoma. **Aids**, v. 21, n. 10, p. 1245-1252, 2007.

BRAUN, H. V; BRAUN, D. L; KAMARACHEV, J; GÜNTARD, H. F; New onset of kaposi sarcoma in a human immunodeficiency virus-1-infected homosexual man, despite early antiretroviral treatment, sustained viral suppression, and immune restoration. In: **Open forum infectious diseases**. Oxford University Press, 2014. p. ofu005

BIOLOGIA DO HIV. Disponível em:
<http://www.bbc.com/portuguese/especial/1357_biologia_aids/page5.shtml> Acesso em: 28/03/2016.

BORJA, N. J; AURELIO, S. S; ABGAÍL, M. P; EDGAR, C. R; CARLOS, C. M. Sarcoma de kaposi a propósito de un caso. **Revista Médica de Nuestros Hospitales**, vol 20-Nº 3. 2014.

CALATAYUD, A. M; GARCÍA, B. E; JIMÉNEZ, O. S. Actualización sobre lesiones precancerosas y cáncer de piel no melanocítico en atención primaria. **Monográfico: Patologías dermatológicas prevalentes en atención primaria**. Junio. 2009.

CODEÇO, A; OLIVEIRA, I; MOUTINHO, I; TAVARES, S. **Carcinoma de Kaposi**. Disponível em: <<http://projetointegradosfmd.wix.com/carcinoma-de-kaposi#!kshv-1/c1x6w>> Acesso em: 17/05/2016.

COOGAN, M. M; GREENSPAN, J; CHALLACOMBE, S. J. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 9, p. 700-706, 2005.

CORRIÇA, T. M. C; CAUDAS, M. L. Sarcoma de Kaposi em Pacientes com Aids: Estudo de 20 anos de Necropsias em Hospital Universitário. **DST- J bras doenças Sex transm**. ISSN: 01034065, 2009.

COSTA, D. C. B; SARMENTO, D, J. S; SILVEIRA, E. J. D. Manifestações em pacientes HIV⁺ na era da terapia anti-retroviral de alta atividade: O que mudou? Uma atualização para o clínico. **Int J Dent**, 10(2): 97-102. Recife. 2011.

COSTA, E. L; VENANCIO, M. A; GAMONAL, A. Sarcoma de Kaposi. **Revista do Hospital Universitário de Juiz de Fora**, v. 32, n. 3, p. 77-84, 2006.

DOUGLAS, J. L; GUSTIN, J. K; MOSES, A. V; DEZUBE B. J; PANTANOWITZ, L. Kaposi sarcoma pathogenesis: a triad of viral infection, oncogenesis and chronic inflammation. **Translational biomedicine**, v. 1, n. 2, 2012.

ENRÍQUEZ, A. R. Sarcoma de Kaposi: revisión de la literatura e ilustración de un caso. **Acta Médica Grupo Ángeles**, v. 11, n. 1, p. 23, 2013.

FERLA, L. L; PIZONE, M. R; NUNNARI, G; MARTELLTA, F; LLESHI, A; TIRELLI, U. PAOLI, P; BERRETTA, M; CAPOCARDI, B. Kaposi' s sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. 2013.

FATAHZADEH, M; NEWARK, N. J. Kaposi sarcoma: review and medical management update. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 113, n. 1, p. 2-16, 2012.

FONSECA, B. A. L; BOLLELA, V. R; NETO, R. J. Sarcoma de kaposi e síndrome da imunodeficiência adquirida: características desta associação, incluindo novos conceitos sobre a patogênese e tratamento. **Simposio: VIROLOGIA MEDICA I. Captulo III**, Ribeirão Preto, 1999.

GASPERINI, P; FRIGOLE, G. E; MCCORMICK, P. J; SALVUCCI, O; MARIC, D; ULDRICK, T. S; POLIZZOTTO, M. N; YARCHOAN, R; TOSATO, G. Kaposi Sarcoma Herpesvirus Promotes Endothelial-to-Mesenchymal Transition through Notch Dependent Signaling. **Cancer research**, v. 72, n. 5, p. 1157-1169, 2012.

GNANN JW, JR., PELLETT PE, JAFFE HW. Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**. 2000 v. 30 Suppl 1:S72-6.

GRAYSON, Wayne; PANTANOWITZ, Liron. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. **Diagnostic pathology**, v. 3, n. 1, p. 1, 2008.

HENGGE, U. R; RUZICKA, T; TYRING, S. K; STUSCHKE, M; ROGGENDORF, M; SCHWARTZ, R. A; SEEVER, S. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8

associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. **The Lancet infectious diseases**, v. 2, n. 6, p. 344-352, June 2002.

ICVT. Virus Taxonomy: 2014 Release. Disponível em:<
<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>> Acesso em: 20/05/2016.

IYENGAR, S; FARNHAM, P. J. KAP1 protein: an enigmatic master regulator of the genome. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 30, p. 26267-26276, 2011.

KALIL, J. A; CALDAS, J. M. A; FRANCIENE, P; MARCELO, A; FONTENELLE, R. J. A. Kaposi sarcoma in the lower limbs: case report. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 9, n. 4, p. 261-265, 2010.

KOCHE, B; HOHMANN, C. B; LIMA, A. C; BECKER, F. L; BONAMIGO, R. R. Sarcoma de Kaposi associado a corticoterapia sistêmica. **Revista da AMRIGS**, v. 54, n. 2, p. 202-205, 2010.

LEÃO J. C; ARAÚJO, A. C; PORTER, S. R; SCLLY, C. Human herpesvirus 8 (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 57(4):175-186, 2002

LEÃO, J. C; HINRICHSEN, S. L; FREITAS, B. L; PORTER, S. R. Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi. **Rev Ass Med Brasil**, 45(1): 55-62. 1999.

LEE, M.S; YUAN, H; JEON, H; ZHU, Y; SHY, S; KRUEGUER, B; RENNE, R; LU, C; JUNG, J. U; GÃO, S. J. Human Mesenchymal Stem Cells of Diverse Origins Support Persistent Infection with Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and

Manifest Distinct Angiogenic, Invasive, and Transforming Phenotypes. **MBio**, v. 7, n. 1, p. e02109-15, 2016.

LIMA, C. T. **Sarcoma de kaposi: Características Clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho em pacientes com AIDS atendidos em centro de referência de recife PE no período de 2004 a 2014.** Recife/PE, 2015.

LÓPEZ, L; CORTE C. L; NAVARRETE F. G. Sarcoma de Kaposi en paciente VIH. Presentación de un caso. **Rev Cent Dermatol Pascua**, v. 16, n. 2, 2007.

LUIZ, Fernanda Guedes. **Avaliação da resposta tecidual in situ do fenótipo, da expressão de HHV-8/LANA e de citocinas em lesões cutâneas de sarcoma de Kaposi clássico e sarcoma de Kaposi associado à AIDS na era pré e pós-terapia anti-retroviral combinada.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Departamento de Patologia. 2008.

MALDONADO, G. C; JUNIOR, O. H. T; ARNÓBIO, A; ALFRADIQUE, G.R; ORNELLAS, M. H; LIMA, D. B. Estudo clínico de sarcoma de kaposi com pacientes com HIV/AIDS, de 1985-1994 e 2005-2014. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, 2015.

MAURER, T; PONTE, M; LESLIE, K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 13, p. 1352-1353, 2007.

MESRI, E. A; CESARMAN, E; BOSHOFF, C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 10, p. 707-719, 2010.

NAVARRO, L. M. T; GOMEZ, J. D. Sarcoma de Kaposi. Una revisión. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 9, n. 4, p. 525-533, 2010.

NOBRE, V; BRAGA, E; RAYES, A; SERUFO, J. C; GODOY, P; NUUNES, N; ANTUNES, C. M; LAMBERTCCI, J. R. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 2, p. 69-74, 2003.

NGUYEN, H. Q; MARGARET, A. S; KITAHATA, M.M; ROMPAEY, S.V; WALD, A; CASPEI, C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of HAART: characterizing the predictors of clinical response. **AIDS (London, England)**, v. 22, n. 8, p. 937, 2008.

OHE, E. M. D. N; PADILHA, M. H. V. Q; ENOKIHARA, M. M. S. S; ALMEIDA, F. A; PORRO, A. M. Sarcoma de Kaposi clássico fatal. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 3, p. 375-9, 2010.

PEREIRA, P. F; CUZZI, T; GALHARDO, M. C. G. Immunohistochemical detection of the latent nuclear antigen-1 of the human herpesvirus type 8 to differentiate cutaneous epidemic Kaposi sarcoma and its histological simulators. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 88, n. 2, p. 243-246, 2013.

PÉREZ, O. N. G. R; BETANCOURT, E. M. C; SARABAIA, M. M; ROSQUETE, L. D. Algunas consideraciones sobre el sarcoma de kaposi bucal epidémico. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, v. 11, n. 2, 2007.

PURUSHOTTAMAN, P; DABRAL, P; GRUPTA, N; SARKAR, R; VERMA, S. C; KSHV Genome Replication and Maintenance. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 54, 2016.

PURUSHOTHAMAN, P; UPPAL, T; VERMA, S. C. Molecular biology of KSHV lytic reactivation. **Viruses**, v. 7, n. 1, p. 116-153, 2015.

RADU, O; PANTANOWITZ, L. Kaposi sarcoma. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 137, n. 2, p. 289-294, 2013.

ROYE, R; LOPEZ, M; NARANJO, H; ZAMORA, M. Sarcoma de Kaposi: Experiencia en el Departamento de Dermatología Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas-Venezuela. **Dermatología Venezolana**, v. 43, n. 1, 2005.

RUIZ, E. H; HERRERA, A. G; FERRANDO, J. Sarcoma de Kaposi. **Med Cutan Iber Lat Am**, v. 40, n. 2, p. 39-48, 2012.

SALA, A. A; JUÁREZ, P. C; CALVO, P. J. S. Coexistencia de linfoma plasmablastico, sarcoma de Kaposi y enfermedad de Castleman en un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. **Revista chilena de infectología**, v. 28, n. 1, p. 76-80, 2011.

SANTOS, A. P. F. S. **Análise da expressão de genes selecionados do herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV) em células TIVE-LTC expostas à proteína tat do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)**. Botucatu- SP. 2014.

SCHWARTZ, R. A. Kaposi Sarcoma - 27/04/2015. Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/topic203.htm>. Acesso em: 03/03/2016.

SIVELTRE, R. N; “**Produção de vetores recombinantes para expressão de diferentes formas da proteína K1 do herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV)**”. Botucatu, SP. 2012.

SOUZA, M.T; SILVA, M.D; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8,p. 102 – 106. 2010.

SULLIVAN R.J., PANTANOWITZ L. New drug targets in Kaposi sarcoma. **Expert Opin Ther Targets** 2010; 14: 1355-1366.

SUMITA, L. M. **Infecção pelo herpesvírus 8 humano (HHV-8) em populações indígenas e não indígenas da Amazônia brasileira**. São Paulo. 2009.

TAMAYO, J. G; HERNÁNDEZ, C; MORALES, A. et al. Imunohistoquímica en tumores de partes blandas. **Caracas: Vitae-Academia Biomédica Digital**, 2003.

THAKKER, S; VERMA, S. C. Co-infections and Pathogenesis of KSHV-Associated Malignancies. **Frontiers in microbiology**, v. 7, 2016.

TRUJILLO, J. M; Medeiros, P. M; ALVES, M. F. G. S; ALVES, N. R. M; ABULAFIA. L. A; GRIPP, A.C. Clinical exuberance of classic Kaposi's sarcoma and response to radiotherapy. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 883-886, 2015.

UPPAL, T; JHA, H. C; VERMA, S. C; ROBERTSON, E. S. Chromatinization of the KSHV Genome During the KSHV Life Cycle. **Cancers**, v. 7, n. 1, p. 112-142. January 2015.

YE, F; LEI, X; GAO, S. J. Mechanisms of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency and reactivation. **Advances in virology**, v. 2011, 2011.

YOO, S; YOO, J. J.; LEE, M. S. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their angiogenic potential. **Archives of Virology**, v. 159, Immunohistochemical detection of the latent nuclear antigen-1 of the human herpesvirus type 8 to differentiate cutaneous epidemic Kaposi sarcoma and its histological simulators n, 9, p. 2377-2386. 2014.