

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

SAMARA TAMIRES DE SOUSA KHOURY
THALITA CRISTINA DE OLIVEIRA BRANDÃO CAMPOS

**SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO AO HIV/AIDS NA ERA PÓS HA-
ART: UM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO.**

Belém
2017

SAMARA TAMIRES DE SOUSA KHOURY
THALITA CRISTINA DE OLIVEIRA BRANDÃO CAMPOS

**SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO AO HIV/AIDS NA ERA PÓS HA-
ART: UM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresenta-
do para obtenção de grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador(a): Profa. Dra. Carla Andréa
Avelar Pires.

Belém
2017

SAMARA TAMIRES DE SOUSA KHOURY
THALITA CRISTINA DE OLIVEIRA BRANDÃO CAMPOS

**SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO AO HIV/AIDS NA ERA PÓS HA-
ART: UM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Prof. Dra. Carla Andréa Avelar Pires.
Instituto de Ciências da Saúde, UFPA.
Orientadora

Me. Julius Caesar Mendes Soares Monteiro
Hospital Universitário João de Barros Barreto, UFPA.

Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa
Núcleo de Medicina Tropical, UFPA.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

Agradeço aos meus pais, Solange e Faek, e minha irmã Sharlene, pelo apoio concedido ao longo desta jornada, amor e lições ofertados.

Ao meu amor, Renan, pela amizade, carinho e paciência nos momentos mais difíceis e por sempre ter uma palavra de consolo nos momentos de desespero, me auxiliando a crescer como pessoa e como acadêmica.

Aos familiares e amigos que incentivaram, vibraram e enfrentaram esta batalha junto comigo.

A minha dupla maravilhosa que foi essencial na construção deste trabalho e sem ela este nem seria concluído. Às nossas amigas, Alina e Jéssica, por participarem conosco da pesquisa e formarmos uma equipe repleta de companheirismo.

Samara Tamires de Sousa Khoury

A Deus, por tornar possível a realização de mais esta etapa em minha vida.

A minha mãe, Eurídice e irmã, Thamiris. As duas pessoas que mais me incentivam e apoiam. O apoio e estímulo com certeza me fizeram trilhar esta via acadêmica.

À minha amiga e dupla de TCC Samara, com quem dividi todos os momentos durante a faculdade e cuja parceria foi fundamental para a conclusão desta monografia.

As amigas Jéssica e Alina, pela contribuição na nossa pesquisa e pela linda amizade que construímos ao longo do curso.

À minha família, avô e avó (*in memoriam*), tios e tias, primos e primas que são parte muito importante de minha vida.

Aos meus amigos que fiz durante a vida, todos eles, que mesmo de longe ou perto, fazem parte dessa conquista. Pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro de produção melhora tudo o que tenho produzido na vida.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

Thalita Cristina de Oliveira Brandão Campos

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ter nos permitido chegar até aqui e ser o conforto que precisávamos em todos os momentos de nossa vida acadêmica. Esta batalha jamais seria vencida sem Ele.

Aos nossos familiares. Nossa eterna gratidão a vocês que se dedicaram a nós e abdicaram tanto para que este sonho se tornasse possível, que nos concederam amor e aprendizado durante a toda vida e nos deram suporte na realização deste trabalho com orientações, palavras de apoio e carinho.

À Universidade Federal do Pará, pelas incríveis oportunidades que só ela poderia nos ofertar e pelas experiências que vão muito além da grade curricular. Somos muito orgulhosas de sermos frutos desta casa.

À Faculdade de medicina, nossa segunda casa durante estes seis anos de graduação. Agradecemos por todos os aprendizados, pelas oportunidades e também pelas dificuldades, que nos moldaram como cidadãos e futuros médicos melhores e aos amigos de faculdade e mestres que tanto contribuíram com nossa formação. Muito obrigada!

À Prof. Dra. Carla Pires. Pela orientação neste trabalho, repleta de esforço e paciência. Mesmo quando o tempo era escasso, dedicação não lhe faltou. Nossos agradecimentos por ser uma médica e professora muito admirada pela ética e competência e por ter aceitado e nos permitido contribuir com este trabalho.

Ao mestre Julius Monteiro. Pela contribuição com a pesquisa, orientando na construção da mesma com dicas, informações pertinentes e disponibilidade conosco. Obrigada pela leitura cuidadosa do nosso trabalho durante a análise prévia!

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, por nos permitir realizar a pesquisa, e ao Serviço de anatomia patológica do hospital, pela contribuição com as análises histopatológicas desta pesquisa.

Ao Prof. José Maria Abreu. Agradecemos pela ajuda na análise de lâminas do material utilizado, ensinamentos e contribuições tão úteis e necessárias ao trabalho e nossa formação acadêmica.

Aos pacientes que aceitaram participar e contribuíram tanto para nossos resultados e, mais importantes, para nosso aprendizado.

Aos demais participantes da pesquisa, e aos amigos que tanto incentivaram e ajudaram no que puderam. Nossa Imensa gratidão!

*“Se fui capaz de ver mais longe é porque estava de pé
nos ombros de gigantes.”*

(Isaac Newton)

RESUMO

Introdução: Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna que ganhou maior importância após a descoberta do seu tipo epidêmico, o qual é associado ao vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)/síndrome da imunodeficiência humana (Aids), cujas manifestações clínicas mais frequentes envolvem o aparecimento de lesões cutâneas. O agente etiológico do SK é o vírus Herpes humano tipo 8 (HHV-8). O diagnóstico dessa doença pode ser realizado através da correlação clínico-histopatológica das lesões neoplásicas ou de outros órgãos. **Objetivos:** Descrever as formas clínicas e alterações histopatológicas em pacientes com SK forma cutânea; descrever o perfil epidemiológico dos pacientes; identificar a frequência das lesões clínicas quanto ao tipo e localização; descrever os aspectos histopatológicos das lesões e correlacionar com as formas clínicas encontradas. **Casuística e métodos:** O estudo foi realizado com pacientes com diagnóstico clínico e histológico de SK matriculados na enfermaria ou ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB). Estudo observacional, descritivo, tipo série de casos, os pacientes foram selecionados por amostra de conveniência, durante o período de 01 de Agosto de 2014 a 31 de Julho de 2015. O diagnóstico clínico foi feito através da observação da lesão, para análise histopatológica foi realizada biópsia da pele de cada paciente. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do gênero masculino (12), procedente de Belém da região metropolitana, com média de idade de 34,7 anos. A localização das lesões cutâneas variou bastante, tal qual o tempo de infecção pelo HIV e de lesão cutânea, de 1 a 84 meses. O aspecto clínico de placas infiltradas e nódulos predominou em 38,46% das lesões neoplásicas; as células mais encontradas na análise histopatológica foram as células fusiformes (92,30%); as alterações predominantes foram depósitos de hemossiderina (100%) e desmoplasia (61,54%). **Conclusão:** A forma epidêmica do SK estudada neste trabalho mostrou resultados semelhantes aos descritos na literatura. O diagnóstico preciso e precoce desta neoplasia por meio da associação clínica e histopatológica tem finalidade terapêutica imediata e possui importância fundamental na diminuição da morbimortalidade em pacientes que possuem a forma epidêmica da doença.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi (SK), Vírus Herpes humano tipo 8 (HHV-8), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Síndrome da Imunodeficiência Humana (Aids)

ABSTRACT

Introduction: Kaposi's sarcoma (KS) is a malignant neoplasm that has become increasingly important after the discovery of epidemic type, which is associated with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) / Human Immunodeficiency Syndrome (Aids), whose more frequent clinical manifestations involve the appearance of cutaneous lesions. The etiological agent of KS is Human Herpes virus type 8 (HHV-8). The diagnosis of this disease can be made through the clinical-histopathological correlation of neoplastic lesions or of other organs.

Purpose: Describe the clinical forms and histopathological changes in patients with KS cutaneous form; describe the epidemiological profile of the patients; identify the frequency of clinical lesions regarding type and location; describe the histopathological aspects of the lesions and correlate with the clinical forms found.

Casuistry and Methods: The study was carried out with patients with clinical and histological diagnosis of KS enrolled in the ward or out patient clinics of the University Hospital João de Barros Barreto (HUIBB). It is an observational and descriptive study, case series, patients were picked out by convenience sample, during the period from August 1, 2014 to July 31, 2015. The clinical diagnosis was made through observation of the lesion. For histopathological analysis, each patient's skin biopsy was performed. **Results:** The majority of the patients were male (12), coming from Belem and the metropolitan region, with a mean age of 34.7 years. The location of skin lesions varied widely, such as HIV infection time and cutaneous lesion, ranging from 1 to 84 months. The clinical appearance of infiltrated plaques and nodules predominated in 38.46% of neoplastic lesions. The most found cells in the histopathological analysis were spindle cells (92.30%); the predominant alterations were deposits of hemosiderin (100%) and desmoplasia (61.54%). **Conclusion:** The epidemic form of SK studied in this study showed similar results to those described in literature. The early diagnosis of this neoplasm by clinical and histopathological analysis has the immediate therapeutic purpose and fundamental importance in the reduction of morbimortality in patients who have the epidemic form of the disease.

Key Words: Kaposi's Sarcoma (KS), Human Herpes Virus 8 (HHV-8), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Human Immunodeficiency Syndrome (Aids)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Imagem 1: Mácula violácea de 1 cm localizada em região infra clavicular esquerda (seta)...35

Imagem 2 - A-Corte de Pele com seta demonstrando o Sinal do Promontório em região da derme (seta). (H & E, x40); B- Corte da pele mostrando a presença de depósitos de hemossiderina (seta). (H& E, x10).35

Imagem 3 - Placas infiltradas eritematovioláceas de vários tamanhos algumas confluentes outras coa-lescentes de limites precisos e contornos irregulares localizadas na face anterior das pernas.36

Imagem 4 - A- Manifestação Clínica do Sarcoma de Kaposi na Pele sob a forma nodular violácea de 2 cm no braço esquerdo (seta). B- Corte de Pele mostrando área nodular (cruz) e desmoplasia ao seu entorno, em região da derme (estrela). (H & E, x40).36

Imagem 5 - A- Corte da pele mostrando depósito de Hemossiderina em região da derme (área circulada). (H & E x40); B- Corte de Pele demonstrando o Sinal do Promontório em derme (área circulada) (H & E, x10).37

Imagem 6 – A- corte da pele demonstrando extravasamento de hemácias em região da derme (área circulada). (H & E, x40) B- Corte da pele mostrando proliferação de capilares anômalos de maneira difusas em região da derme (áreas circuladas) (H & E, x40).37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição segundo características demográficas dos pacientes atendidos no HUJBB, entre os anos 2014 e 2015.....	31
Tabela 2 - Características Clínicas dos pacientes atendidos no HUJBB, entre os anos 2014 e 2015.	32
Tabela 3 - Aspectos histopatológicos encontrados em pacientes com SK cutâneo atendidos no HUJBB, entre os anos 2014 e 2015.....	34
Tabela 4 - Correlação das formas clínicas com os achados histopatológicos encontrados em pacientes atendidos no HUJBB, entre os anos 2014 e 2015.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

SK	Sarcoma de Kaposi
HHV-8	Vírus do Herpes Humano tipo 8
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Aids	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
TARV	Terapia Antirretroviral
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
SIRI	Síndrome Inflamatória de reconstituição Imune
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/Aids
ELISA	Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay (Ensaio Imunológico ligado a enzima)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVO GERAL.....	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 SARCOMA DE KAPOSI E SEU HISTÓRICO	15
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO HHV-8.....	16
2.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE A PELE NORMAL.....	17
2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS.....	18
2.5 DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	20
2.6 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	24
3 CASUÍSTICA/ MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	28
3.2 AMBIENTE DA PESQUISA (LOCAL)	28
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	28
3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL	29
3.5 ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS	30
4 RESULTADOS	31
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	31
4.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	32
4.3 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS	33
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	48
APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS	50
APÊNDICE C – ARTIGO	52
ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	62

1 INTRODUÇÃO

Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna descrita pela primeira vez por Moritz Kaposi em 1872. Origina-se a partir do endotélio, caracteriza-se por um tumor maligno de baixo grau, considerado raro até a descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). Atualmente quatro apresentações clínicas são reconhecidas: clássica, em homens idosos de origem mediterrânea ou judaica; endêmica, em negros africanos; epidêmica, em pacientes afetados pelo HIV e a forma iatrogênica, relacionada à imunossupressão. Apesar do fato de que cada um deles tem um progresso considerável, todos eles têm em comum a participação do vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8) associado ao sarcoma de Kaposi, embora outros fatores também sejam necessários para a ocorrência de doença. Em pacientes imunocompetentes, a doença é tipicamente limitada às extremidades, e em pacientes imunodeprimidos, o sarcoma de Kaposi é uma doença sistêmica multifocal (TIUSSI *et al*, 2012; SANTOS *et al*, 2013).

O herpes Vírus humano tipo 8 possui grande variação geográfica. No ocidente, o contato sexual é a principal forma de transmissão, estando relacionado ao sarcoma de Kaposi e linfoma primário. Sexo anal tem grande destaque com a transmissão. Entretanto a transmissão sexual não é a única via de transmissão do HHV-8. Isto ocorre, por exemplo, nas áreas geográficas em que a infecção por HHV-8 era endêmica, bem como o sarcoma de Kaposi era um tumor frequente, mesmo antes do aumento da incidência da Aids, como em Uganda. Estudos demonstram que a infecção HHV-8 na primeira infância em Uganda não se encontra associada a anticorpos contra a hepatite A ou hepatite C ou com a qualidade do abastecimento de água, o que indica uma maneira horizontal de transmissão diferente da dos países desenvolvidos (Leão *et al*, 2002).

O HHV-8 é endêmico na África, ocorrendo em mais de 50% da população geral de Uganda e Nigéria (CUNHA 2005). Em países da Ásia, norte da Europa, Austrália e EUA a prevalência é menor que 5% (SCHULZ *et al*, 1999 apud CUNHA, 2005). A soroprevalência na América do Sul para HHV-8 é de 3,8% em doadores de sangue no Brasil, Chile e Argentina. No Brasil, a soroprevalência em doadores de sangue na população geral do estado de São Paulo varia de 2,5% a 7,4% e em Belém é de 16% (FREITAS *et al*, 2002), bem como em tri-

bos indígenas da Amazônia é de 53%, onde o HHV-8 é endêmico, porém sem ocorrência de SK (BIGGAR *et al*, 2000).

Quanto às características clínicas, a manifestação mais frequente é o aparecimento de lesões cutâneas, mas também pode haver o envolvimento das mucosas, sistema linfático e vísceras, principalmente pulmão e tubo digestivo (ANDREONE *et al*, 2000, apud SANTOS, 2005). Podem-se classificar os quatro tipos clínicos diferentes de sarcoma de Kaposi em: I) clássico – máculas e pápulas violáceas, com curso indolente, que podem evoluir para placas/nódulos, tipicamente localizadas nas extremidades distais dos membros inferiores de homens caucasoides com idade superior a 50 anos; II) endêmico Africano – predomina em homens adultos da África Equatorial e tem os subgrupos nodular, florido, infiltrativo e linfadenopático; III) iatrogênico associado a imunodepressão – clinicamente semelhante ao sarcoma de Kaposi forma clássica, ocorre particularmente em indivíduos submetidos a transplante de órgão e IV) epidêmico associado ao HIV/Aids – forma agressiva rapidamente progressiva que frequentemente envolve o tronco, linha média da face e mucosa oral e que está associada a estádios avançados de imunodepressão (FERNANDES *et al*, 2012).

A histopatologia não varia com o tipo de sarcoma de Kaposi, mas sim com o estágio da lesão. Além da atipia citológica mínima em todos os estádios, os aspectos mais característicos dependendo da lesão clínica são: a) mácula/mancha – proliferação de vasos angulosos na derme superior que se distribuem paralelamente à epiderme e são revestidos por células endoteliais aplanadas, muitas vezes com o característico, mas não exclusivo, «sinal do promontório» (em que os anexos e os vasos pré-existentz fazem protusão nos vasos sanguíneos recém-formados) ao qual se associa infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos; b) placa – angioproliferação mais compacta que envolve a derme profunda e por vezes o tecido celular subcutâneo; c) nódulo – proliferação fusão celular tumoriforme que mantém os espaços vasculares angulosos a par de áreas sólidas e d) formas agressivas – lesões infiltrativas com caráter sarcomatoso óbvio e redução do componente vascular (FERNANDES *et al*, 2012).

A distinção entre SK e uma série de tumores benignos e malignos, assim como processos inflamatórios, pode apresentar algumas dificuldades devido à sobreposição de alterações histológicas, gerando dúvida, quanto ao diagnóstico. Observou-se que a detecção do HHV - 8 foi particularmente útil para o diagnóstico da SK em lesões iniciais, na qual as alterações neo-

plásticas ainda não sejam facilmente reveladas. Nestes casos, processos inflamatórios são o principal diagnóstico diferencial a ser considerado e dermatite de estase, considerado o mais importante. Esta e outras alterações histopatológicas, como ulceração, podem causar alterações histopatológicas semelhantes as do SK. Ao utilizar métodos moleculares, o DNA do HHV-8 foi localizado em células fusiformes, células endoteliais e monócitos de pacientes com SK. Sugere-se que as células B infectadas e os monócitos podem ser os responsáveis pela circulação do HHV-8, contribuindo para a natureza multicêntrica das lesões do SK (FORTUNA, 2013).

O problema apresentado foi a importância da análise clínica e histopatológica no diagnóstico e tratamento do Sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV. Com base nisso, a hipótese levantada foi que o diagnóstico por meio da análise clínica e histopatológica permitirá o tratamento precoce, evitando-se um maior risco de morbimortalidade apresentando nos casos mais avançados dessa neoplasia. Este trabalho justifica-se pelo fato de que em algumas fases iniciais existe dificuldade na interpretação dos seus achados histopatológicos, dificultando o diagnóstico. Frente à alta morbimortalidade desta doença, torna-se importante conhecer o perfil clínico dos pacientes acometidos, bem como analisar seus aspectos histopatológicos para que fiquem bem sedimentados e auxiliem na busca de diagnósticos cada vez mais precoces, a fim de obter tratamentos mais precoces e eficazes e, por consequência, prognósticos mais satisfatórios.

1.1 Objetivo Geral

Elencar as apresentações clínicas do Sarcoma de Kaposi cutâneo e sua histopatologia de pacientes atendidos no hospital universitário João de Barros Barreto.

1.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes diagnosticados com Sarcoma de Kaposi no hospital universitário João de Barros Barreto;
- Identificar a frequência das lesões clínicas quanto ao seu tipo e localização;
- Descrever os aspectos histopatológicos das lesões cutâneas e correlacionar com as formas clínicas encontradas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Sarcoma de Kaposi e seu histórico

A Aids, em 1981, foi oficialmente reconhecida como doença pelo Centros de Controle e prevenção de Doenças (CDC) devido a uma explosão de casos inexplicados de sarcoma de Kaposi e de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em homens que fazem sexo com homens ocorridos em diversas cidades dos Estados Unidos (SOUZA *et al*, 2000). O Sarcoma de Kaposi pode ser classificado em quatro formas distintas: clássico, endêmico (África), iatrogênico (associado à imunossupressão) e associado a Aids (epidêmico) (LEÃO, 1999).

Os pacientes infectados com o HIV têm um aumento significativo do risco de desenvolver câncer comparado com a população em geral. O SK é uma neoplasia maligna multifocal resultante da proliferação anormal do endotélio vascular, tanto dos vasos sanguíneos como dos linfáticos, que ocorre principalmente em indivíduos com deficiência imunológica (CORRIÇA; CALDAS, 2009).

SK epidêmico em pacientes infectados pelo HIV/Aids e o SK iatrogênico em pacientes imunossuprimidos (por exemplo, transplantados) normalmente seguem um curso rapidamente progressivo, afetando a pele, mucosas, sistema linfático e órgãos viscerais. O HHV8, também designado como herpes vírus associado ao SK, antes chamado de KSHV (Herpes vírus associado ao Sarcoma de Kaposi), é o agente causador para todas as formas epidemiológicas de SK em todos os pacientes. A grande maioria dos indivíduos infectados pelo HHV-8, mais de 40% de indivíduos em algumas populações, com base em soroprevalência, não desenvolvem SK. Este vírus pode causar, pelo menos, duas outras condições, algumas formas de doença multicêntrica de Castleman e linfoma primário, ambos os quais podem, no entanto, na ausência de infecção por HHV-8 (JACKSON *et al*, 2016).

Souza e colaboradores (2000) sugerem que tanto os monócitos como os linfócitos B aparecem como reservatórios para o HHV-8 em indivíduos assintomáticos, considerando que o HHV-8 está presente nas células escamosas e células endoteliais microvasculares dentro das lesões de sarcoma de Kaposi. O HHV-8 pode não estar presente em todas as linhas celulares do SK, se perdendo a partir de cultura de tumores depois de 2 a 5 passagens. Independente disso, a carga de HHV-8 pode determinar a progressão do SK particularmente porque linhas

celulares de lesões precoces do SK podem ter uma carga de HHV-8 maior do que as linhas celulares de lesões do SK em estado avançado (LEÃO, 1999).

Uma parcela de pacientes co-infectados com Herpes Vírus Humano (HHV-8) pode desenvolver Sarcoma de Kaposi ou uma experiência de agravamento aguda de tumores pré-existente dentro de um curto intervalo, cerca de 2-3 meses, após o início da Terapia com antir-retroviral (TARV). O curso clínico de SK- SIRS (Síndrome inflamatória de reconstituição imune) sofre grande variação de acordo com a análise populacional, como demonstrado por Letang e colaboradores em uma análise combinada de 436 pacientes com SK-Aids iniciando TARV a partir de duas áreas geográficas distintas, Reino Unido e África sub- Saariana. SK-SIRS pode ser autolimitado em países desenvolvidos, com uma tendência a regredir mesmo sem terapia de reajuste (CATTELAN, 2016).

2.2 Epidemiologia do HHV-8

A Prevalência do HHV-8 varia globalmente, com elevados níveis com mais de 40% de soropositividade em partes da África e África do Sul, níveis intermediários de 30-40% no Mediterrâneo e mais baixos níveis de até 20% em áreas não epidêmicas, como América do Norte, Nordeste europeu e maioria da Ásia. Há muitos tipos de genótipos de HHV-8, muitos dos quais são restritos geograficamente, gerando pouca evidência para afirmar se algum tipo é mais virulento ou mais associado ao SK. Em 2009, além do Vírus da Hepatite B, Vírus da Hepatite C (HCV), HIV-1, Papiloma Vírus Humano e Vírus linfotrópico de Células T Humana tipo 1 e 2 (HTLV 1 e 2), a Agência Internacional de Investigação do Câncer da Organização Mundial da Saúde declarou HHV-8 um vírus cancerígeno do Grupo 1, com destaque para a seu significado na saúde pública (JACKSON *et al*, 2016).

A elevada prevalência do HHV-8 em homens que fazem sexo com homens sugeriu que pode haver transmissão sexual (ULDRICK; WHITBY, 2011). A transmissão por meio de transfusão sanguínea documentada é rara e é menos frequente quando os doadores possuem níveis mais altos de anticorpos. O SK pode ser consequente, em receptores de transplantes, a uma nova infecção de doadores infectados pelo HHV-8 ou reativação deste vírus nos receptores infectados devido à imunossupressão (ULDRICK; WHITBY, 2011; MESRI; CESARMAN; BOSHOFF, 2010).

A transmissão horizontal do HHV-8 na infância pode ocorrer através da troca de saliva, principalmente. Ainda que a transmissão vertical do vírus tenha sido relatada, é rara e com incidência estimada de 2%. A transmissão pelo leite materno ainda não foi documentada, apesar da presença do DNA do HHV-8 em leite materno de mães que vivem com HIV/Aids. Além disso, há evidência de transmissão do HHV-8 por transfusão sanguínea em regiões do mundo onde o HHV-8 é endêmico (JACKSON *et al*, 2016).

O sexo masculino é o mais afetado, principalmente na forma epidêmica (TIUSSE *et al*, 2012), este fator poderia ser explicado por um estudo em camundongos nus que aponta para uma influência hormonal que é exercida sobre células durante a gravidez pela cadeia beta da gonadotrofina coriônica humana. Além disso, uma alta semelhança na sequência de aminoácidos da cadeia beta do hormônio luteinizante (ciclicamente presente em altas concentrações nas mulheres não gestantes) pode ajudar a explicar a menor incidência de SK nas mulheres em termos de diferenças hormonais entre os sexos (SZAJERKA *et al*, 2007).

Segundo um estudo de caso realizado por Cattelan e colaboradores (2016), a detecção no plasma do DNA de HHV-8 pode não ser tão informativa e estão em consonância com estudos já publicados. 78,4% dos pacientes ART-naive com Aids/SK do Zimbábue tinham carga mensurável no plasma. A viremia do HHV-8 foi detectada na entrada do estudo em mais de 90% dos pacientes com Aids/SK pertencentes à coorte HIV Chelsea e Westminster, um dos maiores coortes da Europa. Portanto, a maioria dos estudos individuais mostraram altas frequências de detecção no plasma de HHV8, assim com mostrado no pequeno grupo demonstrado; estes números estão longe de ser o mais alto, medido ou estimado, das incidências de SK-SIRI em qualquer população analisada, indicando que a detecção HHV-8 por si só não pode ser um parâmetro preditivo.

2.3 Considerações sobre a pele normal

A pele é composta por três camadas: a epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é composta pelo sistema ceratinocítico, sistema melânico, células de Langherans, células de Merkel e dendríticas indeterminadas e por cinco camadas: basal, espinhosa, granulosa, córnea e junção dermoepidêmica; a derme é constituída por um gel rico em mucopolissacarídeos e

material fibrilar de três tipos: fibra colágena, elástica e reticular, apresenta três camadas- derme papilar, composta por uma camada pouca espessa de fibras colágenas finas, fibras elásticas, fibroblastos e abundante substância fundamental, formando as papilas dérmicas; perianeal que se constitui de substância idêntica a papilar, ao redor dos anexos e reticular, parte espessa com feixes colágenos mais espessos dispostos paralelamente à epiderme, com menor número de fibroblastos e de substância fundamental, que se estende até o subcutâneo. Os nervos sensitivos são sempre mielinizados em algumas regiões corpóreas como lábios, genitais, regiões plantares e palmares, formando órgãos terminais específicos. Os vasos sanguíneos constituem um plexo profundo interligado a um plexo superficial. Os vasos linfáticos são constituídos por uma única camada de células endoteliais, dispostos em alça ao longo da derme papilar. A musculatura da pele é predominantemente lisa: músculo eretor dos pelos, darto do escroto e musculatura da aréola mamária. A hipoderme é a camada profunda composta por tecido adiposo (RIVITTI, 2014; AZULAY, 2015)

2.4 Apresentação Clínica e aspectos Histopatológicos

Com relação a análise histopatológica, o SK apresenta grande variedade citohistológica, com diferenças de acordo com o estágio clínico (mácula, placa ou nódulo), como proliferação de células fusiformes; vascularização anormal; sinal de promontório com dissecação do colágeno; depósitos de hemossiderina; inclusões hialinas; extravasamento de eritrócitos; invasão vascular; atipia celular; desmoplasia e figuras mitóticas (MOHANLAL *et al*, 2015; SPEICHER *et al*, 2015).

2.4.1 Fase Macular:

A fase macular apresenta pouca proliferação de vasos na derme, pouca atipia endotelial (CEBALLOS *et al*, 2010), geralmente apresenta espaços vasculares revestidos por células endoteliais com linfócitos, plasmócitos e macrófagos, sendo difícil a sua diferenciação de tecido de granulação, no entanto pode haver discreto depósito de hemossiderina que representa a fagocitose da hemoglobina liberada por hemácias que extravasaram para o espaço extravascular realizada pelos macrófagos (HONG, 2002; ROBBIN, 2010; MCKEE *et al*, 2011). As células endoteliais perdem a sua forma típica e assumem o fenótipo de fuso característico

das células fusiformes presentes desde esta apresentação clínica inicial (ROBBINS; 2010; GRAMOLELLIS, 2015).

Os vasos preexistentes se adentram nos vasos neoformados, formando o “sinal do promontório”, que se configura como a anastomose entre os vasos sanguíneos pré-existent e os neoformados, com a protrusão dos vasos nativos em direção aos novos (JUNGER, 2013). O sinal do promontório não é patognomônico do SK, estando presente em outras lesões vasculares, incluído tumores vasculares benignos e angiossarcoma (RADU *et al*, 2013).

O diagnóstico histopatológico pode ser difícil nesta fase (MCKEE *et al*, 2011), muitas vezes a fase inicial macular pode ser confundida com o granuloma piogênico.

2.4.2 Fase de Placa Infiltrada

Na fase de placa, a proliferação de células fusiformes e vasos envolvem a maior parte da derme, envolvendo a derme papilar e reticular e, por vezes, até o tecido subcutâneo (RADU *et al*, 2013). As células endoteliais podem aparecer sob a forma “plump”, mas permanecem com uma única camada (MCKEE *et al*, 2011), apresentam-se, em sua maioria, infectadas pelo HHV-8, perdendo a sua forma típica e assumem o fenótipo de fuso (células fusiformes) (ROBBINS, 2010; GRAMOLELLIS, 2015).

Nessa fase também podem aparecer os glóbulos hialinos intracitoplasmáticos, no entanto o aparecimento deste é mais comum na fase nodular, especialmente em pacientes com Aids (CEBALLOS *et al*, 2010).

2.4.3 Fase Nodular

A fase nodular apresenta uma massa bem circunscrita na derme, com níveis variáveis de células fusiformes, numerosos espaços vasculares que carecem de revestimento endotelial, muitas vezes contendo hemácias extravasadas, vasos ectasiados podem ser identificáveis na periferia do nódulo (MCKEE *et al*, 2011). Glóbulos hialinos são um achado comum nesta fase avançada, podendo ser encontrados no interior das células lesionais ou extracelularmente

(RADU *et al*, 2013), Glóbulos hialinos intraepiteliais ou extracelulares podem ser vistos em vários órgãos. De acordo com Papadimitriou J.C. *et al* (2007) os glóbulos hialinos representariam um fenômeno degenerativo comum a todos os tipos celulares (benignos ou malignos) e identificados como corpos apoptóticos (tanatossomos).

Nesta fase, inicia-se o processo denominado desmoplasia, que é a tentativa de conter o tumor através da proliferação de fibroblastos (fibrose) ao redor da massa tumoral nodular (ROBBINS, 2010).

A presença de figuras de mitose nos achados histopatológicos é um achado raro em pacientes com Sarcoma de Kaposi na forma associada ao HIV, estando presente mais comumente em pacientes com Sarcoma de Kaposi Clássico (não associado ao HIV), essa diferença evidencia que os prováveis mecanismos neoplásicos são diferentes, na presença ou ausência de infecção por HIV (HONG *et al*, 2002). Segundo Robbins & Cotran (2010) o estágio nodular costuma anunciar envolvimento visceral, principalmente em sua classificação africana e associada à Aids.

2.5 Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial

Ao avaliar um paciente com SK, é necessário fazer um exame físico completo com a avaliação de doença visceral para pacientes com sintomas sistêmicos ou órgão-específicos. A biópsia da lesão do SK é necessária para o diagnóstico definitivo. Características histológicas incluem células fusiformes, infiltrados inflamatórios e angioproliferação com extravasamento de hemácias. Marcadores de células endoteliais (CD31, CD34, fator VIII) e marcadores de células endoteliais linfáticas (receptor endotelial de vasos linfáticos 1) são frequentemente úteis para o diagnóstico de SK. Entretanto, a detecção do antígeno nuclear associado a latência HHV-8, expressa em todos os estágios clínicos do SK, em células fusiformes, que são a proliferação de células endoteliais infectadas pelo HHV-8, é um diagnóstico histológico mais definitivo (JACKSON *et al*, 2016).

SK associado a Aids é estadeado de acordo com a classificação desenvolvida pelo Comitê em Oncologia do *Sistema do Grupo de Pesquisa Clínica da Aids* (ACTG, em inglês),

considera três fatores: Extensão do tumor (T); Estado do sistema imunológico (I), medido pelo número de certas células do sistema imunológico (células CD4) presentes no sangue; Grau de envolvimento dentro do corpo ou doença sistêmica (S). Não há sistema de estadiamento validado para as outras formas epidemiológicas de SK (clássico, endêmica e iatrogênica) (JACKSON *et al*, 2016).

Tabela 1: Estadiamento do SK epidêmico – ACTG.

<i>T (Tumor)</i> T0. Tumor localizado. O sarcoma de Kaposi está apenas na pele e/ou dos linfonodos, e/ou existe apenas uma pequena quantidade de doença no palato. As lesões provocadas pela doença na boca são planas. T1. As lesões do sarcoma de Kaposi são generalizadas. Um ou mais dos seguintes fatores está presente: • Edema ou ulceração devido ao tumor. • Sarcoma de Kaposi oral extensa: Lesões nodulares e/ou lesões em áreas da boca, além do palato. • Lesões do sarcoma de Kaposi em outros órgãos, como pulmões, intestino, fígado, etc. A doença nos pulmões tem um prognóstico ruim.
<i>I (Sistema Imunológico)</i> I0. Contagem de células CD4 é de 150 ou mais células por mm³. I1. Contagem de células CD4 é inferior a 150 células por mm³.
<i>S (Doença Sistêmica)</i> S0. Doença sistêmica não está presente, todos os fatores a seguir são verdadeiros: Sem história de infecções oportunistas ou candidíase. Ausência de sintomas B que duram mais de duas semanas. Os sintomas B incluem: • Febre inexplicável. • Sudorese noturna. • Perda de peso de mais de 10% sem dieta. • Diarreia.
E se: Escala de Karnofsky de performance status ≥ 70. S1. Doença sistêmica presente, uma ou mais das seguintes afirmações abaixo sendo verdadeira:

• História de infecções oportunistas ou aftas.
• Um ou mais sintomas B está presente.
• Pontuação na escala de Karnofsky abaixo de 70.
• Outras doenças relacionadas com o HIV estão presentes, como doença neurológica ou linfoma.
Grupo de Risco Global Uma vez que esses recursos foram avaliados, os pacientes são classificados dentro de um grupo de risco global. Na verdade, desde que a terapia antirretroviral altamente ativa (HA-ART) se tornou disponível para o tratamento do HIV, o estado imunológico (I) tornou-se menos importante e muitas vezes não é considerado na determinação do grupo de risco:
• Good risk- S0 T0, T1 S0, T0 ou S1.
• Poor risk - T1 S1.

Fonte: American Cancer Society, 2016.

O SK pode ser diagnosticado em qualquer fase da infecção pelo HIV, embora ocorra mais comumente na fase avançada da imunodepressão, especialmente com carga viral elevada (VANNI, 2006). O diagnóstico do SK é baseado nos achados clínicos e no exame histopatológico. Detecção do antígeno de LANA-1 do HHV-8 pode ser útil em casos duvidosos; exames de imagem como a tomografia computadorizada torácica e abdominal, endoscopia digestiva alta ou colonoscopia para o envolvimento gastrointestinal, broncoscopia pulmonar com lavado de fluido broncoalveolar podem ser usados para lesões internas (TIUSSE, 2012) e assim realizar a biópsia da lesão para a análise histopatológica com a finalidade de diagnosticar o acometimento visceral pelo SK.

O HHV-8 pode ser detectado em amostras de tecido biopsiado da pele com as lesões clínicas, entretanto mesmo em pele normal de pessoas que vivem com o vírus do HIV (PVHA) com Sarcoma de Kaposi pode ser detectado, pode ser detectado também em amostras de sangue periférico. O Herpes vírus humano-8 está presente em células B do sangue periférico CD19+/CD20+ e monócitos CD14+ de pacientes com SK, células endoteliais CD34+ de efusões pleurais associadas com o SK e, em menor escala, em células T CD3+. Podem ser feitos exames sorológicos para confirmar a presença do HHV-8 por meio da técnica de PCR (Reação em cadeia da polimerase) e hibridização in situ. Testes de imunofluorescência, *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay* (ELISA), detectando anticorpos IgG para uma proteína recombinante relacionada ao capsômero, codificada pela ORF 65 do HHV-8 (LEÃO, 1999).

O espectro histopatológico das lesões Cutâneas do SK varia de acordo com o estágio clínico das lesões, e por esta razão, o diagnóstico diferencial inclui uma gama de doenças que histologicamente pode simulá-lo, levando a dificuldade diagnóstica. Estas lesões variam de condições inflamatórias a tumores malignos, a exemplo do hemangioma, granuloma piogênico e dermatofibroma (CUZZI, 2013).

O SK pode ser diagnosticado em qualquer fase da infecção pelo HIV, embora ocorra mais comumente na fase avançada da imunodepressão, especialmente com carga viral elevada (VANNI, 2006). A detecção imunoistoquímica do antígeno LANA-1 do HHV-8 pode ser útil nos casos duvidosos (AZULAY, 2015).

O diagnóstico diferencial de SK inclui uma ampla gama de doenças, como: angiomatose bacilar, granuloma piogênico, angiomas, tumor glômico, nódulo sarcóide, melanoma, nódulos linfomatosos, entretanto a angiomatose bacilar e o granuloma piogênico estão entre os principais diagnósticos diferenciais.

A angiomatose bacilar caracteriza-se por lesões angioproliferativas e é causada pelo *Bartonella henselae* podendo coexistir com o SK em um mesmo paciente, dificultando o diagnóstico. Assim como o SK, acometem predominantemente PVHA. O diagnóstico poderá ser aventado clinicamente, com a presença principalmente por lesões papulosas, angiomatosas e nodulares, mas deve ser confirmado por análise histopatológica, na qual se observa proliferação capilar dispostas em lóbulos, múltiplas mitoses, atipias celulares próximo às áreas de necrose. A presença de leucócitos e leucocitoclasia no interstício dos lóbulos de lesões não ulceradas é importante para sugerir o diagnóstico. Eles estão dispostos ao redor de agregados bacterianos, que se coram a hematoxilina e eosina, lembrando fibrina (VELHO, 2003)

O granuloma piogênico ou hemangioma lobular capilar que se caracteriza pela proliferação vascular benigna que ocorre, principalmente, em locais expostos a traumas frequentes, como mãos, braços, pés, face e, menos comumente, em tronco e couro cabeludo. A histopatologia possui semelhança, com proliferação de estruturas vasculares revestidas por células sem

atipias (SIGNOR, 2016), encontradas nos estágios iniciais do SK, principalmente a fase macular.

2.6 Tratamento e Prognóstico

Os objetivos do tratamento de SK incluem palição dos sintomas, prevenção da progressão da doença, melhoria estética, redução de edema associado, evitar ou corrigir o comprometimento de órgãos internos e aliviar estresse psicológico. A excisão cirúrgica é restrita para lesões SK cosmeticamente perturbadoras, para aliviar o desconforto, ou para controlar o crescimento tumoral local. Outras terapias locais utilizadas para corrigir lesões volumosas ou para fins de melhora de aparências incluem radiação externa, a terapia a laser, crioterapia, terapia fotodinâmica, gel alitretinoína tópica, e vimblastina intralesional. As indicações para quimioterapia sistêmica incluem envolvimento generalizado da pele (25 lesões), lesões orais, edema sintomático, doença rapidamente progressiva, SK viscerais sintomáticos e SK com amplas lesões (RADU, & PANTANOWITZ, 2013).

O tratamento para esta neoplasia de baixo grau quando associada ao HIV é a própria utilização de TARV, usada para o controle do HIV (RADU *et al*, 2013). Nos países desenvolvidos apesar da redução da incidência do SK em pacientes com Aids avançada, o SK continua sendo diagnosticado em pacientes com carga viral indetectável e células T-CD4+ acima de 300 células/mm³, como também relacionado a Síndrome da reconstituição imunológica (LIMA, 2015). Em alguns casos utilizam-se outras drogas como Paclitaxel ou inibidores da angiogenese. As lesões podem vir a regredir parcialmente ou até completamente. Com o tratamento, histologicamente, nas lesões parciais, há redução da proliferação de células fusiformes e de fibrose. No caso de regressão completa, há formação de fibrose, infiltrado linfocitário e deposição de hemossiderina (MCKEE *et al*, 2011).

Fatores que indicam um prognóstico desfavorável para o SK incluem a idade de 50 anos ou mais, constatação de DNA de HHV-8 positivo no plasma, SK avançado com doença sistêmica – estadiamento T1S1 do ACTG, e associação à Aids concomitante (RADU, & PANTANOWITZ, 2013). A taxa de sobrevida em 5 anos é de 72% se o paciente estiver reali-

zando o tratamento. Muitas vezes a causa da morte não está relacionada ao SK, e sim com causas relacionadas ao HIV e Aids (American Cancer Society, 2016).

2.6.1 Tratamento Local

Nas lesões solitárias está indicada a exérese cirúrgica ou vimblastina intra-lesional. As lesões superficiais podem ser tratadas com criocirurgia, laser, terapêutica fotodinâmica com administração intra-lesional do agente fotossensibilizante ou terapêutica tópica com alitretinoína na fase de mácula (FERNANDES, 2012).

- 1) A excisão cirúrgica: pode ser benéfica em alguns pacientes com lesões superficiais pequenas, mas pode haver recorrência local. No entanto, ao longo dos anos, várias pequenas excisões podem ser realizadas para alcançar um bom controle da doença (BETHESDA, 2015).
- 2) Radioterapia: Para as lesões solitárias ou lesões de extensão limitada, as doses modestas de radiação aplicada às lesões fornecem um excelente controle de doença na área tratada. Normalmente, os feixes de radiação superficiais, tais como feixes de elétrons são usados. Alguns autores acreditam recorrência da doença na pele adjacente não tratada (BETHESDA, 2015).

2.6.2 Tratamento Sistêmico

A terapia antirretroviral passou por uma alteração e a partir do ano de 2017 começou a incorporar o Dolutegravir (DTG), um ARV da classe dos inibidores da integrase de alta potência, passando a ter como esquema de preferência o esquema Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir (TDF/3TC/DTG). Pacientes que já estejam fazendo o esquema com dose fixa combinada de Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF/3TC/EFV) não devem mudar para DTG. O início imediato de TARV deve ser estimulado para todas as pessoas vivendo com HIV/Aids, pois leva a uma reconstituição imunológica e controle da viremia, podendo haver regressão das lesões, principalmente quando a doença é precoce (ULDRICK & WHITBY, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A regressão do SK exclusivamente com TARV tem sido bem documentada, com taxa de resposta entre 66-86% e uma taxa de remissão completa em torno de 35% e um tempo médio de resposta entre 3-9 meses. É difícil estabelecer uma taxa de resposta da TARV entre os pacientes com SK, visto que em muitos pacientes com doença avançada, a

quimioterapia com agentes antineoplásicos tem sido administrada simultaneamente (ULDRICK; WHITBY, 2011 apud LIMA, 2015).

A TARV usada isoladamente pode não ser suficiente para tratar o tumor, fazendo-se necessária outra terapia adjuvante como quimioterapia, que mostrou uma boa eficácia, resultando em melhora clínica significativa quando combinado com a TARV, como demonstrado em estudos na fase III que comparou a TARV isolada com a combinação de TARV mais quimioterapia (LIMA, 2015).

A Síndrome Inflamatória associada à Reconstituição Imune é associada ao início da TARV. Essa síndrome se manifesta como piora “paradoxal” de doenças infecciosas preexistentes. O início da TARV em pacientes com baixas contagens de LT-CD4+ é um fator preditor para ocorrência de SIRS, seu diagnóstico é clínico e deve ser considerado quando sinais ou sintomas inflamatórios ocorrem entre 4 a 8 semanas após o início da TARV, na reintrodução de um esquema interrompido ou após sua modificação para um esquema mais eficaz após a falha terapêutica, manifestação oportunista, interações medicamentosas e eventos adversos associados à TARV. Pacientes que apresentem SK podem ter o agravamento da doença, com piora das lesões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A Quimioterapia é utilizada em caso de doença multifocal rapidamente progressiva com envolvimento visceral (FERNANDES, 2012). Na forma epidêmica do SK, o estado imunológico já profundamente deprimido limita a utilidade terapêutica da quimioterapia sistêmica. Estudos multicêntricos e randomizados evidenciaram uma melhoria na taxa de resposta (45% -60% versus 20% -25%) e a mais favoráveis efeitos tóxicos perfil para a doxorubicina lipossomal peguilada ou daunorrubicina lipossomal, em comparação com a combinação de doxorubicina, bleomicina, vincristina e ou bleomicina e a vincristina. [Nível de evidência 1D] Durante a TARV, tanto doxorubicina lipossomal peguilada quanto o paclitaxel são agentes únicos ativos com taxas de resposta de cerca de 50% [Nível de evidência: 1D (BETHESDA, 2015)].

A radioterapia é utilizada em caso de doença multifocal localizada e na cavidade oral.

Na imunoterapia, o interferon alfa (IFN- α) e os seus derivados peguילים foram utilizados no início da descoberta do SK epidêmico. A doxorrubicina vem amplamente substituindo o IFN. No entanto, o sucesso clínico do IFN- α peguילado proporcionou a primeira evidência para a reatividade imune extrema de SK. Geralmente as lesões regredem após a reconstituição imune (SCHNEIDER, 2017).

Com o tratamento, as lesões podem vir a regredir parcialmente ou até completamente. (MCKEE *et al*, 2011). Se houver regressão parcial, há redução da proliferação de células fusiformes e de fibrose. No caso de regressão completa, há formação de fibrose, infiltrado linfocitário e deposição de hemossiderina (MCKEE *et al*, 2011).

2.6.3 Prognóstico

O prognóstico é variável consoante o tipo de sarcoma de Kaposi, mas em todos se verificam elevadas taxas de recidiva. Durante o curso da doença pode ocorrer envolvimento das mucosas, gânglios linfáticos e vísceras (em particular pulmão e tubo digestivo), com pior resposta ao tratamento.

3 CASUÍSTICA/ MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, tipo série de casos.

3.2 Ambiente da Pesquisa (Local)

Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB)

3.3 População e amostra

População de estudo

O estudo foi realizado com pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de Sarcoma de Kaposi matriculados na enfermaria ou ambulatorios de infectologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Amostra e variáveis

Esta pesquisa selecionou uma amostra de conveniência, de pacientes do fluxo normal do serviço de internação e ambulatorial do HUJBB. Foram incluídos no n amostral todos os pacientes que receberam o diagnóstico de Sarcoma de Kaposi cutâneo neste serviço no período de agosto de 2014 a julho de 2015. Foram coletadas variáveis epidemiológicas, clínicas e histopatológicas, como: gênero, idade, procedência, profissão, tempo de doença, aspecto da lesão, localização da lesão, comorbidades, infecção pelo HIV, estado imunológico, aspectos microscópicos.

Critérios de inclusão

- Pacientes HIV positivos com suspeição clínica de sarcoma de Kaposi cutâneo
- Pacientes que aceitaram a realização de biopsia de pele da lesão
- Indivíduos com idade ≥ 18 anos;

- Pacientes que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Crítérios de exclusão

- Pacientes grávidas;
- Pacientes que não tiveram confirmação histopatológica de sarcoma de Kaposi

3.4 Diagnóstico clínico e laboratorial

Clínica

O diagnóstico clínico se baseou no aspecto clínico das lesões observadas sob boa iluminação. Foi utilizada a divisão de lesões de pele e mucosas em: máculas, placas, nódulos e tumores (BARETE *et al*, 2000).

Os pacientes diagnosticados foram avaliados para acometimento sistêmico, rastreados por tomografia computadorizada ou Endoscopia Digestiva Alta/ Colonoscopia ou broncoscopia.

Procedimento da biopsia de pele

A coleta foi realizada após antissepsia e anestesia (lidocaína 2%) no local, e os fragmentos foram retirados com punch número 4, o qual não existe a obrigatoriedade de sutura do local, mesmo assim realizou-se a sutura após a biópsia, com a finalidade de síntese e hemostasia, por se tratar de uma lesão altamente vascularizada. O material para exame morfológico foi armazenado em frascos de vidro transparentes com formol tamponado a 10% e posteriormente transportados para análise no Laboratório de Anatomia Patológica do HUIBB.

Histopatologia

Para o exame histopatológico realizaram-se biópsias de pele de pacientes. A análise histopatológica serviu tanto para confirmação diagnóstica quanto para a observação de aspectos morfológicos.

O material da biopsia, posteriormente foi incluído na parafina e submetido a cortes histológicos de quatro micrômetros, corados pela hematoxilina-eosina. Foram organizados em número de seis cortes na lâmina para análise morfológica por um médico patologista. Este estudo microscópico baseou-se em protocolo de estudo previamente elaborado contendo os aspectos mais comuns, citados na literatura, encontrados no Sarcoma de Kaposi (APÊNDICE A).

3.5 Análise e representação de dados

Armazenamento e análise descritiva (quadros, tabelas, gráficos).

Os dados foram analisados utilizando o *Excel*®, versão 2007, para a obtenção de médias, desvio-padrão e percentuais. Foram representados por meio de quadros, tabelas e imagens.

Procedimentos Éticos

O projeto de pesquisa é parte de um Projeto de pesquisa maior, intitulado “Sarcoma de Kaposi em pessoas vivendo com HIV/Aids: abordagem molecular, clínica, histopatológica e terapêutica” o qual foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), vinculado a Universidade Federal do Pará (UFPA). Seguiram-se os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitaram-se as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (RES. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde. Esta pesquisa está inserida e contemplada em uma pesquisa maior que está sendo realizada pela orientadora e possui aprovação do comitê de ética HUJBB-UFPA, com número de parecer 787.848/2014 (ANEXO A), incluso aceite da orientadora Carla Andréa Avelar Pires, autorização da diretoria do Hospital Universitário João de Barros Barreto e dos pacientes, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Dos 13 pacientes incluídos no estudo, 12 (92,3%) deles eram do sexo masculino. Há dois picos de faixa etária: um entre 20 e 30 anos e o outro entre 40 e 50 anos, com média de 34,7 anos. Entre os pacientes participantes, 53,84% (7) são residentes da região metropolitana de Belém e apenas 1 é morador do interior do Estado, restante não informado no questionário. As ocupações encontradas foram: 30,77% (4) profissionais liberais (incluem-se: Advogado, Contador, Auxiliar administrativo e Bancário); 23,09% (3) autônomos (Vendedores); 15,38% (2) profissionais de saúde (inclusos: Técnicos de enfermagem e Agentes Comunitários de saúde); os demais categorizados como ‘outros’ correspondem a 15,38% (2) e incluem trabalhadores de serviços gerais e mestre de obras; demais não informado (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição segundo características demográficas dos pacientes atendidos no HU-JBB, entre os anos 2014 e 2015.

Características Demográficas	(N)	%
Sexo		
Masculino	12	92,31
Feminino	1	7,69
Total	13	100,00
Faixa etária		
20 – 30 anos	4	30,77
31 – 40 anos	3	23,08
41 – 50 anos	4	30,77
Mais de 50 anos	2	15,38
Total	13	100,00
Procedência		
Belém e Reg. Metropolitana	7	53,84
Interior	1	7,70
Não informado	5	38,46
Total	13	100,00
Profissão		
Autônomo (a)	3	23,09
Profissional de saúde	2	15,38
Liberal	4	30,77
Outros	2	15,38
Não Informado	2	15,38
Total	13	100,00

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015.

4.2 Aspectos clínicos

Os pacientes desse estudo apresentaram tempo de infecção pelo HIV variando de um a dezoito meses, porém cinco pacientes não souberam referir com exatidão o tempo de infecção. O intervalo do tempo de lesão cutânea foi de um a oitenta e quatro meses, média de 19,3 meses. A localização das lesões cutâneas variou de apenas uma localização a um grande número de locais acometidos em um mesmo paciente. O aspecto clínico das lesões cutâneas encontradas no estudo apresentou-se nas três formas descritas na literatura: Mácula, placa infiltrada e nódulo. Notou-se que tanto pacientes com um mês de infecção/lesão cutânea quanto um paciente com oitenta e quatro meses de lesão cutânea apresentaram máculas e placas infiltradas; e pacientes com tempo de lesão cutânea de dois meses apresentaram as três formas clínicas, por outro lado o paciente com maior tempo de lesão cutânea não apresentou a forma nodular (Tabela 2).

Tabela 2 - Características Clínicas dos pacientes atendidos no HUIBB, entre os anos 2014 e 2015.

Paciente	Tempo de infecção pelo HIV (meses)	Tempo de lesão cutânea (meses)	Localização da lesão cutânea	Aspecto clínico da lesão cutânea
1	14	Não informado	MMII, Tórax, MS E, dorso da mão E.	Placas infiltradas e Nódulos
2	Não informado	Não informado	MI, Abdômen, Tórax, Dorso e planta do pé D.	Placa infiltrada
3	15	Não informado	MI E	Placas infiltradas e Nódulos
4	Não informado	6	Tórax	Placa
5	18	16	MMII	Placas infiltradas e Nódulos
6	17	14	Dorso, Tórax, MI, braços, cavidade oral (palato)	Placas infiltradas e Nódulos
7	18	18	Cabeça e tronco	Placas infiltradas e Nódulos
8	Não informado	30	Dorso dos pés e dorso da mão esquerda	Placas infiltradas e Nódulos
9	Não informado	2	Lesão em abdome	Mácula
10	2	2	Braço direito, tórax, abdome, nariz, fronte, face lateral direita	Mácula
11	8	2	MMII, Glúteos e pelve	Mácula, Placa infiltrada, Nódulos
12	Não informado	84	1º pododáctilo direito, tronco, região palmo plantar do pé	Mácula, Placa infiltrada
13	1	1	MI esquerdo, MMSS	Mácula, Placa infiltrada

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015.

4.3 Aspectos histopatológicos

Os aspectos microscópicos encontrados são descritos a seguir (tabela 3):

- Epiderme: Dos 13 pacientes cujas lâminas foram observadas, em 12 não se observou alteração na epiderme, apenas 1 paciente apresentou discreta acantose regular.
- Distribuição da Neoplasia na Derme: 9 pacientes apresentaram distribuição difusa, 2 com distribuição localizada, 1 distribuição nodular e difusa e 1 distribuição difusa e nodular com predomínio de nodular.
- Nível da Neoplasia na Derme: 12 pacientes apresentaram alterações na derme papilar e reticular, apenas 1 apresentou alterações apenas na derme papilar.
- Células e Alterações Constituintes da Neoplasia: Observou-se a presença de células endoteliais atípicas em 4 lâminas, proliferação de células fusiformes em 12 lâminas, depósitos de hemossiderina em 13 lâminas, sinal do promontório em 4 lâminas, inclusões hialinas em 8 lâminas, hemácias dentro dos vasos em 12 lâminas, hemácias extravasadas em 11 lâminas, células epitelióides em 1 lâmina, vasos enovelados em 1 lâmina, figuras de mitose em 1 lâminas e presença de neutrófilos em 1 lâmina.
- Proliferação de Capilares na Derme: A proliferação capilar na derme apresentou padrão leve em 3 lâminas, moderado em 7 lâminas e acentuado em 3 lâminas.
- Presença de Desmoplasia: Verificou-se ausência de desmoplasia em 8 lâminas e sua presença em 5 lâminas.

Tabela 3 - Aspectos histopatológicos encontrados em pacientes com SK cutâneo atendidos no HUIBB, entre os anos 2014 e 2015.

Aspectos Histopatológicos		N	%
Epiderme	Sem alterações	12	92,30
	Acantose	1	7,70
Derme			
Distribuição da neoplasia	Difusa	9	69,24
	Localizada	2	15,38
	Nodular + Difusa	2	15,38
Nível da neoplasia	Derme papilar	1	7,70
	Derme papilar e reticular	12	9,30
Células/Alterações	Células endoteliais atípicas	4	30,76
	Células fusiformes	12	92,30
	Células epitelioides	1	7,70
	Depósito de hemossiderina	13	100
	Sinal do promontório	4	30,76
	Inclusões hialinas	7	53,84
	Hemácias dentro dos vasos	12	92,30
	Hemácias extravasadas	11	84,61
	Vasos enovelados	1	7,70
	Figuras de mitose	1	7,70
	Neutrófilos	1	7,70
	Figuras de Mitose	1	7,70
Proliferação de capilares anômalos	Leve	3	23,09
	Moderado	6	46,15
	Acentuado	4	30,76
Desmoplasia	Presente	5	38,46
	Ausente	8	61,54

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015.

Por meio da biopsia da lesão, pode-se relacionar a lesão com as alterações histopatológicas encontradas. Na forma clínica macular (Imagem 1), encontrou-se epiderme sem alterações; distribuição neoplásica difusa, com nível neoplásico na derme papilar e reticular; presença de células fusiformes, depósito de hemossiderina, sinal do promontório (Imagem 2A), inclusões hialinas, hemácias extravasadas, capilares anômalos e ausência de desmoplasia. Na forma clínica de Placa (Imagem 3), encontrou-se epiderme sem alterações; distribuição neoplásica difusa com nível neoplásico acometendo derme papilar e reticular; presença de células fusiformes, depósitos de hemossiderina, vasos anômalos, hemácias extravasadas em região subcutânea (Imagem 2B) e desmoplasia ausente. Na forma clínica nodular (Imagem 4), encontrou-se ausência de alterações na epiderme; distribuição neoplásica difusa com nível neoplásico presente em derme papilar e reticular; presença de células fusiformes em proliferação, células endoteliais atípicas, depósito de hemossiderina (Imagem 5A), sinal do promontório

(Imagem 5B), inclusões hialinas, hemácias extravasadas (Imagem 6A), vasos enovelados, figuras de mitose, capilares anômalos (Imagem 6B) e presença de desmoplasia, conforme tabela 4.



Imagem 1: Mácula violácea de 1 cm localizada em região infra clavicular esquerda (seta).

Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

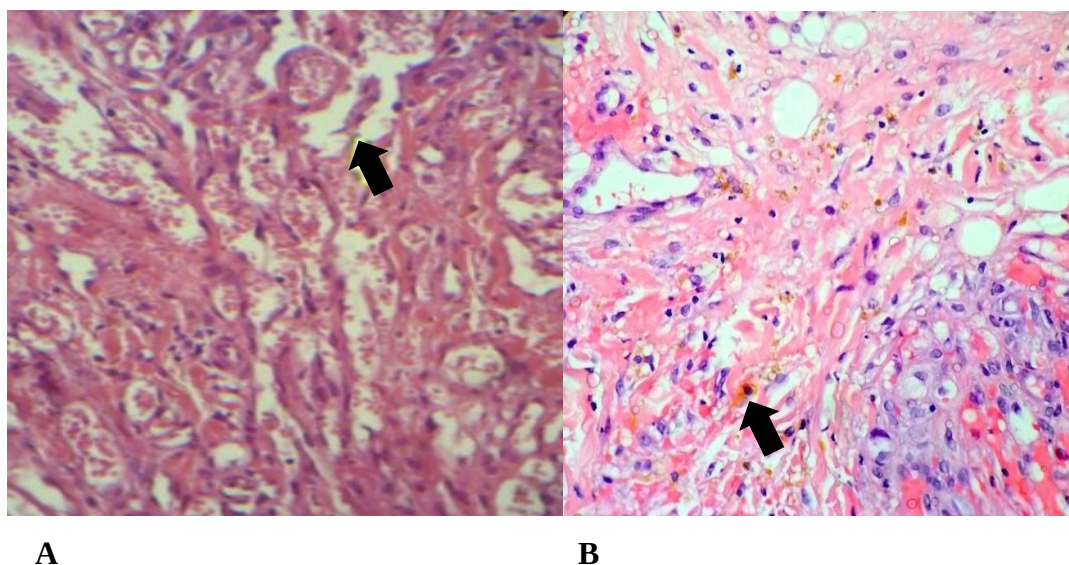


Imagem 2 - A-Corte de Pele com seta demonstrando o Sinal do Promontório em região da derme (seta). (H & E, x40); **B-** Corte da pele mostrando a presença de depósitos de hemossiderina (seta). (H& E, x10).

Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

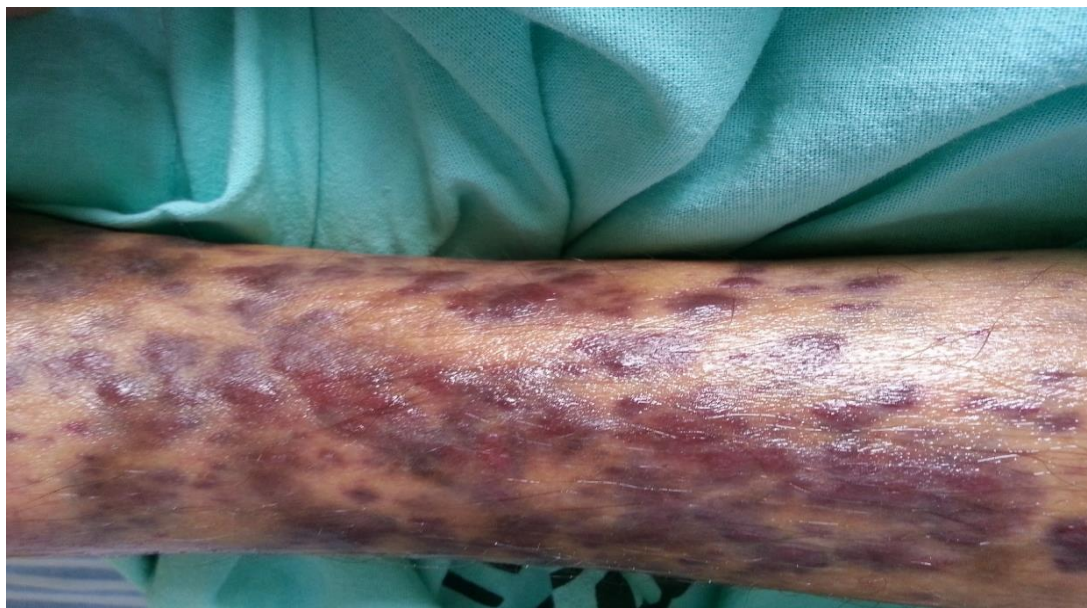


Imagem 3 - Placas infiltradas eritematovioláceas de vários tamanhos algumas confluentes outras coalescentes de limites precisos e contornos irregulares localizadas na face anterior das pernas.

Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

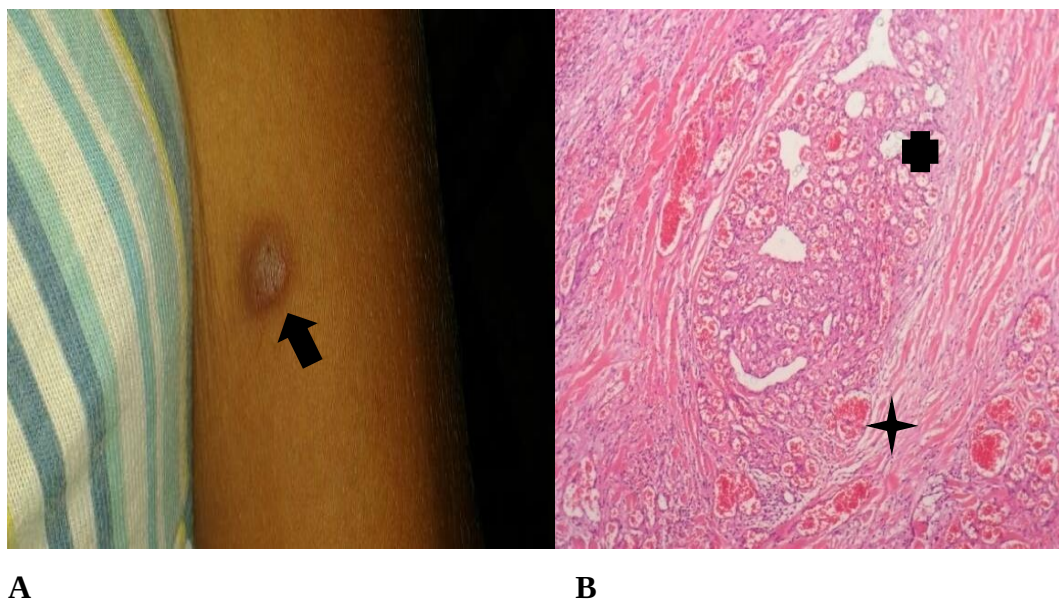


Imagem 4 - **A**- Manifestação Clínica do Sarcoma de Kaposi na Pele sob a forma nodular violácea de 2 cm no braço esquerdo (seta). **B**- Corte de Pele mostrando área nodular (cruz) e desmoplasia ao seu entorno, em região da derme (estrela). (H & E, x40).

Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

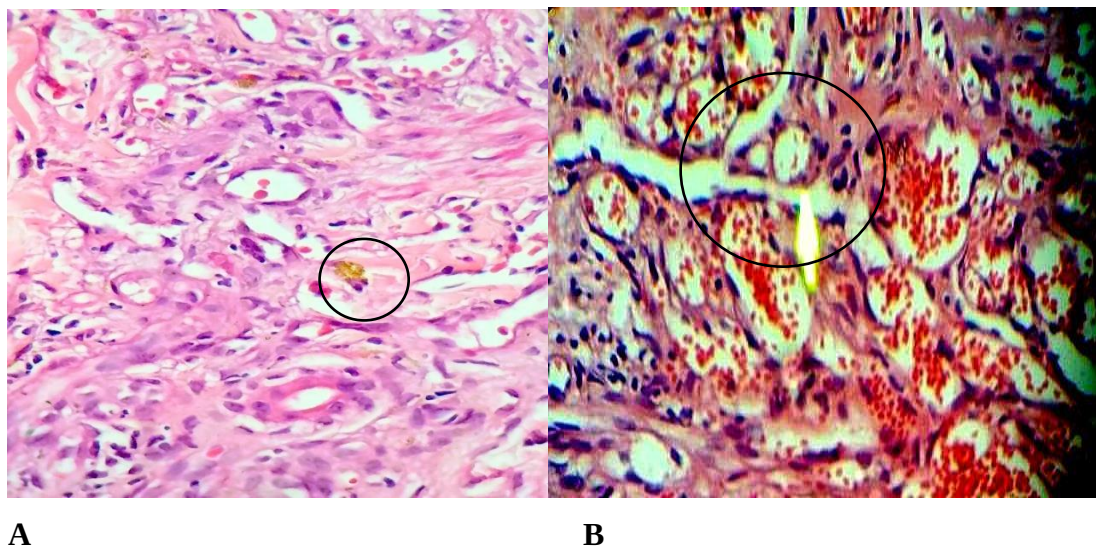


Imagem 5 - A- Corte da pele mostrando depósito de Hemossiderina em região da derme (área circulada). (H & E x40); **B-** Corte de Pele demonstrando o Sinal do Promontório em derme (área circulada) (H & E, x10).

Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

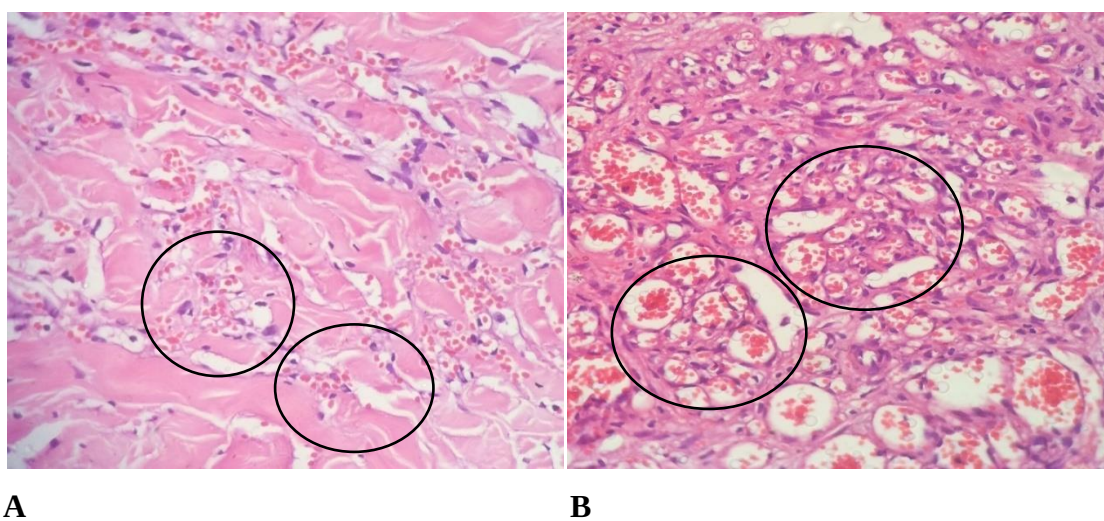


Imagem 6 – A- corte da pele demonstrando extravasamento de hemácias em região da derme (área circulada). (H & E, x40) **B-** Corte da pele mostrando proliferação de capilares anômalos de maneira difusas em região da derme (áreas circuladas) (H & E, x40).

Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

Tabela 4 - Correlação das formas clínicas com os achados histopatológicos encontrados em pacientes atendidos no HUJBB, entre os anos 2014 e 2015.

Formas Clínicas	Aspectos Histopatológicos	
Mácula	Epiderme	Sem alterações Acantose
	Derme	
	Distribuição da neoplasia	Difusa Localizada
	Nível da neoplasia	Derme papilar e reticular
	Células/Alterações	- células fusiformes - depósito de hemossiderina - sinal do promontório - inclusões hialinas - hemácias extravasadas
	Desmoplasia	Ausente
Placa Infiltrada	Epiderme	Sem alterações
	Derme	
	Distribuição da neoplasia	Difusa
	Nível da neoplasia	Derme papilar e reticular
	Células/Alterações	- células fusiformes - sinal do Promontório - depósitos de hemossiderina - hemácias extravasadas
	Desmoplasia	Ausente
Nódulo	Epiderme	Sem alterações
	Derme	
	Distribuição da neoplasia	Difusa Localizado Nodular + Difuso
	Nível da neoplasia	-Derme papilar -Derme papilar e reticular
	Células/Alterações	- Células fusiformes - células endoteliais atípicas - deposito de hemossiderina - sinal do promontório - inclusões hialinas - hemácias extravasadas - vasos enovelados - capilares anômalos. -Figuras de Mitose
	Desmoplasia	Presente

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015.

5 DISCUSSÃO

O Sarcoma de Kaposi é um tumor mesenquimal, causado pelo vírus do herpes tipo 8, e uma neoplasia definidora da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) (TANCREDI *et al*, 2017).

O gênero masculino é o mais afetado pelo SK em pessoas vivendo com HIV/Aids, possivelmente por um efeito protetor realizado pelo hormônio LH para o gênero feminino (ABOULAFIA, 2001; SZAJERKA, 2007; TIUSSE, 2012); Resultado semelhante ao desta pesquisa, que evidenciou acometimento majoritariamente de homens (92,31%), porém a preferência sexual não foi alvo do estudo. Um estudo realizado na cidade de São Paulo em 2017, por Tancredi e colaboradores, corrobora esta relação, pois apresentou quase a totalidade dos pacientes do gênero masculino sob a forma epidêmica afetados pela doença (73,3%).

A Média de idade dos pacientes analisados foi de 34,7 anos, ao todo, quase exclusiva do sexo masculino, pois apenas uma mulher foi analisada. Dados semelhantes foram observados nos trabalhos de Souza L.A e colaboradores (2000), realizado com 100 pacientes, no qual a média para aqueles do sexo masculino foi 40 anos, com idade variando de 24 a 67 anos e, no sexo feminino, 29,8 anos, variando de 17 a 48 anos; e de Fonseca e colaboradores (1999) com média de idade em torno de trinta e oito (38) anos, sendo que 69% dos casos ocorreram na faixa etária 30 aos 39 anos. O que demonstra que a faixa etária acometida por esta patologia pouco se alterou apesar dos anos decorridos da publicação dos trabalhos citados.

Evidenciou-se que a localização das lesões cutâneas variou bastante, de uma localização a um grande número de locais acometidos em um mesmo paciente, inclusive com lesões em palato. Tal qual descrito nos trabalhos de Fonseca (1999), que afirmou que o local mais comum de acometimento é a pele, com distribuição para cabeça, pescoço e tronco, e variando de lesões isoladas a lesões disseminadas; e de Souza e colaboradores (2000), o qual afirmou que a localização anatômica das lesões encontradas em seus pacientes com SK, do sexo masculino, foi: palato mole, palato duro, gengiva e pele.

Embora a presença do SK na cavidade oral seja particularmente comum, podendo ser o sintoma inicial da doença (DEZUDE, PANTANOWITZ, ABOULARIA, 2004 apud LIMA,

C. T., 2015), foi encontrado em apenas um paciente desta pesquisa, o restante dos pacientes possuíram maior concentração de lesões em tórax, abdome e membros inferiores, característica que se assemelha ao subtipo epidêmico utilizado neste trabalho, pois o subtipo epidêmico apresenta-se como forma agressiva e rapidamente progressiva que frequentemente envolve o tronco, linha média da face e mucosa oral e que está associada a estádios avançados de imunodepressão (FERNANDES, 2012).

As lesões encontradas foram máculas, placas infiltradas e nódulos, semelhante ao descrito por Porro e Yoshioka (2000) e Sanders e colaboradores (2004) de quadro clínico desses pacientes é variável, podendo iniciar com lesões do tipo máculas eritematosas, violáceas ou acastanhadas, assintomáticas, e evoluir para pápulas, placas, nódulos ou lesões tumorais, e sua disposição se faz ao longo das linhas de clivagem da pele.

Quanto ao tempo de infecção pelo HIV e ao tempo de lesão cutânea, encontramos pacientes com surgimento precoce, com 1 mês de cada, até pacientes com infecção e lesões mais tardias, com 84 meses de lesão cutânea. A média encontrada foi de 17 meses para tempo de infecção pelo HIV e tempo de lesão cutânea. Os achados descritos na literatura afirmam que o SK pode ocorrer como primeira manifestação da Aids, concomitante a outras manifestações ou tardiamente no curso da doença e que algumas lesões podem permanecer inalteradas por anos, outras surgirem em períodos de imunossupressão, mas que na maioria elas aparecem gradualmente durante semanas a meses de doença (FONSECA, 1999; PORRO e YOSHIOKA, 2000; ABOULAFIA, 2001).

A histopatologia é o método padrão ouro para a confirmação diagnóstica do Sarcoma de Kaposi apresenta grande variedade de citohistológica, incluindo: proliferação de células fusiformes; vascularização anormal; sinal de promontório com dissecação do colágeno; infiltração perineural; depósitos de hemossiderina; pigmento de hemossiderina; inclusões hialinas; extravasamento de eritrócitos; invasão vascular; atipia celular; desmoplasia e figuras mitóticas (MOHANLAL *et al*, 2015; SPEICHER *et al*, 2015). Dependendo do estágio clínico da doença, um tipo histológico particular poderia predominar.

A presença de células fusiformes constitui a base do diagnóstico, a maioria das biopsias apresentam células infectadas pelo HHV-8 (SCHNEIDER, 2017). Uma vez infectados pelo

HHV-8, as células endoteliais perdem a sua forma típica e assumem o fenótipo de fuso característico das células fusiformes presentes desde as fases iniciais do SK, estas células infectadas expressam marcadores de células endoteliais e células musculares lisas (ROBBINS; 2010; GRAMOLELLIS, 2015). Neste estudo, das 13 biópsias realizadas, em 12 (92,3%) foram observadas a presença de células fusiformes, presentes desde o estagio inicial macular até o grau mais avançado desta neoplasia, representado pela forma nodular.

A presença de vasos anormais está presente desde a fase macular, com células endoteliais tornam-se adelgadas, favorecem a dissecação; vasos ramificados em proliferação que geralmente rodeiam vasos ectasiados, produzem o sinal do promontório, que se configura como a anastomose entre os vasos sanguíneos pré-existentes e os neoformados, com a protrusão dos vasos nativos em direção aos novos (JUNGER, 2013). A presença do sinal do promontório foi visualizada em 4 (30,8%) biópsias das 13 realizadas; sendo 1 na fase de mácula, 1 na fase de placa infiltrada e 2 na fase nodular, confirmando que o sinal do promontório está presente desde as fases iniciais da neoplasia.

A partir do estágio de placa infiltrada, ocorre a ectasia de vasos, macrófagos repletos de hemossiderina e extravasamento de hemácias. Estas alterações são raramente encontradas na forma de mácula, que geralmente apresentam espaços vasculares revestidos por células endoteliais com linfócitos, plasmócitos e macrófagos, sendo difícil a sua diferenciação de tecido de granulação, no entanto pode haver discreto depósito de hemossiderina presente nos macrófagos (HONG, 2002; ROBBINS, 2010). Os depósitos de hemossiderina estiveram presentes em todas as 13 amostras biopsiadas (100%); as hemácias extravasadas foram observadas em 50% das máculas, em 75 % das placas infiltradas e em 100% dos nódulos.

A proliferação de células fusiformes torna-se mais intensa nas fases mais avançadas da neoplasia, como na fase nodular, nas quais as lesões tornam-se elevadas (FUKOMOTO, 2011). Nesta ultima fase, inicia-se o processo denominado desmoplasia, que é a tentativa de conter o tumor através da proliferação de fibroblastos (fibrose) ao redor da massa tumoral nodular (ROBBINS, 2010). A desmoplasia foi encontrada em 5 (71,42%) dos 7 nódulos biopsiados; não foi encontrada nos estágios de mácula e placa infiltrada, corroborando que a desmoplasia manifesta-se apenas nos estágios tardios do sarcoma de Kaposi, ou seja, na forma clínica nodular.

Figuras mitóticas são encontradas em neoplasias, na qual a taxa de crescimento celular é acelerado e são os critérios mais objetivos para malignidade (REISNER, 2015), apresentando células em mais de uma fase da mitose (prófase, metáfase, anáfase e telófase) presentes na massa tumoral. Como a fase nodular é a que apresenta maior taxa de crescimento celular tumoral, nela se encontram as figuras de mitose (ROBBINS, 2010). Neste trabalho, as figuras mitóticas foram visualizadas em 1 biópsia (14,28%) das 7 biopsias realizadas em pacientes na fase clínica nodular, e nenhuma figura mitótica foi encontrada em análise histopatológica na fase de mácula ou placa infiltrada.

6 CONCLUSÃO

Os pacientes incluídos nesta pesquisa foram, em sua maioria, do sexo masculino (92,31%). A idade variou de 27 a 54 anos (com média de 34,7 anos). A procedência dos pacientes foi em sua maioria (53,84%) de Belém e Região Metropolitana e 30,77% são profissionais liberais.

O aspecto microscópico da epiderme sem alterações prevaleceu em (92,30%) das lâminas histopatológicas. O padrão da distribuição neoplásica na derme foi predominante difuso, em 69,24% dos casos. Em (92,30%) das lâminas, a derme papilar e reticular foram atingidas pela proliferação de vasos anômalos típicos dessa doença. As células mais encontradas na análise histopatológica foram as fusiformes (92,30%) e endoteliais atípicas (30,76%), as alterações mais encontradas foram depósitos de hemossiderina (em 100% dos casos), inclusões hialinas (53,84%) e desmoplasia (61,54%). Em todas as três fases clínicas a epiderme apresentou-se sem alterações, em uma biópsia da fase macular encontrou-se acantose. A distribuição da neoplasia pode ser observada em sua forma difusa nas biópsias de placa infiltrada; difusa ou localizada na forma macular e difusa, localizada ou nodular e difusa na forma nodular. As células/alterações presentes em todas as fases correspondem às células fusiformes, sinal do promontório, depósitos de hemossiderina e hemácias extravasadas. A desmoplasia e figuras de mitose foram encontradas apenas na fase clínica nodular.

O diagnóstico preciso e precoce desta neoplasia por meio da associação clínica e histopatológica tem finalidade terapêutica imediata e possui importância fundamental na diminuição da morbimortalidade em pacientes que possuem a forma epidêmica da doença.

REFERÊNCIAS

- ABOULAFIA, D. M. Kaposi's Sarcoma. **Clinics in Dermatology**; v.19, p.269–283, 2001.
- AKINDE, *et al.* Kaposi Sarcoma among HIV infected patients in Lagos University teaching Hospital Nigeria. A 14 years retrospective clinic pathological study. **Journal of skin Cancer**. v.2016, Article ID 9368023, 9 pages, 2016.
- ANDREONI, M. *et al.* High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in Egyptian children evidence of nonsexual transmission. **J. Natl. cancer. Inst.**; Washington-DC, v.91, n.5, p. 465-469, 2000.
- AZULAY, R. D. **Dermatologia I** - 6.ed., rev. e atual.- [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- BARETE, S *et al.* Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ- allograft recipients. **Arch Dermatol**, v 136, Paris, 2000.
- BETHESDA. Kaposi Sarcoma Treatment. **National Institutes of Health**, .p.1-8. EUA.
- BIGGAR, R. J. Human herpesvirus 8 in Brazilian Amerindians: A hyperendemic population with a new subtype. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.181, p.1562-1568, 2000
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos**. Brasília: MS, 2015, p.63-65.
- CATTELAN, A.M. *et al.* Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: a case report. **Infectious Agents and Cancer**, 2016, vol.11, n. 5
- CEBALLOS, E; CARAZO, A; CABALLERO, L; RODRIGUES, J. **Dermatopatología: correlación Clínico-patológica**. 1º Edición. España: Grupo Menarino, 641p. disponível em: <http://tipeo.net/index.php?topic=17939.0#sthash.fdhgmsR1.dpuf>
- CORRIÇA T.M.C.; CALDAS, M.L.R. Kaposi's Sarcoma in aids cases: Study in 20 years of necropsy in University Hospital. **DST J Bras Doenças Sex Transm**. v. 21, p.9-11, 2009.
- CUNHA, A. M. G. **Seroprevalência epidemiologia molecular do Herpes Vírus Humano 8 (HHV-8) em populações brasileiras**. Campinas: USC, 2005.135 p. Tese (Doutorado)-Curso de pós-graduação em Educação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.
- CUZZI, T.; GALHARDO, M.C.G; PEREIRA, P.F. 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, 2013.
- FERNANDES, S. *et al.* Sarcomas cutâneos- do diagnóstico ao tratamento. **Revista SPDV**, v. 70, n3, p. 321, ago. 2012.

FONSECA, B.; BOLLELA, V; NETO, R. Sarcoma de Kaposi e síndrome da imunodeficiência adquirida: características desta associação, incluindo novos conceitos sobre patogênese e tratamento. **Revista de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 32, p.26-39, jan./mar, 1999.

FORTUNA, E.S. Confirming Shedding of Human Herpesvirus 8 in Urine from Infected Patients in Brazil [doi:10.1128/JCM.43.2.1008.2005]. **Journal of Clinical Microbiology** [online], 2005, vol. 43, n. 2, p. 1008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-14032006-102941/pt-br.php>>. Acesso em: 11 de março de 2014.

FUKOMOTO, H. *et al.* Pathology of Kaposi's Sarcoma- associated herpesvirus infection. **Frontiers in Microbiology**. v.2, n. 175, p. 2-4, Japan, 2011.

FREITAS, R.; LINHARES, A. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belém, Pará, Brazil. **Rev Inst. Med Trop**. v.44, p. 309-313, SP, 2002. apud MAGRI, M. C. **Pesquisa da prevalência de anticorpos anti- HHV-8 em pacientes em diálise e em fila de transplante renal**. São Paulo, 2006. 14f. Trabalho realizado na Seção de Imunologia do Serviço de Microbiologia e Imunologia da Divisão de Biologia Médica do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, SP, 2000.

GRAMOLELLIS, S; SHULTZ, T.F. The role of Kaposi Sarcoma associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi Sarcoma. **Journal of Pathology**. v.235, n.2, p. 368-370, 2015.

HONG, A.; LEE, I.C.S. Kaposi's Sarcoma: Clinico-pathological Analysis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Associated Cases. **Pathology Oncology Research**. v. 8, n 1, p. 31-34, 2002.

JACKSON, CC *et al.* Kaposi Sarcoma of Childhood: Inborn or Acquired Immunodeficiency to Oncogenic HHV-8. **Pediatr Blood Cancer**, 2016; vol. 63, p. 392–397.

JUNGER, J.M.B. **Estudo dos doentes com Sarcoma de Kaposi após a introdução da terapêutica HAART nos últimos 19 anos no Hospital de Santa Maria - Lisboa (1994-2012)**. Dissertação (Mestrado), Universidade de Lisboa- Curso de Mestrado em Doenças Infeciosas Emergentes, 2013.

LEÃO, J.C.; HINRICHSEN, S.L.; DE FREITAS, B.L.; PORTER,S.R. Herpes Vírus Humano-8 e sarcoma de Kaposi. **Rev. Ass Med Brasil**,v. 45, n.1, p.55-62, PE,1999.

LEÃO, J.C.; ARAÚJO, A.C. de A.; PORTER, S. R.; SCULLY,C. Scully. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v.57, n.4, p.175-186, SP, 2002.

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**. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, 2015.

MCKEE, P; CALONJE, E; GRANTER, S. **Pathology of the Skin: With Clinical Correlations**. Third edition. St Louis: Elsevier Mosby, 2011. 1090p.

MESRI, E. A.; CESARMAN, E.; BOSHOFF, C. Kaposi sarcoma and its associated herpes virus. **Nature reviews cancer**, London, v. 10, n. 10, p. 707-719, 2010.

MOHANLAL, R. D; PATHER, S. Kaposi's Sarcoma, a South African perspective: demographic and pathological features. **SAM**, v.105, n. 5, p. 375, johannesburg, 2015.

OCANÂ, G. *et al.* Kaposi's sarcoma, epidemic type. Case presentation. **Revista Electrónica de las Ciencias Médicas em Cienfuegos**, v. 7, n. 2, fev. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 06 abril 2014.

PAPADIMITRIOU, J. C.. "Thanatosomes": a unifying morphogenetic concept for tumor hyaline globules related to apoptosis. **Hum Pathol**, v. 31, p. 1455-1465, 2000.

PORRO, A.M.; YOSHIOKA, M.C. Manifestações dermatológicas da infecção pelo HIV. **Anais brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 6, p. 665-691, nov./dez., 2000.

RADU, O; Pantanowitz. Kaposi Sarcoma. **Arch Pathol Lab Med**. v.137, February 2013

RIVITTI, E. A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. São Paulo: Artes Médicas, 2014. 748p.

ROBBINS & COTRAN. **Bases Patológicas das Doenças**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 531-532.

SANDERS, C. J. G., CANNINGA-VAN DIJK, MR, BORLEFFS J. C. Kaposi's sarcoma. **The lancet**, v. 364, p. 1549-1552, October, 2004.

SANTOS, M. *et al.* Lymphangiectatic Kaposi's sarcoma in a patient with AIDS Sarcoma. **Anais brasileiros de Dermatologia**, v.88, n 2, p. 272, AM, Marc, 2013.

SCHNEIDER, J. W; DITTMER, D. P. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. **An J. Clin Dermatol**. v.18, n.4, p.530-535, EUA, 2017.

SCHULZ. T. F. Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus (human herpesvirus 8) **J. Gen Virol**. v.79, p. 1591, 1999.

SOLIVETTI, F.M. *et al.* AIDS-Kaposi Sarcoma and Classic Kaposi Sarcoma: are different ultrasound patterns related to different variants? **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v.30, n.40, 2011.

SOUZA, L. B. *et al.* Manifestações orais em pacientes com AIDS em uma população brasileira. **Pesq Odont Bras**, v. 14, n. 1, p. 79-85, jan./mar. 2000.

SPEICHER, *et al.* Diagnostic Challenges of oral and cutaneous kaposi's sarcoma in resource-constrained setting. **J Oral Pathol Med**. v.44, n.10, p. 842-844. Australia. Jan.2015.

TANCREDI *et al.* Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com Aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p.379-387, abr-jun, Brasília, 2017.

TIUSSI, R.M; CAUS, A.L.O; DINIZ, L.M; LUCAS, E.A. Sarcoma de Kaposi: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. **An Bras Dermatol**, v 87, n 2, p. 220-227, ES, 2012.

ULDRICK, T. S.; WHITBY, D. Update on KSHV- Epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis and treatment of Kaposi sarcoma. **Cancer letters**, Limerick, v. 305, n. 2, p. 150-162, 2011.

VANNI, T. *et al.* Systemic treatment of AIDS-related Kaposi Sarcoma: current status and perspectives. **Cancer treatment reviews**, London, v. 32, n. 6, p. 445-455, 2006

VELHO, P.E.N.F. Angiomatose bacilar: revisão da literatura e documentação iconográfica. **An bras Dermatol**. v. 78, n.5, p:601-609, R.J. 2003

WEEDON, D. **Skin pathology**. 2. Ed. Nova York: Churchill Livingston, 2002.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO AO HIV/Aids NA ERA PÓS HAART: UM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO.

Este estudo pretende verificar os aspectos clínicos, histopatológicos a partir de tecidos retirados de área lesionada da pele dos pacientes diagnosticados com Sarcoma de Kaposi, em acompanhamento no Ambulatório de Infectologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Todo o processamento e análise dos histopatológicos serão realizados no laboratório de Anatomia Patológica do HUIBB.

Os riscos aos pacientes serão mínimos, já que nenhum procedimento que as biópsias serão realizadas após realização de antissepsia e anestesia local. O maior risco durante a pesquisa seria a divulgação dos dados pessoais dos pacientes, sendo que as pesquisadoras se comprometem a manter todos os dados pessoais sob sigilo, utilizando fichas identificadas apenas por números. Os pacientes diagnosticados serão beneficiados pela melhoria no atendimento.

O paciente e seus responsáveis têm direito a se manter informados a qualquer momento a respeito dos resultados da pesquisa. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá nenhum pagamento por sua participação.

As orientandas Samara Tamires de Sousa Khoury, encontrada no telefone 981603497 e endereço, Travessa Barão do Triunfo, nº 2167, e Thalita Cristina de Oliveira Brandão Campos, encontrada no telefone 983838189 e no endereço, Avenida Generalíssimo Deodoro, nº 85. A orientadora é a Profa. Dr. Carla Andréa Avelar Pires, encontrada na Faculdade de Medicina da UFPA, no telefone 988262423.

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão, incluindo seus propósitos e procedimentos a serem realizados, além dos possíveis desconfortos e riscos. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, ciente que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, ou prejuízo à continuidade de meu tratamento no ambulatório de Infectologia do HUIBB.

Belém, ____, de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou representante legal

Declaramos que obtivemos de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste usuário ou representante legal para participação no presente estudo.

Samara Tamires de Sousa Khoury

Thalita Cristina de Oliveira Brandão Campos

Profa. Dra. Carla Andréa Avelar Pires

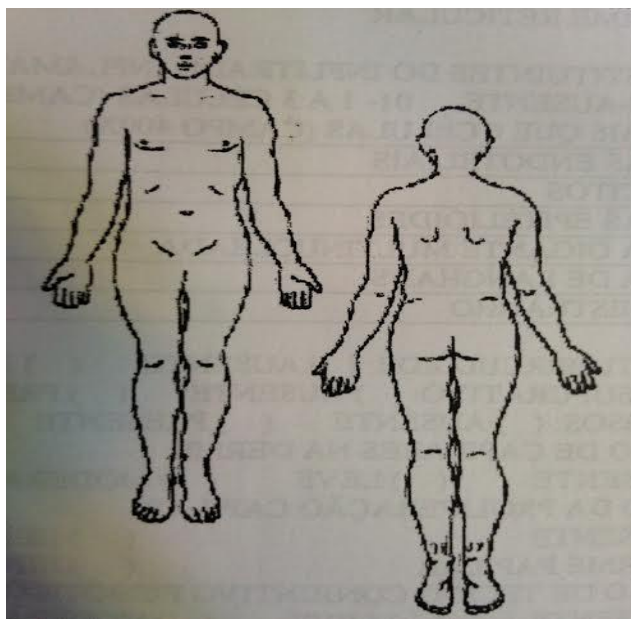
APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS

Projeto de Pesquisa – **SARCOMA DE KAPOSÍ EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/Aids: abordagem clínica, histopatológica e terapêutica.**

DATA DA INVESTIGAÇÃO ____/____/____
 NÚMERO DO PRONTUÁRIO_____
 NOME_____ SEXO: F/MDNAS____/____/____
 IDADE_____
 LOCAL DE NASCIMENTO_____ ESTADO_____
 PROFISSÃO_____ E.CIVIL_____ PROCEDÊNCIA_____
 ENDEREÇO_____
 TELEFONE_____

ANTECEDENTES PESSOAIS
 TEMPO DE INFECÇÃO PELO HIV (ANOS)_____ TARV: SIM/NÃO
 TARV (ESQUEMA ATUAL E ANTERIORES)_____
 TEMPO DE TARV (ANOS)_____ ABANDONO DE TRATAMENTO: SIM/NÃO
 CD4 ATUAL_____ DATA: ____/____/____
 CD4 MAIS BAIXO_____ DATA: ____/____/____
 DOENÇAS OPORTUNÍSTICAS ASSOCIADAS_____
 OUTRAS COMORBIDADES:_____

ASPECTOS CLÍNICOS
 LOCAL DAS LESÕES CUTÂNEAS E TAMANHO (IDENTIFICAR AREAS DO CORPO)_____



ASPECTO CLÍNICO: () MÁCULA () PLACA () TUMOR
 TEMPO DE SURGIMENTO DAS LESÕES_____
 ACOMETIMENTO MUCOSO: SIM/NÃO
 ACOMETIMENTO VISCERAL : SIM/NÃO

ÓRGÃOS ACOMETIDOS: () ESÔFAGO () ESTÔMAGO () BRÔNQUIOS () PULMÕES () INTESTINO DELGADO () INTESTINO GROSSO () FÍGADO () OUTROS _____

TERAPEUTICA

INDICAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA: SIM/NÃO

MEDICAÇÕES E TEMPO: _____

CICLOS: _____

INTERRUPÇÃO DA QUIMIOTERAPIA: SIM/NÃO RAZÃO: _____

REMISSÃO DA DOENÇA: SIM/NÃO

RECORRÊNCIA DO QUADRO: SIM/NÃO

EVOLUÇÃO A ÓBITO: SIM/NÃO

HISTOPATOLOGIA

EPIDERME- ASPECTOSMICROSCÓPICOS

☐	ACANTOSE REGULAR	☐	PAPILOMATOSE
☐	HIPERPLASIA IRREGULAR	☐	ESPONGIOSE
☐	HIPERPLASIA REGULAR	☐	EXOCITOSE
☐	HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA	☐	PARACERATOSE
☐	SEM ALTERAÇÕES	☐	

DERME

DISTRIBUIÇÃO DA NEOPLASIA

() LOCALIZADA

() DIFUSA

() NODULAR

NÍVEL DA NEOPLASIA

() DERME PAPILAR

() DERME RETICULAR

() AMBAS

CÉLULAS/ALTERAÇÕES CONSTITUINTES DA NEOPLASIA

☐	CÉLULAS ENDOTELIAIS ATÍPICAS	☐	HEMÁCIAS DENTRO DOS VASOS
☐	HISTIÓCITOS	☐	HEMÁCIAS EXTRAVASADAS
☐	CÉLULAS EPITELIÓIDES	☐	LINFÓCITO
☐	CÉLULAS FUSIFORMES	☐	NEUTRÓFILO
☐	FIGURAS DE MITOSE	☐	EOSINÓFILO
☐	DEPÓSITO DE HEMOSSIDERINA	☐	PLASMÓCITO
☐	SINAL DO PROMONTÓRIO	☐	VASOS ENOVELADOS
☐	INCLUSOES HIALINAS	☐	OUTROS: (ESPECIFICAR)

PROLIFERAÇÃO DE CAPILARES ANÔMALOS NA DERME:

() AUSENTE () LEVE () MODERADO () ACENTUADA

DESMOPLASIA: () PRESENTE () AUSENTE

APÊNDICE C – ARTIGO

SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO AO HIV/AIDS NA ERA PÓS HAART: UM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO.

KAPOSI SARCOMA ASSOCIATED TO HIV / AIDS IN THE POST HAART ERA: A HISTOPATHOLOGICAL STUDY.

Thalita Cristina de Oliveira Brandão Campos¹, Samara Tamires de Sousa Khoury¹, Carla Andrea Avelar Pires¹.

¹Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA.

RESUMO

OBJETIVOS: Elencar as apresentações clínicas do Sarcoma de Kaposi cutâneo e sua histopatologia de pacientes atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

MÉTODOS: O estudo foi realizado com pacientes com diagnóstico clínico e histológico de SK matriculados na enfermaria ou ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Estudo observacional, descritivo, tipo série de casos, os pacientes foram selecionados por amostra de conveniência, durante o período de 01 de Agosto de 2014 a 31 de Julho de 2015. O diagnóstico clínico foi feito através da observação da lesão e para análise histopatológica foi realizada biópsia da pele de cada paciente.

RESULTADOS: A maioria dos pacientes era do gênero masculino, procedente de Belém da região metropolitana, com média de idade de 34,7 anos. A localização das lesões cutâneas variou bastante, tal qual o tempo de infecção pelo HIV e de surgimento de lesão cutânea, de 1 a 84 meses. O aspecto clínico de placas infiltradas e nódulos predominou em 38,46% das lesões neoplásicas; as células mais encontradas na análise histopatológica foram as células fusiformes (92,30%); as alterações predominantes foram depósitos de hemossiderina (100%) e desmoplasia (61,54%).

CONCLUSÃO: O diagnóstico precoce desta neoplasia por meio na análise clínica e histopatológica tem finalidade terapêutica imediata e possui importância fundamental na diminuição da morbimortalidade em pacientes que possuem a forma epidêmica da doença.

DESCRIPTORIOS: Sarcoma de Kaposi (SK), Vírus Herpes humano tipo 8 (HHV-8), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Síndrome da Imunodeficiência Humana (Aids)

ABSTRACT

PURPOSE: List the clinical presentations of Cutaneous Kaposi Sarcoma and histopathology of patients attended at the University Hospital João de Barros Barreto.

METHODS: The study was carried out with patients with clinical and histological diagnosis of KS enrolled in the ward or out patient clinics of the University Hospital João de Barros Barreto (HUJBB). It is an observational and descriptive study, case series, patients were picked out by convenience sample, during the period from August 1, 2014 to July 31, 2015. The clinical diagnosis was made through observation of the lesion. For histopathological analysis, each patient's skin biopsy was performed.

RESULTS: The majority of the patients were male (12), coming from Belém and the metropolitan region, with a mean age of 34.7 years. The location of skin lesions varied widely, such as HIV infection time and cutaneous lesion, ranging from 1 to 84 months. The clinical appearance of infiltrated plaques and nodules predominated in 38.46% of neoplastic lesions. The most found cells in the histopathological analysis were spindle cells (92.30%); the predominant alterations were deposits of hemosiderin (100%) and desmoplasia (61.54%).

CONCLUSION: The early diagnosis of this neoplasm by clinical and histopathological analysis has the immediate therapeutic purpose and fundamental importance in the reduction of morbimortality in patients who have the epidemic form of the disease.

Key Words: Kaposi's Sarcoma (KS), HumanHerpesvirus8 (HHV-8), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Human Immunodeficiency Syndrome (Aids)

Abreviaturas: SK, Sarcoma de Kaposi; HHV-8, Vírus do Herpes Humano tipo 8; HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana; Aids, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome); TARV, Terapia Antirretroviral; CDC, Centro de Controle de Doenças e prevenção; SIRS, Síndrome Inflamatória de reconstituição imune; PVHA, Pacientes vivendo com HIV/Aids; ELISA, Ensaio Imunológico ligado a enzima (Enzyme Linked Immunosorbent Assay); PCR, Reação em cadeia da polimerase; HUJBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto.

INTRODUÇÃO

Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna descrita pela primeira vez por Moritz Kaposi em 1872. Origina-se a partir do endotélio, caracteriza-se por um tumor maligno de baixo grau, considerado raro até a descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). Atualmente quatro apresentações clínicas são reconhecidas: clássica, em homens idosos de origem mediterrânea ou judaica; endêmica, em negros africanos; epidêmica, em pacientes afetados pelo HIV e a forma iatrogênica, relacionada à imunossupressão. Todos eles têm em comum a participação do vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8) associado ao sarcoma de Kaposi. [23,18].

Herpes Vírus humano tipo 8 possui grande variação geográfica. No ocidente, o contato sexual é a principal forma de transmissão, entretanto não é a única via de transmissão do HHV-8 [10]. No Brasil, a soroprevalência em doadores de sangue na população geral do estado de São Paulo varia de 2,5% a 7,4% e em Belém é de 16% [5], bem como em tribos indígenas da Amazônia é de 53%, onde o HHV-8 é endêmico, porém sem ocorrência de SK [2].

Quanto às características clínicas, a manifestação mais frequente é o aparecimento de lesões cutâneas, mas também pode haver o envolvimento das mucosas, sistema linfático e vísceras, principalmente pulmão e tubo digestivo [17]. Pode-se classificar os quatro tipos clínicos diferentes de sarcoma de Kaposi em : I) clássico – máculas e pápulas violáceas, com curso indolente, que podem evoluir para placas/nódulos, tipicamente localizadas nas extremidades distais dos membros inferior-

res de homens caucasóides com idade superior a 50 anos; II) endêmico Africano – predomina em homens adultos da África Equatorial e tem os subgrupos nodular, florido, infiltrativo e linfadenopático; III) iatrogênico associado a imunodepressão – clinicamente semelhante ao sarcoma de Kaposi forma clássica, ocorre particularmente em indivíduos submetidos a transplante de órgão e IV) epidêmico associado ao HIV/Aids – forma agressiva rapidamente progressiva que frequentemente envolve o tronco, linha média da face e mucosa oral e que está associada a estádios avançados de imunodepressão [3].

A histopatologia não varia com o tipo de sarcoma de Kaposi, mas sim com o estágio da lesão. Além da atipia citológica mínima em todos os estádios, os aspectos mais característicos dependendo da lesão clínica são: a) mácula/mancha – proliferação de vasos angulosos na derme superior que se distribuem paralelamente à epiderme e são revestidos por células endoteliais aplanadas, muitas vezes com o característico, mas não exclusivo, «sinal do promontório» (em que os anexos e os vasos pré-existentz fazem protusão nos vasos sanguíneos recém-formados) ao qual se associa infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos; b) placa – angioproliferação mais compacta que envolve a derme profunda e por vezes o tecido celular subcutâneo; c) nódulo – proliferação fuso celular tumoriforme que mantém os espaços vasculares angulosos a par de áreas sólidas e d) formas agressivas – lesões infiltrativas com caráter sarcomatoso óbvio e redução do componente vascular [3].

Frente à alta morbimortalidade desta doença, torna-se importante conhecer o perfil clínico dos pacientes acometidos, bem como analisar seus aspectos histopatológicos para que fiquem bem sedimentados e auxiliem na busca de diagnósticos cada vez mais precoces, a fim de obter trata-

MÉTODOS

Delineamento, local do estudo e ética

Trata-se de observacional, descritivo, tipo série de casos. Realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), em pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de Sarcoma de Kaposi matriculados na enfermaria ou ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Esta pesquisa está inserida e contemplada em uma pesquisa maior que foi realizada pela orientadora e possui aprovação do comitê de ética HUJBB-UFPA, com número de parecer 787.848/2014, autorização da diretoria do Hospital Universitário João de Barros Barreto e dos pacientes, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seleção da amostra, diagnóstico e análise de dados

Foram incluídos, por amostra de conveniência, no *n* amostral todos os pacientes que receberam o diagnóstico de Sarcoma de Kaposi neste serviço no período de agosto de 2014 a julho de 2015. Foram coletadas variáveis epidemiológicas, clínicas e histopatológicas, como: gênero, idade, procedência, profissão, tempo de doença, aspecto da lesão, localização da lesão, comorbidades, infecção pelo HIV, estado imunológico, aspectos microscópicos.

Os critérios de inclusão foram: pacientes HIV positivos com suspeição clínica de sarcoma de Kaposi cutâneo, que aceitaram a realização de biópsia de pele da lesão, com idade ≥ 18 anos, que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e

mentos mais precoces e eficazes e, por consequência, prognósticos mais satisfatórios. O objetivo deste trabalho foi elencar as apresentações clínicas do Sarcoma de Kaposi cutâneo e sua histopatologia de pacientes atendidos no hospital universitário João de Barros Barreto esclarecido. Os critérios de exclusão foram: pacientes grávidas e pacientes que não tiveram confirmação histopatológica de sarcoma de Kaposi.

Clínica

O diagnóstico clínico se baseou no aspecto clínico das lesões observadas sob boa iluminação. Foi utilizada a divisão de lesões de pele e mucosas em: máculas, placas, nódulos e tumores (BARETE *et al*, 2000). Os pacientes diagnosticados foram rastreados para verificar se havia acometimento sistêmico. A coleta foi realizada após antissepsia e anestesia (lidocaína 2%) no local, e os fragmentos foram retirados com punch número 4. O material para exame morfológico foi armazenado em frascos de vidro transparentes com formol tamponado a 10% e posteriormente transportados para análise no Laboratório de Anatomia Patológica do HUJBB.

Histopatologia

Para o exame histopatológico realizaram-se biópsias de pele de pacientes. A análise histopatológica serviu tanto para confirmação diagnóstica quanto para a observação de aspectos morfológicos. O material da biópsia, posteriormente foi incluído na parafina e submetido a cortes histológicos de quatro micrômetros, corados pela hematoxilina-eosina. Foram organizados em número de seis cortes na lâmina para análise morfológica por um médico patologista. Este estudo microscópico baseou-se em protocolo de estudo previamente elaborado contendo os aspectos mais comuns, citados na literatura, encontrados no Sarcoma de Kaposi.

Os dados foram representados por meio de quadros, tabelas e imagens.

RESULTADOS

Dos 13 pacientes incluídos no estudo, 12 (92,3%) deles eram do sexo masculino. Há dois picos de faixa etária: um entre 20 e 30 anos e o outro entre 40 e 50 anos, com média de 34,7 anos. Entre os pacientes participantes, 53,84% (7) são residentes da região metropolitana de Belém e apenas 1 é morador do interior do Estado, restante não informado. As ocupações encontradas foram: 30,77% (4) profissionais liberais; 23,09% (3) autônomos; 15,38% (2) profissionais de saúde; os demais categorizados como 'outros' correspondem a 15,38% (2); demais não informado (Tabela 1).

Os pacientes desse estudo apresentaram tempo de infecção pelo HIV variando de um a dezoito meses. O intervalo do tempo de lesão cutânea foi em média de 19,3 meses. A localização das lesões cutâneas variou de apenas uma localização a um grande número de locais acometidos em um mesmo paciente. O aspecto clínico das lesões cutâneas encontradas no estudo apresentou-se nas três formas descritas na literatura: Mácula, placa infiltrada e nódulo. (Tabela 2).

Os aspectos microscópicos encontrados são descritos na tabela 3.

Por meio da biopsia da lesão, pode-se relacionar a lesão com as alterações histopatológicas encontradas. Na forma clínica macular (Imagem 1), encontrou-se epiderme sem alterações; distribuição neoplásica difusa, com nível neoplásico na derme papilar e reticular e o caso de apenas na derme papilar; presença de células fusiformes, depósito de hemossiderina, sinal do promontório (Imagem 2A), inclusões hialinas, hemácias extravasadas, capilares anômalos e ausência de desmoplasia. Na forma clínica de Placa (Imagem 3), encontrou-se epiderme sem alterações; distribuição neoplásica difusa com nível neoplásico acometendo derme papilar e reticular; pre-

sença de células fusiformes, depósitos de hemossiderina, vasos anômalos, hemácias extravasadas em região subcutânea (Imagem 2B) e desmoplasia ausente. Na forma clínica nodular (Imagem 4), encontrou-se ausência de alterações na epiderme em sua grande maioria tendo apenas um apresentado acantose; distribuição neoplásica difusa com nível neoplásico presente em derme papilar e reticular; presença de células fusiformes em proliferação, células endoteliais atípicas, depósito de hemossiderina (Imagem 5A), sinal do promontório (Imagem 5B), inclusões hialinas, hemácias extravasadas (Imagem 6A), vasos enovelados, figuras de mitose, capilares anômalos (Imagem 6B) e presença de desmoplasia, conforme tabela 5.

Tabela 1 - Distribuição segundo características demográficas dos pacientes atendidos no HUIBB, entre os anos 2014 e 2015

Características Demográficas	(N)	%
Sexo		
Masculino	12	92,31
Feminino	1	7,69
Total	13	100,00
Faixa etária		
20 – 30 anos	4	30,77
31 – 40 anos	3	23,08
41 – 50 anos	4	30,77
Mais de 50 anos	2	15,38
Total	13	100,00
Procedência		
Belém e Reg. Metropolitana	7	53,84
Interior	1	7,70
Não informado	5	38,46
Total	13	100,00
Profissão		
Autônomo (a)	3	23,09
Profissional de saúde	2	15,38
Liberal	4	30,77
Outros	2	15,38
Não Informado	2	15,38

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2005

Tabela 2. Características Clínicas dos pacientes atendidos no HUIBB, entre os anos 2014 e 2015.

Paciente	Tempo de infecção pelo HIV (meses)	Tempo de lesão cutânea (meses)	Localização da lesão cutânea	Aspecto clínico da lesão cutânea
1	14	Não informado	MMII, Tórax, MS E, dorso da mão E.	Placas infiltradas e Nódulos
2	Não informado	Não informado	MI, Abdômen, Tórax, Dorso e planta do pé D.	Placa infiltrada
3	15	Não informado	MI E	Placas infiltradas e Nódulos
4	Não informado	6	Tórax	Placa
5	18	16	MMII	Placas infiltradas e nódulos
6	17	14	Dorso, Tórax, MI, braços, cavidade oral (palato)	Placas infiltradas e Nódulos
7	18	18	Cabeça e tronco	Placas infiltradas e Nódulos
8	Não informado	30	Dorso dos pés e dorso da mão esquerda	Placas infiltradas e nódulos
9	Não informado	2	Lesão em abdome	Mácula
10	2	2	Braço direito, tórax, abdome, nariz, fronte, face lateral direita	Mácula
11	8	2	MMII, Glúteos e pelve	Mácula, Placa infiltrada, Nódulos
12	Não informado	84	1º pododáctilo direito, tronco, região palmo plantar do pé	Mácula, Placa infiltrada
13	1	1	MI esquerdo, MMSS	Mácula, Placa infiltrada

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015

Tabela 3: Aspectos histopatológicos encontrados em pacientes com SK cutâneo atendidos no HUIBB, entre os anos 2014 e 2015.

Aspectos Histopatológicos		N	%
Epiderme	Sem alterações	12	92,30
	Acantose	1	7,70
Derme			
Distribuição da neoplasia	Difusa	9	69,24
	Localizada	2	15,38
	Nodular + Difusa	2	15,38
Nível da neoplasia	Derme papilar	1	7,70
	Derme papilar e reticular	12	92,30
Células/Alterações	Células endoteliais atípicas	4	30,76
	Células fusiformes	12	92,30
	Células epitelioides	1	7,70
	Depósito de hemossiderina	13	100
	Sinal do promontório	4	30,76
	Inclusões hialinas	7	53,84
	Hemácias dentro dos vasos	12	92,30
	Hemácias extravasadas	11	84,61
	Vasos enovelados	1	7,70
	Figuras de mitose	1	7,70
	Neutrófilos	1	7,70
	Figuras de Mitose	1	7,70
Proliferação de capilares anômalos	Leve	3	23,09
	Moderado	6	46,15
	Acentuado	4	31,76
Desmoplasia	Presente	5	61,54
	Ausente	8	38,46

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015.



Imagem 1: Mácula violácea de 1 cm localizada em região infra clavicular esquerda. Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

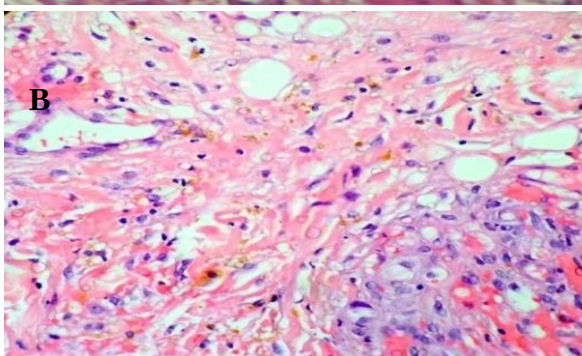
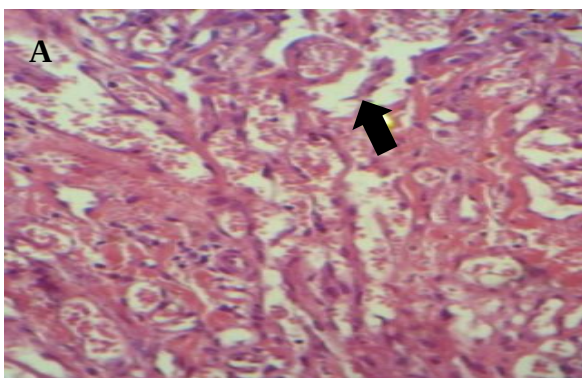


Imagem 2: A - Corte de Pele com seta demonstrando o Sinal do Promontório em região da derme. B- Corte da pele mostrando a presença de hemácias em região subcutânea, hemácias extravasadas e depósitos de hemossiderina. Fonte: Pires e Monteiro, 2014.



Imagem 3: Placas infiltradas eritematovioláceas de vários tamanhos algumas confluentes outras coalescentes de limites precisos e contornos irregulares localizadas na face anterior das pernas. Fonte: Pires e Monteiro, 2014.



Imagem 4: A- Manifestação Clínica do Sarcoma de Kaposi na Pele sob a forma nodular violácea de 2 cm no braço esquerdo. B- Corte de Pele mostrando área nodular e desmoplasia ao seu entorno em região da derme. Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

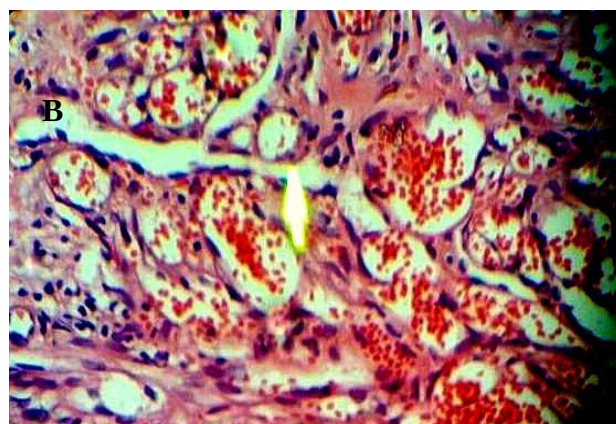
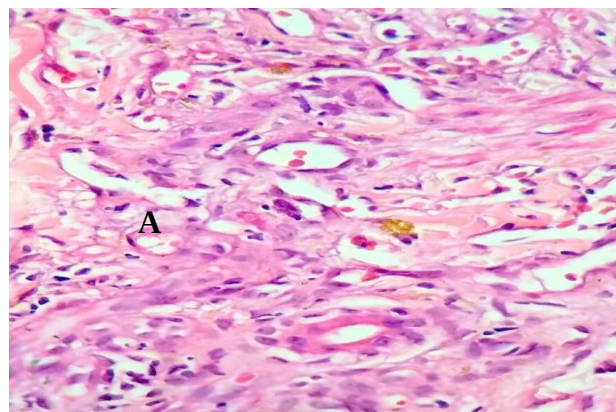


Imagem 5: A- Corte da pele mostrando depósito de Hemossiderina em região da derme. B- Corte de Pele demonstrando o Sinal do Promontório em derme. Fonte: Pires e Monteiro, 2014.

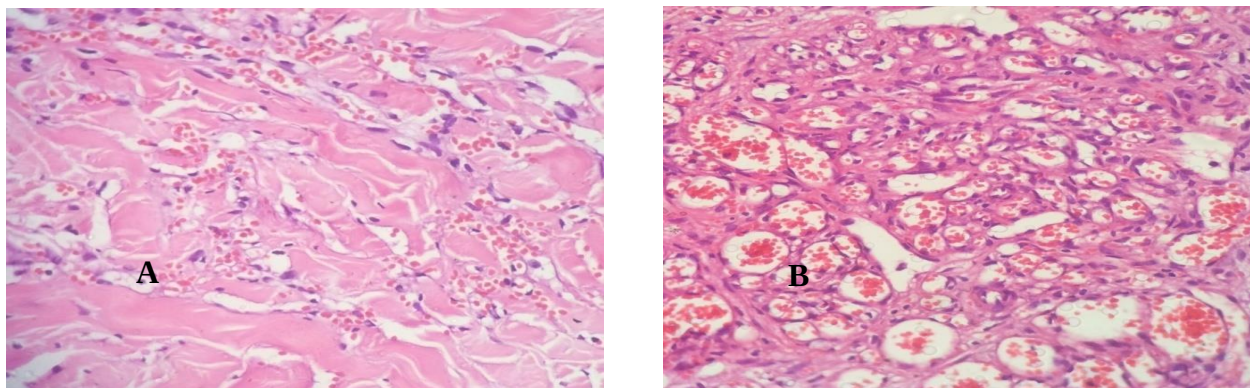


Imagem 6: **A**- corte da pele demonstrando extravasamento de hemácias em região da derme. (H & E, x40) **B**- Corte da pele mostrando proliferação de capilares anômalos de maneira difusa (região circulada) em região da derme. Fonte: Pires e Monteiro, 2014

Tabela 4: Correlação das formas clínicas com os achados histopatológicos encontrados em pacientes atendidos no HUIBB, entre os anos 2014 e 2015.

Formas Clínicas	Aspectos Histopatológicos	
Mácula	Epiderme	Sem alterações
	Derme	Acantose
	Distribuição da neoplasia	Difusa Localizada
	Nível da neoplasia	Derme papilar e reticular
	Células/Alterações	- Células fusiformes - depósito de hemossiderina - sinal do promontório - inclusões hialinas - hemácias extravasadas
	Desmoplasia	Ausente
Placa Infiltrada	Epiderme	Sem alterações
	Derme	
	Distribuição da neoplasia	Difusa
	Nível da neoplasia	Derme papilar e reticular
	Células/Alterações	- Células fusiformes - Sinal do Promontório - depósitos de hemossiderina - hemácias extravasadas
	Desmoplasia	Ausente
Nódulo	Epiderme	Sem alterações
	Derme	
	Distribuição da neoplasia	Difusa Localizado Nodular + Difuso
	Nível da neoplasia	-Derme papilar -Derme papilar e reticular
	Células/Alterações	- Células fusiformes - células endoteliais atípicas - depósito de hemossiderina - sinal do promontório - inclusões hialinas - hemácias extravasadas - vasos enovelados - capilares anômalos. - Figuras de Mitose
	Desmoplasia	Presente

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2015.

DISCUSSÃO

O sexo masculino é o mais afetado pelo SK em pessoas vivendo com HIV/Aids, possivelmente por um efeito protetor realizado pelo hormônio LH para o gênero feminino [1,20, 23]; Resultado semelhante ao desta pesquisa, que evidenciou acometimento majoritariamente de homens (92,31%). Um estudo realizado na cidade de São Paulo em 2017[22], corrobora com esta relação, pois apresentou quase a totalidade dos pacientes do sexo masculino sob a forma epidêmica afetados pela doença (73,3%).

A média de idade dos pacientes analisados foi de 36,5 anos. Dados semelhantes foram observados nos trabalhos de SOUZA L.A e colaboradores (2000), realizado com 100 pacientes, no qual a média para aqueles do sexo masculino foi 40 anos e, no sexo feminino, 29,8 anos, variando de 17 a 48 anos.

Evidenciou-se que a localização das lesões cutâneas variou bastante, de uma localização a um grande número de locais, inclusive com lesões em palato. Tal qual descrito nos trabalhos de Fonseca (1999), que afirmou que o local mais comum de acometimento é a pele, com distribuição para cabeça, pescoço e tronco, e variando de lesões isoladas a lesões disseminadas

Embora a presença do SK na cavidade oral seja particularmente comum, podendo ser o sintoma inicial da doença [11], foi encontrado em apenas um paciente desta pesquisa, o restante dos pacientes possuíram maior concentração de lesões em tórax, abdome e membros inferiores

As lesões encontradas foram máculas, placas infiltradas e nódulos, semelhante ao descrito na literatura que o quadro clínico desses pacientes é variável [13, 16], podendo iniciar com lesões do tipo máculas eritematosas, violáceas ou acastanhadas, assintomáticas, e evoluir para pápulas, placas, nódulos ou lesões tumorais, e sua disposição se faz ao longo das linhas de clivagem da pele.

Quanto ao tempo de infecção pelo HIV e ao tempo de lesão cutânea, foram encontrados pacientes com surgi-

mento precoce, com 1 mês de cada, até pacientes com infecção e lesões mais tardias, com 84 meses de lesão cutânea. Os achados descritos na literatura afirmam que o SK pode ocorrer como primeira manifestação da Aids, concomitante a outras manifestações ou tardiamente no curso da doença e que algumas lesões podem permanecer inalteradas por anos, outras surgirem em períodos de imunossupressão, mas que na maioria elas aparecem gradualmente durante semanas a meses de doença [4, 13, 1].

A histopatologia é o método padrão ouro para a confirmação diagnóstica do Sarcoma de Kaposi apresenta grande variedade de citohistológica, incluindo: proliferação de células fusiformes; vascularização anormal; sinal de promontório com dissecação do colágeno; infiltração perineural; depósitos de hemossiderina; inclusões hialinas; extravasamento de eritrócitos; invasão vascular; atipia celular; desmoplasia e figuras mitóticas [12, 20]. Dependendo do estágio clínico da doença, um tipo histológico particular poderia predominar.

A presença de células fusiformes constitui a base do diagnóstico, a maioria das biopsias apresentam células infectadas pelo HHV-8 [19]. Uma vez infectadas pelo HHV-8, as células endoteliais perdem a sua forma típica e assumem o fenótipo de fuso [15, 7]. Neste estudo, das 13 biópsias realizadas, em 12 (92,30%) foram observadas a presença de células fusiformes, presentes desde o estágio inicial macular até o grau mais avançado desta neoplasia, representado pela forma nodular.

A presença de vasos anormais está presente desde a fase macular, com células endoteliais tornando-se adelgaçadas, favorecendo a dissecação; vasos ramificados em proliferação que geralmente rodeiam vasos ectasiados, produzem o sinal do promontório, que se configura como a anastomose entre os vasos sanguíneos pré-existentes e os neoformados, com a protrusão dos vasos nativos em direção aos novos [9]. A presença do sinal do promontório foi visuali-

zada em 4 (30,76%) biópsias das 13 realizadas; sendo 1 na fase de mácula, 1 na fase de placa infiltrada e 2 na fase nodular, confirmando que o sinal do promontório pode estar presente desde as fases iniciais da neoplasia.

A partir do estágio de placa infiltrada, ocorre a ectasia de vasos, macrófagos repletos de hemossiderina e extravasamento de hemácias [8, 15]. Os depósitos de hemossiderina estiveram presentes em todas as 13 amostras biopsiadas (100%); as hemácias extravasadas foram observadas em 50% das máculas, em 75 % das placas infiltradas e em 100% dos nódulos.

A proliferação de células fusiformes torna-se mais intensa nas fases mais avançadas da neoplasia, como na fase nodular, nas quais as lesões tornam-se elevadas [6]. Nesta última fase, inicia-se o processo denominado desmoplasia, que é a tentativa de conter o tumor através da proliferação de fibroblastos (fibrose) ao redor da massa tumoral nodular [15]. A desmoplasia foi encontrada em 5 (71,45%) dos 7 nódulos biopsiados; não foi encontrada nos estágios de mácula e placa infiltrada, corroborando que a desmoplasia manifesta-se apenas nos estágios tardios do sarcoma de Kaposi, ou seja, na forma clínica nodular.

Figuras mitóticas são encontradas em neoplasias na qual a taxa de crescimento celular é acelerada, são os critérios mais objetivos para malignidade [14] apresentando células em mais de uma fase da mitose presentes na massa tumoral. Como a fase nodular é a que apresenta maior taxa de crescimento celular tumoral, nela se encontram as figuras de mitose [15]. Neste trabalho, as figuras mitóticas foram visualizadas em 1 biópsia (14,28%) das 7 biópsias realizadas em pacientes na fase clínica nodular, e nenhuma figura mitótica foi encontrada em análise histopatológica na fase de mácula ou placa infiltrada.

A forma epidêmica do SK estudada neste trabalho mostrou resultados semelhantes aos descritos na literatura. O diagnóstico precoce desta neoplasia por meio na análise clínica e histopatológica tem

finalidade terapêutica imediata e possui importância fundamental na diminuição da morbimortalidade em pacientes que possuem a forma epidêmica da doença.

NOTAS

Apoio financeiro

Este trabalho foi financiado por meio de bolsa de iniciação científica PIBIC/UFGA – AF

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo, informam ter tido acesso a todos os dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. ABOULAFIA, D. M. Kaposi's Sarcoma. **Clinics in Dermatology**; v.19, p.269–283, 2001.
2. BIGGAR, R.J. Human herpesvirus 8 in brazilian americans: a hyperendemic population with a new subtype. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 181, p.1562-1568, 2000.
3. FERNANDES, S. et al. Sarcomas cutâneos- do diagnóstico ao tratamento. **RevistaSPDV**, v. 70, n3, p. 321, ago. 2012.
4. FONSECA, B; BOLLELA, V; NETO, R. Sarcoma de kaposi e síndrome da imunodeficiência adquirida: características desta associação, incluindo novos conceitos sobre patogênese e tratamento. **Revista de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 32, p.26-39, jan./mar, 1999.
5. FREITAS, Ronaldo; LINHARES, Alexandre. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belém, Pará, Brazil. **Rev Inst. Med Trop**, v. 44, p. 309-313, SP, 2002.
6. FUKUMOTO, H. et al. Pathology of Kaposi's Sarcoma- associated herpesvirus infection. **Frontiers in Microbiology**. v.2, n. 175, p. 2-4, Japan, 2011.
7. GRAMOLELLIS, S; SHULTZ, T.F. The role of Kaposi Sarcoma associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi Sarcoma. **Journal of Pathology**. v.235, n.2, p. 368-370, 2015.
8. HONG, A.; LEE, I.C.S. Kaposi's Sarcoma: Clinico-pathological Analysis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Associated Cases. **Pathology Oncology Research**. v. 8, n 1, p. 31-34, 2002
9. JUNG, I. et al. Mesenchymal-to-endothelial transition in Kaposi sarcoma:

- A Histogeneti Hypothesis based on case series and literature review. **PLOS ONE**, v. 8, n. 8, p. 1530, Romania, 2013.
10. LEÃO, J.C.; ARAÚJO, A.C. de A.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. Scully. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v.57, n.4, p.175-186, SP, 2002.
 11. LIMA, CT. **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**. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, 2015.
 12. MOHANLAL, R. D; PATHER, S. Kaposi's Sarcoma, a South African perspective: demographic and pathological features. **SAM**, v.105, n. 5, p. 375, johannesburg, 2015.
 13. PORRO, A.M.; YOSHIOKA, M.C. Manifestações dermatológicas da infecção pelo HIV. **Anais brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 6, p. 665-691, nov./dez., 2000.
 14. REISNER, H. Patologia – Uma abordagem por estudos de casos. 1 ed. Rio de Janeiro: MCGRAW-HILL BRASIL.
 15. ROBBINS & COTRAN. Bases Patológicas das Doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 531-532.
 16. SANDERS, C. J. G., CANNINGA-VAN DIJK, MR, BORLEFFS J. C. Kaposi's sarcoma. **The lancet**, v. 364, p. 1549-1552, October, 2004.
 17. SANTOS, F. Pesquisa de segmentos do genoma do herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8) em espécimes biológicos obtidos de pacientes com HIV/AIDS, com e sem Sarcoma de Kposi. Associação com vias de transmissão viral. In: VI encontro do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, v. 64, supl. 2, p.208, 2005.
 18. SANTOS, M et al Lymphangiectatic Kaposi's sarcoma in a patient with AIDS Sarcoma de Kaposi linfangiectásico em paciente com Aids. **Anais brasileiros de Dermatologia**, v.88, n 2, p. 272, AM, Marc, 2013.
 19. SCHNEIDER, J. W; DITTMER, D. P. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. **An J. ClinDermatol**. v.18, n.4, p.530-535, EUA, 2017.
 20. SPEICHER, et al. Diagnostic Challenges of oral and cutaneous kaposi's sarcoma in resource-constrained setting. **J Oral Pathol Med**. v.44, n.10, p. 842-844. Australia. Jan.2015.
 21. SZAJERKA, T. Kaposi's sarcoma revisited. *Aids rev.* v. 9, n. 4, p. 230-236. Spain, 2007.
 22. TANCREDI et al. Prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com aids e fatores associados, São Paulo-SP, 2003-2010. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 26, n. 2, p.379-387, abr-jun, Brasília, 2017.
 23. TIUSSI, R.M; CAUS, A.L.O; DINIZ, L.M; LUCAS, E.A. Sarcoma de Kaposi: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. **An Bras Dermatol**, v 87, n 2, p. 220-227, ES, 2012.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SARCOMA DE KAPOSI EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: abordagem molecular, clínica, histopatológica e terapêutica

Pesquisador: Julius Caesar Mendes Soares Monteiro

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 1

CAAE: 34839414.7.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Pará
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 767.648

Data da Relatoria: 26/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP. Será realizado um estudo com dois braços simultâneos. No primeiro braço será analisado de forma transversal e retrospectiva as características demográficas, clínicas, histopatológicas e terapêuticas de pacientes infectados pelo HIV com confirmação histopatológica de Sarcoma de Kaposi. No segundo braço, de forma prospectiva e longitudinal, serão analisadas as características demográficas, clínicas, histopatológicas, terapêuticas e genéticas do hospedeiro e do HHV-8 em pacientes infectados pelo HIV-1 e Sarcoma de Kaposi.

O Herpesvirus Humano – 8 (HHV-8) foi identificado e caracterizado por Chang e colaboradores em 1994 em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA)¹. É membro da família Herpesviridae, subfamília Gammaherpesvirinae, gênero Rhadinovirus. É constituído de dupla fita de DNA e foram caracterizados 5 subtipos, A, B, C, D, E, F e Z. Este vírus foi rapidamente encontrado em todas as formas epidemiológicas de Sarcoma de Kaposi (SK) em pacientes SIDA a partir da década de 1980, indicando ser o provável agente etiológico. Este tumor que afeta a

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.073-000

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cep@jbb@ufpa.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA**



Continuação do Parecer: 707.048

corrente sanguínea e vasos linfáticos é caracterizado por lesões neoplásicas cutâneas e/ou viscerais. São descritas quatro

classificações clínico-epidemiológicas: SK clássico, SK endêmico, SK iatrogênico e SK epidêmico associado à SIDA. A presença do HHV-8 no epitélio acometido é imprescindível para o processo neoplásico, desencadeando uma resposta inflamatória local e surgimento de células tumorais fusiformes com proliferação anormal de vasos e extravasamento de glóbulos vermelhos com depósitos de hemossiderina e acentuado infiltrado inflamatório. Estudos tem demonstrado que a frequência de indivíduos que já entraram em contato com este vírus não é uniforme, apresentando-se uma soroprevalência baixa (10%) no norte da Europa, Ásia e América do Norte; Intermediária (20-30%) no mediterrâneo, leste da Europa e Caribe; alta prevalência (>50%) na África Central e do Sul. No Brasil, tem-se verificado prevalências distintas, variando de 1,1% em indivíduos hígidos, 20,4%-25,9% em pacientes infectados pelo HIV, 75,3% em descendentes de ameríndios na Amazônia¹⁶. Desta forma, há poucos trabalhos que relacionam o subtipo viral com a apresentação clínica e histopatológica do SK, e o presente estudo propõem-se a realizar esta investigação de forma a contribuir na caracterização do SK em uma amostra de pacientes infectados pelo HIV-1 da Amazônia Brasileira.

Hipótese:

Nula: Não há características demográficas, clínicas, histopatológicas, virais e genéticas do hospedeiro que influenciam no curso da doença Sarcoma de Kaposi em pacientes coinfectados pelo HIV-1. Alternativa: Há características demográficas, clínicas, histopatológicas, virais e genéticas do hospedeiro que influenciam no curso da doença Sarcoma de Kaposi em pacientes coinfectados pelo HIV-1. Alternativa: Há características demográficas, clínicas, histopatológicas, virais e genéticas do hospedeiro que influenciam no curso da doença Sarcoma de Kaposi em pacientes coinfectados pelo HIV-1. Alternativa: Há características demográficas, clínicas, histopatológicas, virais e genéticas do hospedeiro que influenciam no curso da doença Sarcoma de Kaposi em pacientes coinfectados pelo HIV-1.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar e relacionar características demográficas, clínicas, histopatológicas, genéticas virais e do hospedeiro com o curso do Sarcoma de Kaposi e resposta ao tratamento em pacientes coinfectados pelo HIV-1.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (011)3201-8754

Fax: (011)3201-8663

E-mail: cep@hbb@yahoo.com.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA**



Continuação do Parecer: 767.848

Objetivo Secundário:

- Identificar retrospectivamente as características clínicas, demográficas, histopatológicas e terapêuticas de pacientes infectados pelo HIV-1 com Sarcoma de Kaposi;
- Determinar prospectivamente a prevalência da coinfeção pelo HHV-8 e caracterizar seus subtipos virais em pacientes infectados pelo HIV-1 com Sarcoma de Kaposi;
- Relacionar as características virais e genéticas do hospedeiro com a apresentação clínica da lesão e com as alterações morfológicas à histopatologia;
- Relacionar as características virais, genéticas do hospedeiro, apresentação clínica e alterações morfológicas com a contagem de Linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV-1;
- Relacionar as características virais, genéticas do hospedeiro, apresentação clínica e alterações morfológicas com o estadiamento do Sarcoma de Kaposi.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos desta pesquisa em relação o sujeito da pesquisa poderá se relacionar com constrangimentos, com dor no local da punção venosa ou no local da biópsia ou com quebra de sigilo. Estes riscos serão fortemente vigiados pelos pesquisadores, evitando-se falar sobre a pesquisa na frente de terceiros, não divulgação de nomes dos pacientes e adotando-se técnica apropriada para a coleta da amostra sanguínea.

Benefícios:

Os benefícios deste estudo não se reverterão de modo direto à curto prazo aos sujeitos da pesquisa do primeiro braço do estudo, e poderá se reverter em diagnóstico histopatológico ou não de Sarcoma de Kaposi para os indivíduos do segundo braço. Porém possibilitará o conhecimento epidemiológico de um estudo pioneiro acerca das características demográficas, clínicas, genéticas, histopatológicas do Sarcoma de Kaposi na população amazônica, inferindo possibilidade de evolução desfavorável da doença e da possível resposta terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa terá como critério de inclusão indivíduos maiores de 18 anos; indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV-1, segundo o algoritmo do Ministério da Saúde do Brasil e indivíduos com suspeita clínica dermatológica e confirmação histopatológica de SK. E como de exclusão antecedente pessoal prévio de SK com tratamento quimioterápico; pacientes grávidas e indivíduos portadores de outras neoplasias. Possibilitará o conhecimento epidemiológico de um estudo pioneiro acerca das características demográficas, clínicas, genéticas,

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4467

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cepujbb@yahoo.com.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA**



Continuação do Parecer: 707.048

histopatológicas do Sarcoma de Kaposi na população amazônica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados e de acordo com as resoluções da CONEP.

Recomendações:

Deverá ser informado ao CEP:

Envio de Relatório de Cancelamento;

Envio de Relatório de Suspensão de projeto;

Comunicação de Término do projeto.

Deverá ser encaminhado relatório Parcial (semestral) e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado por este Colegiado na reunião do dia 01/09/2014.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Além de apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; de elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Cabe ainda ao pesquisador:

1- desenvolver o projeto conforme delineado;

2- Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa. Os relatórios deverão ser inseridos no Sistema Plataforma Brasil pelo ícone "Inserir Notificação" disponível para projetos

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephu@bb@ufpa.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA**



Continuação do Parecer: 787.848

aprovados.

- 3- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP, a qualquer momento;
- 4- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 05 anos após o término da pesquisa;
- 5- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- 6- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

BELEM, 11 de Setembro de 2014

[Assinatura]
Assinado por:
João Soares Felício
(Coordenador)

[Assinatura]
Ana Maria Calabrita Cardoso
Coordenador Adjunto do
CEP / HU208 / UFPA

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA CEP: 66.073-000
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-6754 Fax: (91)3201-6663 E-mail: cep@ufpa.br