



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**ANA DANIELLE TAVARES DA SILVA**

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE POR SARCOMA DE**  
**KAPOSI EM PACIENTES COM AIDS NO CEARÁ**

**FORTALEZA**

**2024**

ANA DANIELLE TAVARES DA SILVA

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE POR SARCOMA DE KAPOSÍ  
EM PACIENTES COM AIDS NO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

Orientador: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno.

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S578f Silva, Ana Danielle Tavares da.  
Fatores de risco associados à mortalidade por Sarcoma de Kaposi em pacientes com aids no Ceará /  
Ana Danielle Tavares da Silva. – 2024.  
76 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2024.  
Orientação: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno.
1. KSHV. 2. sarcoma de Kaposi. 3. HIV. 4. Síndrome da imunodeficiência adquirida. I. Título.  
CDD 610
-

ANA DANIELLE TAVARES DA SILVA

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE POR SARCOMA DE KAPOSI  
EM PACIENTES COM AIDS NO CEARÁ.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

Aprovado em: 02/10/2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

PROFA. DRA. LISANDRA SERRA DAMASCENO - UFC  
(ORIENTADORA)

---

PROF. DR. ROBERTO DA JUSTA PIRES NETO - UFC

---

PROF. DR. CARLOS HENRIQUE MORAIS DE ALENCAR - UFC

---

PROFA. DRA. JULIANA DOS SANTOS BARBOSA NETTO - FIOCRUZ

À todas as vítimas do sarcoma de Kaposi no estado do Ceará (*in memoriam*) e suas famílias.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, pelo amor e apoio incondicionais em todos os momentos e pelo incentivo constante à busca pelo conhecimento. Ao meu marido Robério, minha eterna fonte de apoio, pela paciência, compreensão e por nunca desistir de mim, mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, oferecendo carinho e palavras de encorajamento.

Um agradecimento especial ao meu psicólogo, Daniel Cabral, cuja ajuda foi essencial na minha busca pelo autoconhecimento, permitindo-me manter o foco e a resiliência necessários para concluir este projeto.

Aos meus colegas do Hospital São José, que inspiraram e tornaram possível a realização desta pesquisa, e à dedicada equipe do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), pelo empenho na busca pelos prontuários. Agradeço também à equipe do Núcleo de Vigilância Epidemiológica pela disponibilidade e acesso aos dados fundamentais do SINAN, que tanto contribuíram para este trabalho.

À Juliana Netto, minha eterna *staff* e amiga, por ter sido a pessoa que me ensinou sobre SK e despertou em mim um carinho especial pela doença.

Minha profunda gratidão à minha orientadora, Dra Lisandra Serra, por toda a orientação, confiança, paciência e pela compreensão, especialmente nos momentos de ansiedade.

Por fim, agradeço aos professores da banca examinadora por gentilmente aceitarem participar deste processo e pelas sugestões que enriqueceram ainda mais este trabalho.

*“Acima de tudo, mostre os dados.”* (Edward R. Tufte).

## RESUMO

Este estudo investigou os fatores associados à mortalidade por Sarcoma de Kaposi (SK) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) no Ceará, entre 2012 e 2022. Realizou-se uma coorte retrospectiva no Hospital São José de Doenças Infecciosas, com coleta de dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais, de estadiamento e tratamento. A sobrevida foi estimada por curvas de Kaplan-Meier, e os fatores associados à mortalidade analisados por regressão logística. Foram incluídos 123 pacientes. A incidência de SK foi de 12,4 casos por 1.000 PVHA, predominando em homens (96,7%), com idade mediana de 34 anos. Em 35% dos casos, a orientação sexual foi registrada como homens que fazem sexo com homens (HSH) ou bissexual. A maioria (67,5%) foi diagnosticado com SK até seis meses após o diagnóstico do HIV. O estadiamento T1S1 foi o mais frequente (58,5%), com acometimento predominante da pele, mucosas e trato gastrointestinal. Em 75% dos pacientes submetidos a endoscopias, observaram-se lesões no trato gastrointestinal, sobretudo no estômago. Alterações radiográficas, como infiltrados pulmonares e derrame pleural, estiveram presentes em dois terços dos casos avaliados. Coinfecções oportunistas foram comuns. A mortalidade geral foi de 35,8%. A mortalidade associou-se significativamente ao escore KPS  $\leq 70$ , a presença de edema, anemia plaquetopenia e hipoalbuminemia. A quimioterapia demonstrou efeito protetor, reduzindo em 98% a chance de óbito entre pacientes com estadiamento T1. A terapia antirretroviral (TARV) isoladamente não foi suficiente para reverter desfechos desfavoráveis em casos avançados. A sobrevida global estimada em 12 meses foi de 68,7% e, em cinco anos, de 59,8%. O acesso limitado à quimioterapia contribuiu para elevada mortalidade, evidenciando desigualdades no manejo clínico. Conclui-se que o diagnóstico tardio e as barreiras no acesso à quimioterapia colaboram para a alta mortalidade por SK no Ceará. Estratégias voltadas ao diagnóstico precoce, estadiamento adequado e manejo integrado entre infectologia e oncologia são essenciais para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes. O estudo reforça a necessidade de políticas públicas que promovam a equidade no acesso ao cuidado oncológico e enfrentem as disparidades regionais na atenção à saúde de PVHA.

**Palavras-chave:** KSHV; sarcoma de Kaposi; HIV; síndrome da imunodeficiência adquirida.

## ABSTRACT

This study investigated factors associated with mortality from Kaposi's sarcoma (KS) in people living with HIV/AIDS (PLWHA) in Ceará, Brazil, between 2012 and 2022. A retrospective cohort was conducted at the Hospital São José de Doenças Infecciosas, with data collection on sociodemographic, clinical, laboratory, staging, and treatment characteristics. Survival was estimated using Kaplan-Meier curves, and factors associated with mortality were analyzed by logistic regression. A total of 123 patients were included, with an incidence of 12.4 KS cases per 1,000 PLWHA, predominantly among men (96.7%) with a median age of 34 years. In 35% of cases, sexual orientation was reported as men who have sex with men (MSM) or bisexual. Most patients (67.5%) were diagnosed with KS within six months of HIV diagnosis. Advanced staging (T1S1) was most common (58.5%), with frequent involvement of skin, mucosae, and the gastrointestinal tract. Among those who underwent endoscopy, 75% had gastrointestinal lesions, mainly in the stomach. Radiographic findings such as pulmonary infiltrates and pleural effusion were present in two-thirds of the evaluated cases. Opportunistic coinfections were frequent. Overall mortality was 35.8%. Mortality was significantly associated with a Karnofsky score  $\leq 70$ , presence of edema, anemia, thrombocytopenia, and hypoalbuminemia. Chemotherapy was a protective factor, reducing the risk of death by 98% among patients with T1 staging. Antiretroviral therapy (ART) alone was insufficient to reverse poor outcomes in advanced disease. Estimated overall survival was 68.7% at 12 months and 59.8% at five years. Limited access to chemotherapy contributed to high mortality, highlighting inequalities in clinical management. The findings suggest that late diagnosis and restricted access to chemotherapy are major contributors to KS-related mortality in Ceará. Strategies aimed at early diagnosis, appropriate staging, and integrated management between infectious diseases and oncology are essential to improve survival and quality of life. This study underscores the need for public policies that promote equitable access to cancer care and address regional disparities in the health care of PLWHA.

**Keywords:** KSHV; sarcoma, Kaposi; HIV; acquired immunodeficiency syndrome.

## LISTA DE FIGURAS

|           |                                                                                                                                              |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1  | – Taxa bruta de incidência de SK por 100.000 habitantes, ambos os sexos, acima de 20 anos, em 2022 .....                                     | 21 |
| Figura 2  | – Árvore filogenética dos herpesvírus .....                                                                                                  | 22 |
| Figura 3  | – Soroprevalência do KSHV por região .....                                                                                                   | 23 |
| Figura 4  | – Diversidade genotípica do KSHV por país/origem .....                                                                                       | 24 |
| Figura 5  | – Ciclo viral do KSHV .....                                                                                                                  | 25 |
| Figura 6  | – Modelo de transformação celular pelo KSHV .....                                                                                            | 26 |
| Figura 7  | – Processo de seleção dos prontuários de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 – 2022 .....                                    | 43 |
| Figura 8  | – Características das lesões em pele e cavidade oral de pacientes com SK associado ao HIV/aids .....                                         | 45 |
| Figura 9  | – Imagens endoscópicas de SK associado ao HIV/aids .....                                                                                     | 46 |
| Figura 10 | – Tomografia de tórax de paciente com quadro clínico sugestivo de SK pulmonar .....                                                          | 47 |
| Figura 11 | – Curvas de sobrevida segundo edema, carga viral, anemia e plaquetopenia em pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 – 2022 ..... | 54 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|           |                                                                                                                          |    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 | – Alterações radiográficas em pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022 .....                           | 47 |
| Gráfico 2 | – Evolução anual de casos e óbitos de SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012-2022 .....                                   | 50 |
| Gráfico 3 | – Sobrevida de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022 .....                                          | 53 |
| Gráfico 4 | – Curva de sobrevida em um ano de pacientes com SK associado ao HIV/aids, com estadiamento T1, no HSJ, 2012 – 2022 ..... | 55 |

## **LISTA DE QUADROS**

|          |                                                                     |    |
|----------|---------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 | – Classificação para estadiamento do SK associado ao HIV/aids ..... | 33 |
|----------|---------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE TABELAS

|          |                                                                                                                             |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | – Definição de caso da KICS .....                                                                                           | 31 |
| Tabela 2 | – Características epidemiológicas e clínicas do SK associado ao HIV/aids no<br>HSJ, 2012 - 2022 .....                       | 44 |
| Tabela 3 | – Características laboratoriais de pacientes com SK associado ao HIV/aids no<br>HSJ, 2012 - 2022 .....                      | 48 |
| Tabela 4 | – Fatores associados ao óbito de pacientes com SK associado ao HIV/aids no<br>HSJ, 2012 – 2022 .....                        | 50 |
| Tabela 5 | – Análise multivariada dos fatores associado ao óbito de paciente com SK<br>associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 – 2022 ..... | 52 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACTG    | AIDS Clinical Trial Group                                                                                                                                                                                         |
| BCL2    | B-cell CLL/lymphoma2 (em português, proteína 2 do linfoma de células B)                                                                                                                                           |
| CD      | Cluster of Differentiation (em português, Cluster de Diferenciação)                                                                                                                                               |
| DC-SIGN | C-type lectin receptor present on the surface of both macrophages and dendritic cells (em português, molécula não integrina, captadora da molécula de adesão intercelular 3 e específica das células dendríticas) |
| DCM     | Doença de Castleman multicêntrica                                                                                                                                                                                 |
| DNA     | Deoxyribonucleic acid (em português, Ácido desoxirribonucleico)                                                                                                                                                   |
| EBV     | Epstein–Barr virus (em português, vírus Epstein–Barr)                                                                                                                                                             |
| EHV-1   | Equine herpesviruses type 1 (em português, herpesvírus equino tipo 1)                                                                                                                                             |
| EHV-2   | Equine herpesviruses type 2 (em português, herpesvírus equino tipo 2)                                                                                                                                             |
| ERK     | extracellularly regulated kinase (em português, cinase reguladora extracelular)                                                                                                                                   |
| FLIP    | FLICE-like inhibitory protein (em português, proteína inibidora do tipo FLICE)                                                                                                                                    |
| gp      | Glicoproteína                                                                                                                                                                                                     |
| GPCR    | G protein-coupled receptors (em português, Receptores acoplados a proteína G)                                                                                                                                     |
| HCMV    | Human Cytomegalovirus (em português, Citomegalovírus)                                                                                                                                                             |
| HHV-6   | Human Herpesvirus-6 (em português, herpesvírus humano tipo 6)                                                                                                                                                     |
| HHV-7   | Human Herpesvirus-7 (em português, herpesvírus humano tipo 7)                                                                                                                                                     |
| HHV-8   | Human Herpesvirus-8 (em português, herpesvírus humano tipo 8)                                                                                                                                                     |
| HIV     | Human Immunodeficiency Virus (em português, vírus da imunodeficiência humana)                                                                                                                                     |
| HSH     | Homens que fazem sexo com homens                                                                                                                                                                                  |
| HSV-1   | Herpes simplex virus type 1 (em português, herpesvírus simplex tipo 1)                                                                                                                                            |
| HSV-2   | Herpes simplex virus type 2 (em português, herpesvírus simplex tipo 2)                                                                                                                                            |
| HVS     | Herpesvirus saimiri                                                                                                                                                                                               |

|          |                                                                                                                                                              |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IAPs     | Inhibitor of apoptosis proteins (em português, inibidor de proteínas de apoptose)                                                                            |
| IAP      | Inhibitor of apoptosis proteins (em português, inibidor de proteínas de apoptose)                                                                            |
| IFN      | Interferon                                                                                                                                                   |
| IL       | Interleucina                                                                                                                                                 |
| IO       | Infecção oportunista                                                                                                                                         |
| IRF      | Interferon regulatory factor (em português, Fatores reguladores de interferon)                                                                               |
| IRIS     | Síndrome inflamatória da reconstituição imune                                                                                                                |
| IST      | Infecções sexualmente transmissíveis                                                                                                                         |
| JAK-STAT | Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (em português, via de sinalização Janus Quinase e transdutor de sinal/ativador da transcrição) |
| KICS     | KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (em português, Síndrome de citocinas inflamatórias associada ao KSHV)                                                    |
| KSHV     | Kaposi sarcoma herpesvirus (em português, Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi)                                                                        |
| LANA-1   | Latency-associated nuclear antigen (em português, antígeno nuclear associado a latência)                                                                     |
| LNH      | Linfoma não-hodgkin                                                                                                                                          |
| LYVE-1   | Lymphatic vessel endothelial receptor 1 (em português, receptor de hialuronano endotelial de vasos linfáticos 1)                                             |
| MAPK     | Mitogen-activated protein kinases (proteínas cinases ativadas por mitógenos)                                                                                 |
| ORF      | Open reading frame (em português, fase de leitura aberta)                                                                                                    |
| pb       | pares de bases                                                                                                                                               |
| PCR      | Proteína C reativa                                                                                                                                           |
| PDGF     | platelet-derived growth factor (em português, fator de crescimento derivado de plaquetas)                                                                    |
| PEL      | Primary effusion lymphoma (em português, Linfoma de efusão primária)                                                                                         |
| PI3K-AKT | Phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B (em português,                                                                                               |

|              |                                                                                              |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | Fosfoinositideo 3 Quinase/Proteína Quinase B)                                                |
| PKC          | protein kinase C (em português, proteína quinase C)                                          |
| Proteína Tat | Proteína Trans-ativador da transcrição                                                       |
| PRV          | Pseudorabies vírus (em português, Vírus da pseudo-raiva)                                     |
| PVHA         | Pessoa vivendo com HIV/aids                                                                  |
| RNA          | Ribonucleic acid (em português, Ácido ribonucleico)                                          |
| SINAN        | Sistema de Notificação de Agravos de Notificação                                             |
| SK           | Sarcoma de Kaposi                                                                            |
| TARV         | Terapia antirretroviral                                                                      |
| TPA          | 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate (em português, acetato de tetradecanoilforbol miristil) |
| vCCCL        | Viral-encoded chemokines (em português, quimiocinas codificadas por vírus)                   |
| VEGF         | Vascular endothelial growth factor (em português, fator de crescimento endotelial vascular)  |
| VZV          | Varicella zoster virus (em português, Vírus varicela-zoster)                                 |
| xCT          | Cystine-glutamate transporter (em português, transportador de glutamato-cistina)             |

## SUMÁRIO

|                |                                                                                  |           |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>       | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                          | <b>19</b> |
| <b>1.1</b>     | <b>Sarcoma de Kaposi: definição e tipos .....</b>                                | <b>19</b> |
| <b>1.2</b>     | <b>Histórico e epidemiologia do Sarcoma de Kaposi .....</b>                      | <b>20</b> |
| <b>1.3</b>     | <b>Agente etiológico .....</b>                                                   | <b>21</b> |
| <b>1.4</b>     | <b>Patogênese molecular .....</b>                                                | <b>25</b> |
| <b>1.5</b>     | <b>Fatores de risco para SK associado ao HIV/aids .....</b>                      | <b>27</b> |
| <b>1.6</b>     | <b>Características clínicas do Sarcoma de Kaposi .....</b>                       | <b>28</b> |
| <b>1.6.1</b>   | <b><i>Doença cutânea e visceral .....</i></b>                                    | <b>28</b> |
| <b>1.6.2</b>   | <b><i>Síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS) .....</i></b>         | <b>29</b> |
| <b>1.7</b>     | <b>Doenças relacionadas ao KSHV .....</b>                                        | <b>30</b> |
| <b>1.7.1</b>   | <b><i>Doença de Castleman multicêntrica (DCM) .....</i></b>                      | <b>30</b> |
| <b>1.7.2</b>   | <b><i>Linfoma primário de efusão (PEL) .....</i></b>                             | <b>30</b> |
| <b>1.7.3</b>   | <b><i>Síndrome de citocinas inflamatórias associadas ao KSHV (KISC).....</i></b> | <b>31</b> |
| <b>1.8</b>     | <b>Diagnóstico do Sarcoma de Kaposi .....</b>                                    | <b>32</b> |
| <b>1.9</b>     | <b>Estadiamento do SK associado ao HIV/aids .....</b>                            | <b>33</b> |
| <b>1.10</b>    | <b>Fatores de risco para mortalidade por SK associado ao HIV/aids .....</b>      | <b>34</b> |
| <b>1.11</b>    | <b>Tratamento do SK associado ao HIV/aids .....</b>                              | <b>35</b> |
| <b>2</b>       | <b>JUSTIFICATIVA .....</b>                                                       | <b>37</b> |
| <b>3</b>       | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                           | <b>38</b> |
| <b>3.1</b>     | <b>Geral .....</b>                                                               | <b>38</b> |
| <b>3.2</b>     | <b>Específicos .....</b>                                                         | <b>38</b> |
| <b>4</b>       | <b>METODOLOGIA .....</b>                                                         | <b>39</b> |
| <b>4.1</b>     | <b>Desenho do estudo .....</b>                                                   | <b>39</b> |
| <b>4.2</b>     | <b>Local do estudo .....</b>                                                     | <b>39</b> |
| <b>4.3</b>     | <b>População e amostragem .....</b>                                              | <b>39</b> |
| <b>4.3.1</b>   | <b><i>População .....</i></b>                                                    | <b>39</b> |
| <b>4.3.1.1</b> | <b>Plano de recrutamento .....</b>                                               | <b>39</b> |
| <b>4.3.1.2</b> | <b>Critérios de inclusão .....</b>                                               | <b>40</b> |
| <b>4.3.1.3</b> | <b>Critérios de exclusão .....</b>                                               | <b>40</b> |
| <b>4.3.2</b>   | <b><i>Amostragem .....</i></b>                                                   | <b>40</b> |
| <b>4.4</b>     | <b>Coleta de dados .....</b>                                                     | <b>40</b> |

|       |                                                        |    |
|-------|--------------------------------------------------------|----|
| 4.4.1 | <i>Instrumento</i> .....                               | 40 |
| 4.4.2 | <i>Variáveis investigadas</i> .....                    | 40 |
| 4.5   | <b>Análise dos dados</b> .....                         | 41 |
| 4.6   | <b>Aspectos éticos</b> .....                           | 42 |
| 5     | <b>RESULTADOS</b> .....                                | 43 |
| 6     | <b>DISCUSSÃO</b> .....                                 | 56 |
| 7     | <b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....                      | 60 |
| 8     | <b>CONCLUSÃO</b> .....                                 | 61 |
|       | <b>REFERÊNCIAS</b> .....                               | 62 |
|       | <b>APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS</b> .....     | 71 |
|       | <b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....      | 75 |
|       | <b>ANEXO B – ESCALA PERFORMANCE DE KARNOFSKY</b> ..... | 76 |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Sarcoma de Kaposi: definição e tipos

O sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia vascular multicêntrica de baixo grau, caracterizada por lesões angioproliferativas que podem se apresentar em locais mucocutâneos, mas também podem envolver órgãos viscerais (CESARMAN et al., 2019; RADU; PANTANOWITZ, 2013). Descrito pela primeira vez em 1872 pelo médico dermatologista húngaro Moritz Kaposi como um sarcoma pigmentar múltiplo, idiopático, da pele (KAPOSI, 1872).

Existem quatro principais formas epidemiológicas-clínicas de SK: clássica, endêmica (africana), iatrogênica (associada a transplante) e epidêmica (associada à aids), classificadas com base nas circunstâncias em que se desenvolvem (REID et al., 2023). No entanto, todas elas apresentam características histopatológicas indistinguíveis (MARCOVAL et al., 2019).

O SK clássico afeta tipicamente homens idosos de origem mediterrânea, leste da Europa, Oriente Médio e/ou judeus Ashkenazi. Geralmente se apresenta como lesões cutâneas indolentes nas extremidades inferiores que progridem lentamente ao longo de anos a décadas (SZAJERKA; JABLECKI, 2007).

O SK endêmico ocorre em crianças e adultos mais jovens na África equatorial. É frequentemente mais agressivo do que o SK clássico, com envolvimento potencial de órgãos viscerais, ossos e linfonodos. A sua presença remonta a um período anterior à epidemia de HIV/aids, o que indica que essa condição não está diretamente associada à infecção pelo HIV (DALLA PRIA et al., 2019).

O SK iatrogênico ocorre em pacientes submetidos à terapia imunossupressora, como receptores de transplante de órgãos sólidos. Pode ser agressivo, envolvendo linfonodos, mucosa e órgãos viscerais, mas frequentemente responde à redução ou cessação da imunossupressão. A incidência é maior entre os receptores de transplante renal, com um tempo médio de desenvolvimento de 16 meses após o transplante (MARCOVAL et al., 2019).

O SK epidêmico é uma doença definidora de aids e é mais comum e agressiva em indivíduos com infecção avançada pelo HIV. Frequentemente envolve órgãos viscerais e linfonodos e está associada à imunossupressão grave (CESARMAN et al., 2019).

Adicionalmente, uma quinta variante, denominada SK não epidêmico, foi descrita em homens que fazem sexo com homens (HSH) jovens, sem imunodeficiência identificável.

Esta variante se assemelha ao SK clássico em apresentação e prognóstico (DENIS et al., 2018; RASHIDGHAMAT et al., 2014).

## 1.2 Histórico e epidemiologia do Sarcoma de Kaposi

O SK era uma doença rara que afetava, sobretudo, homens de origem mediterrânea ou do leste europeu (SK clássico) e crianças e adultos jovens da África subsaariana (SK endêmico). No entanto, no início da década de 1980, a incidência aumentou particularmente entre os HSH (BOSHOF; WEISS, 2001; LIU et al., 2018).

Nesse período, o SK emergiu como uma das principais manifestações clínicas da aids, com os primeiros casos relatados em 1981 (STERNBACH; VARON, 1995). Tornou-se rapidamente a neoplasia mais comum associada à aids, ocorrendo em 20-30% dos indivíduos infectados pelo HIV nos primeiros anos da epidemia (HERMANS, 2000).

Nos Estados Unidos, aproximadamente 95% dos casos de SK associado à aids foram diagnosticados em HSH, enquanto cerca de 26% dos HSH infectados pelo HIV desenvolveram SK ao longo do curso da aids (ARRUDA et al., 2014).

A incidência do SK na África subsaariana aumentou cerca de 20 vezes desde o início da epidemia de aids, tornando-se o câncer mais frequente em homens e o segundo mais frequente em mulheres (CESARMAN et al., 2019). Durante a era pré-terapia antirretroviral (TARV) altamente ativa (1981-2000), a incidência foi de 50,8 casos 100.000 homens e 20,3 por 100.000 mulheres no Zimbábue (MOTLHALE et al., 2022).

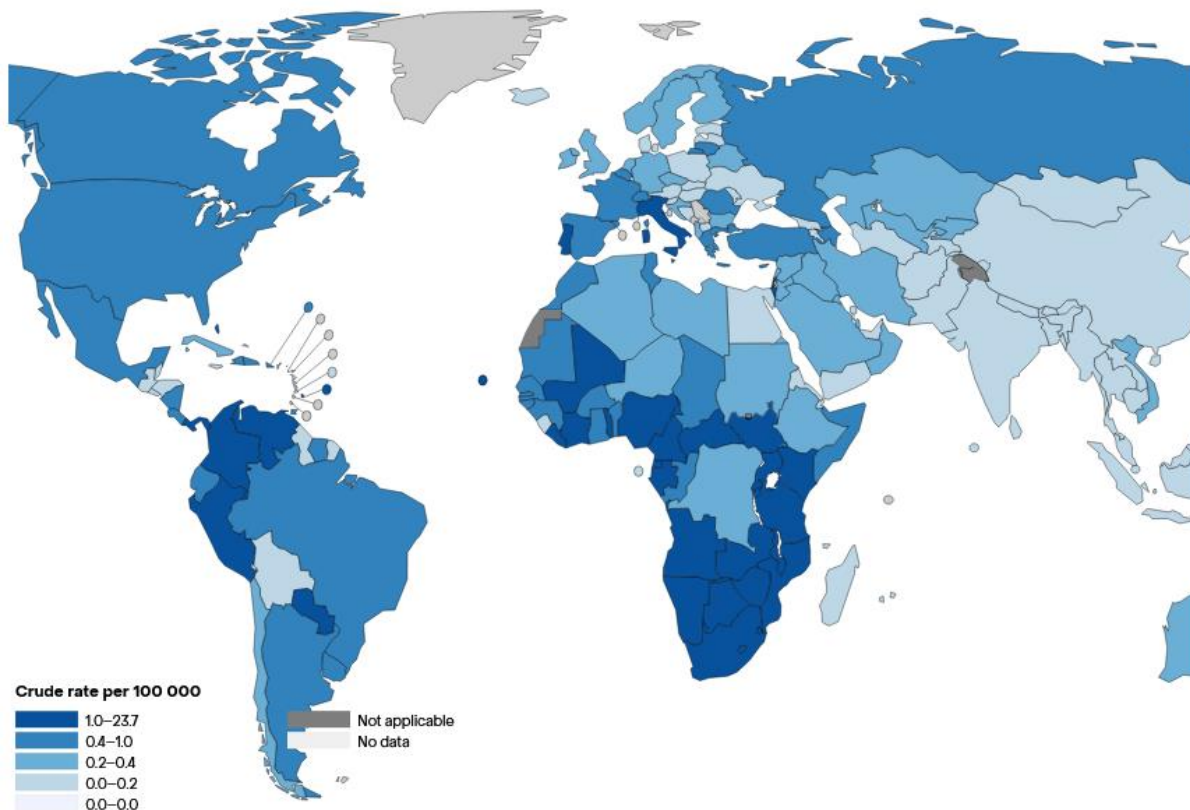
As taxas de incidência na era pré-TARV na América Latina e na América do Sul não são bem documentadas. No entanto, no Brasil, entre 1982 e 2009, foram notificados 11.731 casos de SK, com uma prevalência de 2,4% entre os casos de aids (SARACENI et al., 2013).

A introdução da TARV teve um impacto significativo na incidência do SK em diferentes regiões geográficas, com variações entre a África Subsaariana, Europa e América do Norte. Estudos que comparam a incidência de SK nas eras pré e pós-TARV estimam uma redução de mais de 70% na incidência (SEMEERE; BUSAKHALA; MARTIN, 2012).

A África continua sendo a região mais afetada (Figura 1), com uma taxa de incidência de 3,5 novos casos por 100.000 habitantes acima dos 20 anos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2022). Na África do Sul, a taxa de incidência é significativamente maior do que em outras regiões, com taxas de 1.682 por 100.000 pessoas-ano em pacientes sem TARV e 138 por 100.000 pessoas-ano em pacientes em TARV

(BOHLIUS et al., 2014).

Figura 1 - Taxa bruta de incidência de SK por 100.000 habitantes, ambos os sexos, acima de 20 anos, em 2022.



Fonte: Globocan 2022.

Na América Latina, incluindo o Brasil, de 2000 a 2017, a incidência de SK caiu de 55,1 para 3,0 por 1.000 pessoas-ano, com redução mais pronunciada após 90 dias do início da TARV (CASTILHO et al., 2021).

Embora a incidência tenha diminuído, o SK mantém uma carga significativa em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) com um risco aproximadamente 315 vezes maior em comparação com a população geral (LIU et al., 2018). O SK permanece como o câncer mais frequente entre as PVHA (TANAKA et al., 2017).

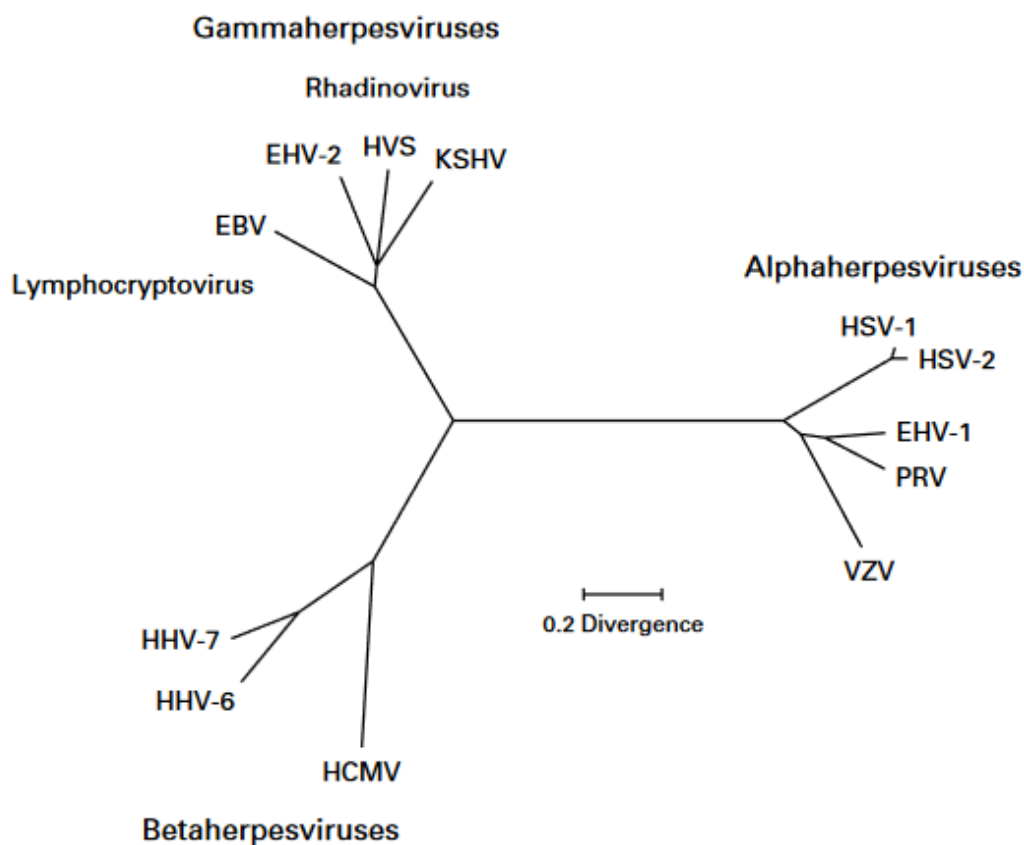
### 1.3 Agente etiológico

A descoberta do herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), também conhecido como herpesvírus humano 8 (HHV-8), em 1994, foi um avanço significativo na compreensão do SK (CESARMAN et al., 2019). Em biópsias de pele de pacientes com aids e SK, foram identificados dois fragmentos virais de 330 e 631 pares de bases (pb). Esses

fragmentos mostraram-se filogeneticamente relacionados ao vírus Epstein-Barr (EBV) e ao herpesvírus saimiri (HVS) (LI et al., 2017).

Os herpesvírus estão divididos em três subfamílias (Figura 2). O KSHV, assim como o EBV, pertence à subfamília Gammaherpesvirineae, conhecida por causar neoplasias. Além do SK, o KSHV está associado ao linfoma de efusão primária (PEL), à doença de Castleman multicêntrica (DCM), ao linfoma não-Hodgkin (LNH) de grandes células B (CESARMAN et al., 2019) e à síndrome de citocinas inflamatórias associada ao KSHV (KICS) (POLIZZOTTO et al., 2016a).

Figura 2 – Árvore filogenética dos herpesvírus.



Fonte: Antman; Chang (2000).

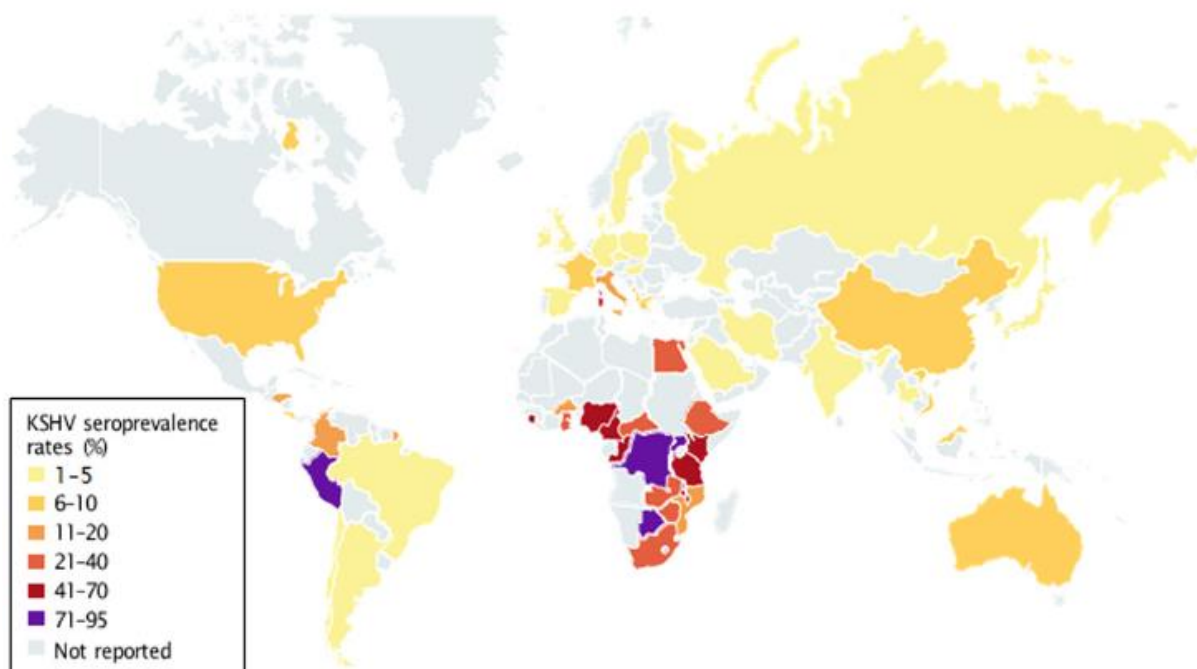
EBV: Epstein-Barr, EHV-2: herpesvírus equino tipo 2, HVS herpesvirus saimiri, HSV-1: herpesvírus simplex tipo 1, HSV-2: herpesvírus simplex tipo 2, EHV-1: herpesvírus equino tipo 1, PRV: Vírus da pseudo-raiva (ou herpesvírus suíno tipo 1), VZV: vírus varicela-zoster, HCMV: Citomegalovírus, HHV-6: herpesvírus humano tipo 6 e HHV-7: Herpesvírus humano tipo 7.

A soroprevalência do KSHV varia significativamente ao redor do mundo (Figura 3). Na África Subsaariana, mais de 40% da população apresenta anticorpos contra o vírus (MAMIMANDJAMI et al., 2021). Nos países mediterrâneos, a soroprevalência é de cerca de 10% na população geral. Nos Estados Unidos, a soroprevalência varia de 5 a 10%

(CHATLYNNE; ABLASHI, 1999).

No Brasil, a soroprevalência varia conforme a região e o grupo populacional. Em Pernambuco, a prevalência entre PVHA é de 28,6%, alcançando 38,6% entre os HSH. Em Santos, a soroprevalência em PVHA é de 13,9%, com aumento para 32,5% entre os HSH. Em São Paulo, a soroprevalência entre crianças e adultos jovens varia de 1,0% a 4,1%, enquanto entre os HSH não infectados pelo HIV é de 32,6%, e entre as PVHA chega a 39,2%. No Amazonas, entre a população indígena, a taxa atinge 56,8% (DE OLIVEIRA MENDES CAHÚ et al., 2016; PIERROTTI et al., 2005; SOUZA et al., 2004).

Figura 3 - Soroprevalência do KSHV por região.



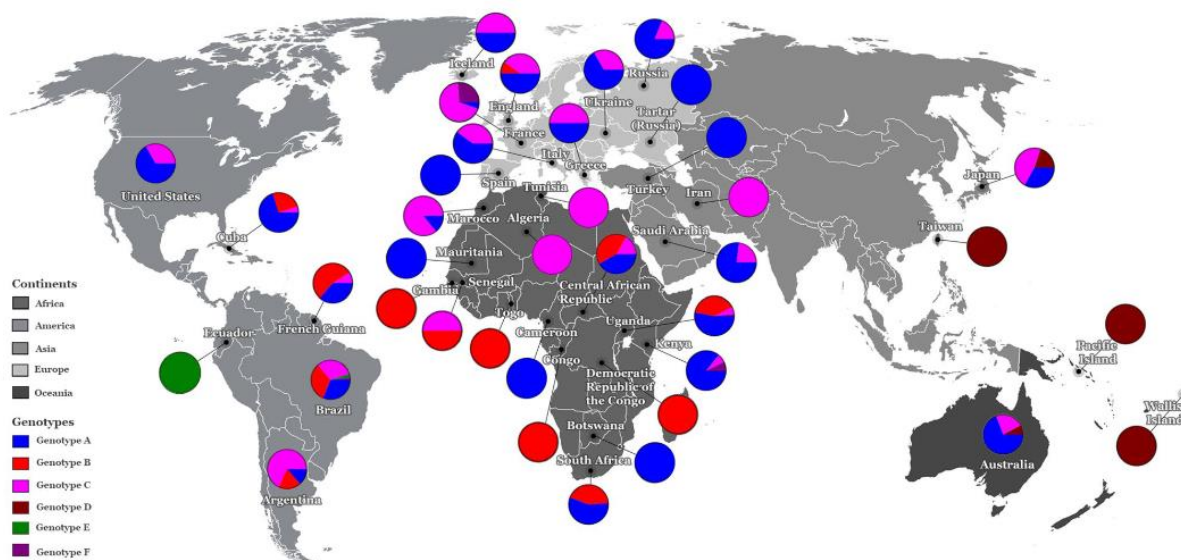
Fonte: Cesarman et al. (2019).

O KSHV pode ser transmitido por várias vias. A saliva é considerada a principal, especialmente em crianças que vivem em áreas endêmicas. A transmissão sexual é uma via importante em HSH. O vírus também pode ser transmitido através de transfusão sanguínea e transplante de órgãos, embora essas formas sejam menos comuns (JARY et al., 2021; MINHAS; WOOD, 2014; SCHULZ, 2000).

O genoma do KSHV é composto por ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla altamente conservado, embora as extremidades do genoma apresentam variações significativas. Estudos filogenéticos utilizando a região ORF-K1, altamente variável, permitiram identificar seis principais clados genéticos (A, B, C, D, E e F). Esses clados genéticos exibem diferentes prevalências entre as populações (Figura 4), influenciadas por

fatores étnicos e geográficos. No contexto das Américas, o Brasil apresenta a maior diversidade genotípica, com cinco genótipos identificados (A, B, C, E e F) (LOPES et al., 2021).

Figura 4 - Diversidade genotípica do KSHV por país/origem.



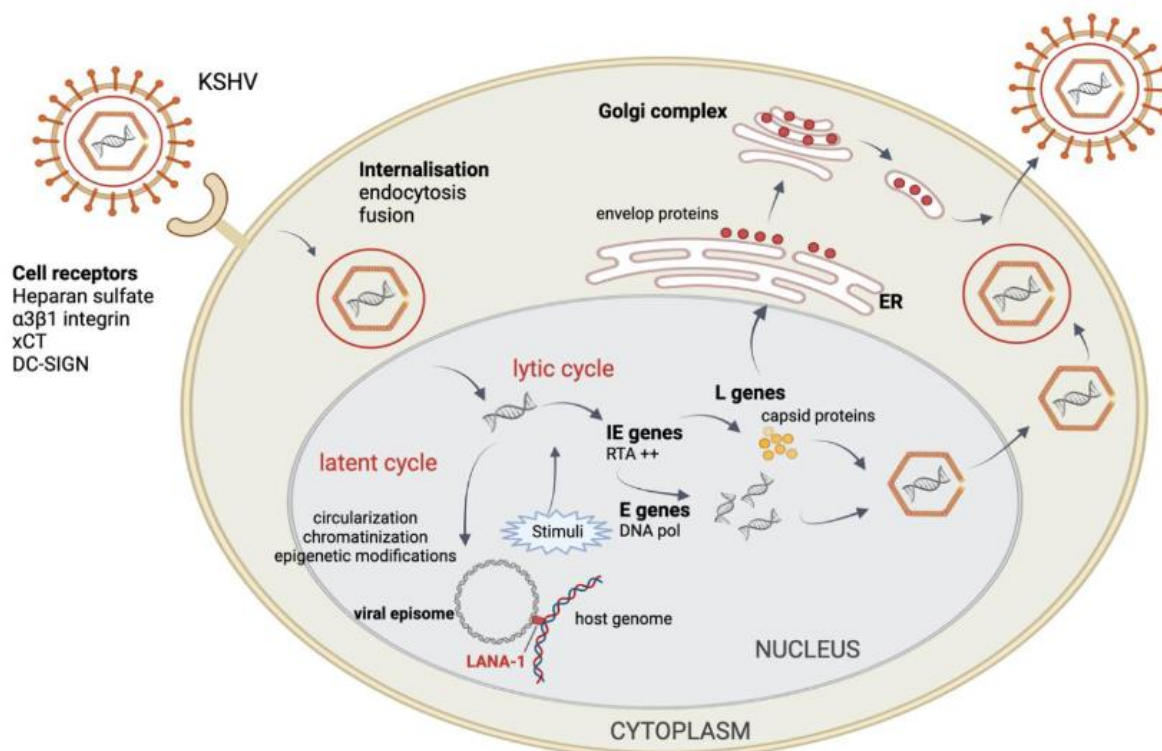
Fonte: Lopes et al (2021).

O KSHV apresenta dois estados de infecção distintos: latência e fase lítica (Figura 5). Durante a infecção latente, o vírus se replica e mantém seu genoma nas células hospedeiras sem causar a morte celular. Nesse estado, apenas uma pequena parte dos genes virais é expressa, permitindo que o vírus escape do sistema imunológico e resultando em uma infecção latente persistente. Proteínas específicas, como a LANA-1, desempenham papéis fundamentais na manutenção do genoma viral e na regulação da expressão gênica durante a infecção latente. Além disso, outras proteínas virais (v-ciclina codificada pelo ORF-72 e v-FLIP codificada pelo ORF-71/K13) e microRNAs não codificantes estão envolvidos na modulação de processos oncogênicos e na interação com a célula hospedeira.

Quando o KSHV entra no estado de reativação lítica, ocorre a produção de partículas virais infecciosas e a morte das células hospedeiras. A reativação lítica é desencadeada por estímulos como proteínas (PKC, ERK), substâncias fisiológicas (hipóxia, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio) ou químicas. Durante essa fase, o vírus expressa genes em um padrão temporal e sequencial, dividido em três fases: imediata-precoc, precoc e tardia. Esses genes estão envolvidos na ativação de outros genes virais, replicação do DNA viral e expressão de proteínas estruturais para a montagem das partículas virais. Embora a fronteira entre os estados de latência e lítica não seja claramente definida,

existe uma interação entre eles (JARY et al., 2021).

Figura 5 - Ciclo viral do KSHV.



Fonte: Jary et al (2021).

IE: imediato precoce, E: precoce, L: tardio, xCT: transportador de glutamato-cistina, DC-SIGN: molécula não integrina, captadora da molécula de adesão intercelular 3 e específica das células dendríticas.

#### 1.4 Patogênese molecular

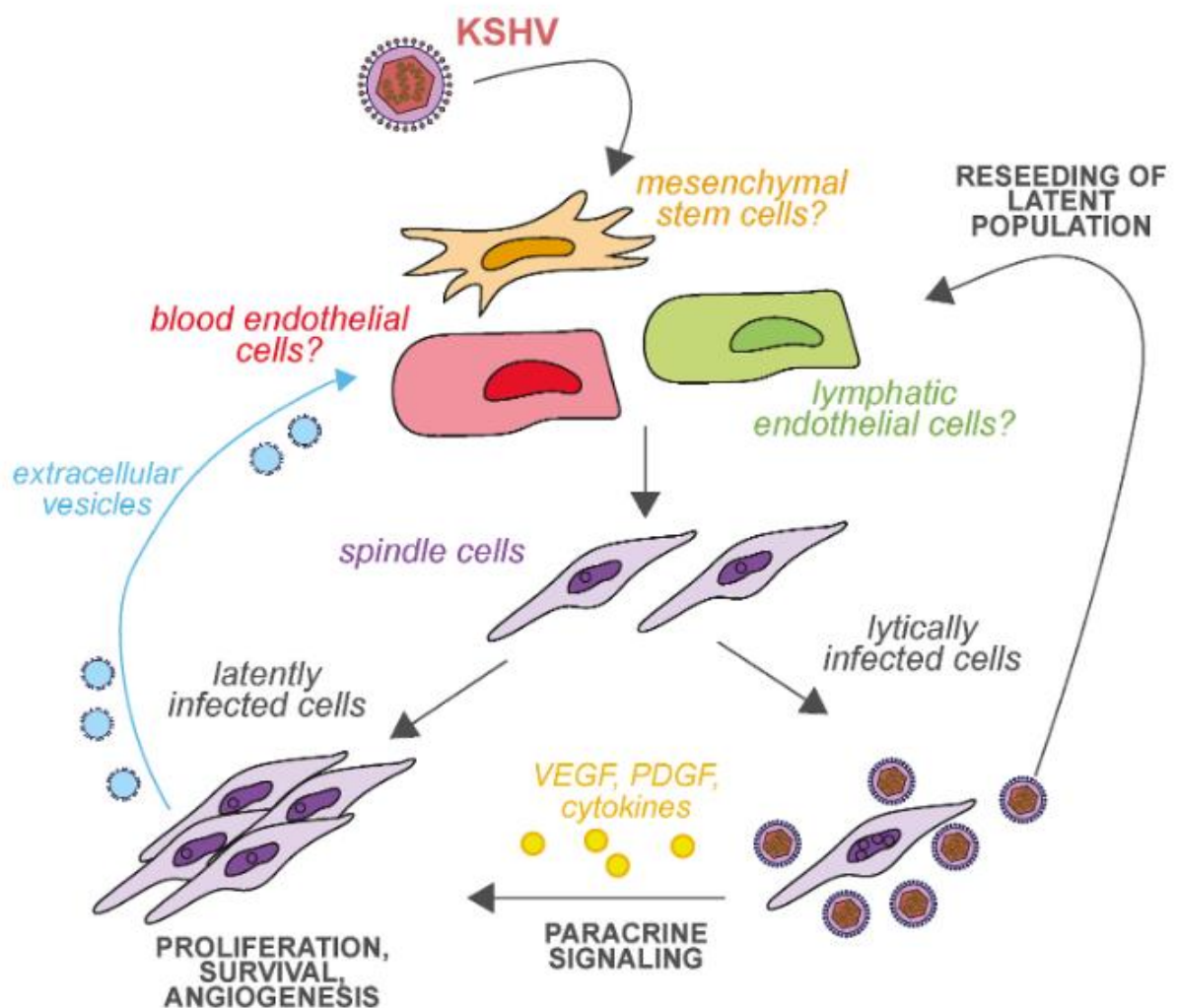
O KSHV infecta inicialmente células B e células endoteliais, mas também pode infectar outras células, como células dendríticas, macrófagos, células epiteliais, fibroblastos e células-tronco mesenquimais. Após a infecção primária, o vírus entra em um estado de latência, predominantemente em linfócitos B e monócitos (AUTEN et al., 2017; LIU et al., 2018).

A imunossupressão, causada por transplantes ou infecção pelo HIV, é um fator que contribui para as patologias associadas ao KSHV. A proteína Tat, secretada pelo HIV, pode reativar o KSHV, promovendo o crescimento de células endoteliais infectadas em cooperação com a proteína K1 (JARY et al., 2021).

Acredita-se que as células fusiformes derivam das células endoteliais, mas a natureza linfática ou vascular dessas células ainda é incerta (Figura 6). As células fusiformes expressam marcadores de células endoteliais vasculares (CD34, CD31 e CD36) e linfáticas

(VEGF-3, LYVE-1 e podoplanina), possuindo características fenotípicas de ambas (ETEMAD; DEWAN, 2019; GONÇALVES; ULDRICK; YARCHOAN, 2017). O KSHV é encontrado em estado persistente de latência na maioria das células, mas uma pequena proporção de células sofre reativação viral lítica, resultando na expressão de proteínas líticas e na produção de partículas virais, o que está envolvido na proliferação de células vizinhas (JARY et al., 2021; SCHNEIDER; DITTMER, 2017).

Figura 6 - Modelo de transformação celular pelo KSHV.



Fonte: Gaglia (2021).

As proteínas virais de latência desempenham um papel importante no estabelecimento da infecção latente e no processo de oncogênese. A proteína LANA-1 é central na latência do KSHV, recrutando componentes epigenéticos do hospedeiro e promovendo a formação de episomos latentes. Além disso, é essencial para a manutenção, replicação e distribuição dos episomos durante a divisão celular. Afeta a progressão do ciclo

celular e a morte celular programada, inibindo especificamente a atividade do fator de transcrição p53. Desempenha um papel importante na ativação de vias que promovem a proliferação e transformação celular. Contribui para a formação de angiogênese e também está envolvida na imortalização celular, aumentando a atividade da enzima telomerase, o que prolonga a vida da célula infectada. Outras proteínas de latência, como v-ciclina, v-FLIP, Kaposin e miRNAs, também regulam vias de sinalização do hospedeiro e estão envolvidas na tumorigênese (JARY et al., 2021; TIUSSI et al., 2012).

Enquanto as proteínas de latência são expressas em todas as células infectadas, as proteínas líticas são produzidas apenas por uma pequena proporção de células tumorais, mas desempenham um papel essencial na tumorigênese. Essas proteínas garantem a manutenção da infecção viral, promovem a fuga do sistema imunológico e estimulam a produção de citocinas e fatores de crescimento (ETEMAD; DEWAN, 2019). Dentre as proteínas líticas envolvidas na patogenicidade do KSHV, destacam-se ORF-K1, v-IL-6, v-BCL2, v-GPCR, v-IRFs 1-4, vCCCL-1, -2 e -3 e v-IAPs, sendo a maioria homólogas às proteínas celulares.

A proteína K1 promove a sobrevivência celular ativando a via antiapoptótica PI3K-AKT, enquanto a v-GPCR estimula a angiogênese por meio da secreção de fatores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos (VEGF, IL-6 e IL-8). Esses fatores contribuem para o crescimento do tumor de forma localizada. Por sua vez, a interleucina-6 viral (v-IL-6) ativa vias de sinalização celular importantes (JAK-STAT, MAPK-ERK e PI3-AKT) através da interação com a gp130. Isso resulta na sobrevivência e proliferação celular. A v-IL-6 também induz a excreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 humana (h-IL-6), contribuindo para um ambiente pró-inflamatório e pró-angiogênico. As proteínas v-CCL desempenham um papel na evasão imunológica e na estimulação da angiogênese através da indução de VEGF. Por fim, as proteínas v-IRF possuem propriedades líticas e inibem a produção e sinalização dos interferons do tipo I (IFNs I), o que resulta na redução da resposta imunológica. Essas proteínas também direcionam os fatores de transcrição IRFs celulares, comprometendo ainda mais a defesa imunológica (GONÇALVES; ULDRICK; YARCHOAN, 2017; JARY et al., 2021).

## **1.5 Fatores de risco para SK associado ao HIV/aids**

A baixa contagem de linfócitos T CD4, carga viral do HIV detectável, a via de transmissão do HIV, sobretudo entre HSH, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do SK (MENDOZA MORI et al., 2022; POIZOT-MARTIN et al., 2020).

A TARV tem sido eficaz na redução do risco de SK em PVHA (LEBBE et al., 2019), mas a incidência de SK em PVHA com supressão viral ainda é significativa. Isso sugere que outros fatores imunológicos, como a relação de linfócitos T CD4:CD8 e a contagem de linfócitos T CD8, podem ser úteis para identificar pacientes com maior risco de SK, mesmo entre aqueles com níveis de linfócitos T CD4 superiores a 500 células/ $\mu$ l (POIZOT-MARTIN et al., 2020). Estudos mostram que o SK em PVHA com viremia controlada tende a ser indolente, semelhante ao SK clássico, mas ainda é possível o envolvimento visceral (SÉVERIN et al., 2021).

As diferenças geográficas também têm um impacto significativo no risco de SK. A PVHA na África do Sul tem um maior risco de desenvolver SK em comparação com a Europa. Além disso, em regiões como a Europa, América Latina e América do Norte, os HSHs apresentam um risco maior de desenvolver SK em comparação com homens e mulheres heterossexuais (JUDD et al., 2017). Isso pode ser explicado pelo aumento da incidência da infecção pelo KSHV entre a população africana e entre os HSH.

Além dos fatores relacionados ao HIV e à localização geográfica, a idade também foi considerada como um fator de risco significativo para o desenvolvimento do SK. Os pacientes com mais de 35 anos têm uma maior probabilidade de desenvolver SK em comparação com os de idade mais jovem (LEBBE et al., 2019; SEMANGO et al., 2018).

## **1.6 Características clínicas do Sarcoma de Kaposi**

### ***1.6.1 Doença cutânea e visceral***

O SK associado a aids é caracterizado, geralmente, por múltiplas lesões cutâneas que podem variar desde máculas eritematosas até placas e nódulos violáceos. As lesões iniciais podem ser de difícil identificação, podendo surgir como máculas tênues e de aparência inocente, sendo facilmente confundidas com púrpura, hematomas, angiomas ou nevus (DEZUBE, 1996). As lesões são mais frequentes nas extremidades, tronco e face, mas podem envolver mucosas, como a cavidade oral (LEE et al., 2023; RADU; PANTANOWITZ, 2013), e, em casos mais avançados, órgãos viscerais.

Embora as lesões cutâneas sejam frequentes, as viscerais podem surgir na sua ausência, e isso já foi demonstrado em diversos órgãos, como linfonodos, fígado, pâncreas, coração, testículos, medula óssea, osso, sistema músculo esquelético, cérebro, olhos, glândulas endócrinas e sistema urinário (FLORES CÓRDOVA et al., 2020; KHAN et al.,

2018; PANTANOWITZ; DEZUBE, 2008; SHARMA et al., 2019), porém os órgãos mais acometidos são o sistema respiratório e digestivo.

As lesões pulmonares podem apresentar sintomas como dispneia, tosse, hemoptise, dor torácica ou detectado em exames de imagem (RAMOS et al., 2022). As lesões gastrointestinais podem ser assintomáticas ou causar sintomas como dor abdominal, náuseas e vômitos, sangramento gastrointestinal, síndrome disabsortiva, diarreia e complicações como obstrução e perfuração intestinal (TEJEDOR-TEJADA et al., 2020). O linfedema é frequentemente desproporcional à extensão da doença, estando ligado à obstrução vascular por linfadenopatia e às citocinas que estão envolvidas na patogênese da doença (DEZUBE, 1996). Ainda é possível encontrar características incomuns, como lesões osteolíticas que podem ser semelhantes à osteomielite (BELL et al., 2016; SHARMA et al., 2019).

### ***1.6.2 Síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS)***

A IRIS é uma condição inflamatória que surge após o início da TARV, acompanhada de um aumento na contagem de linfócitos T CD4 ou de uma diminuição na carga viral do HIV (CHEO et al., 2020; ESSER et al., 2022; NYIRENDA et al., 2020). A síndrome é caracterizada por uma resposta inflamatória intensa contra patógenos ou neoplasias que já estavam presentes anteriormente à recuperação parcial do sistema imunológico. São duas as principais formas de IRIS que estão relacionadas ao SK:

a) IRIS paradoxal ocorre quando há uma piora clínica de um SK previamente diagnosticado, com aumento das lesões cutâneas, edema e envolvimento visceral (BOWER et al., 2005; POIZOT-MARTIN et al., 2022; REID et al., 2019).

b) IRIS desmascarada refere-se ao surgimento de novas lesões de SK, que não eram clinicamente visíveis, dentro de dias ou meses após o início da TARV (POIZOT-MARTIN et al., 2022).

A IRIS relacionada ao SK pode ocorrer em uma proporção significativa de pacientes após o início da TARV, com incidências variando de 2,4% a 39%. A introdução dos inibidores de integrase, como o dolutegravir, no regime de tratamento de primeira linha para o HIV, teve um impacto na IRIS, devido à rápida supressão viral e à subsequente recuperação imunológica que promove (POIZOT-MARTIN et al., 2022).

## 1.7 Doenças relacionadas ao KSHV

### 1.7.1 Doença de Castleman multicêntrica (DCM)

A doença de Castleman multicêntrica associada ao KSHV é frequentemente observada em PVHA. Trata-se de uma desordem linfoproliferativa policlonal caracterizada por febre recorrente, linfadenopatia periférica, esplenomegalia e anemia, frequentemente decorrente de uma tempestade de citocinas, especialmente de interleucinas-6 (IL-6) (CARBONE et al., 2021; MARTIN DE FRÉMONT et al., 2023).

A coexistência de DCM e SK em PVHA é comum. Estudos indicam que até 63% dos linfonodos acometidos por DCM em PVHA também apresentam evidências de SK. Essa coexistência é atribuída à infecção lítica pelo KSHV em células B, que expõe células endoteliais suscetíveis a altos níveis do vírus, resultando na formação do SK (LOPEZ et al., 2024; NARESH; RICE; BOWER, 2008).

### 1.7.2 Linfoma primário de efusão (PEL)

O PEL é uma neoplasia rara e agressiva de células B, caracterizada principalmente por derrames cavitários sem a formação de massas tumorais detectáveis, embora manifestações extracavitárias também possam ocorrer (CALVANI et al., 2022; GATHERS et al., 2022; HU et al., 2021). O PEL é mais frequentemente encontrado em pacientes imunocomprometidos, como PVHA ou receptores de transplante de órgãos (SHIMADA; HAYAKAWA; KIYOI, 2018; ZANELLI et al., 2021).

As características clinicopatológicas do PEL incluem uma maior prevalência em homens, com idade média ao diagnóstico variando de 46 a 55 anos (AGUILAR et al., 2020; CALVANI et al., 2022; HU et al., 2021). A presença do KSHV é universal nos casos de PEL, e aproximadamente 80% dos tumores apresentam coinfeção pelo EBV (HU et al., 2021; LURAIN et al., 2019).

O prognóstico para PEL permanece ruim, com a sobrevida global mediana variando entre 6 e 42 meses, dependendo de fatores como o grau de imunossupressão e a presença de doença extracavitária (AGUILAR et al., 2020; HU et al., 2021). Níveis elevados de lactato desidrogenase sérica (LDH) e envolvimento peritoneal estão associados a piores resultados. Em contrapartida, tumores EBV-positivos e níveis mais baixos de IL-6 foram a uma maior sobrevida (AGUILAR et al., 2020; LURAIN et al., 2019).

### 1.7.3 Síndrome de citocinas inflamatórias associadas ao KSHV (KICS)

A KICS é uma condição inflamatória crônica e grave, semelhante a DCM, caracterizada por uma elevada carga viral do KSHV e aumento sustentado da vIL-6, codificada pelo KSHV, e hIL-6 (AL-OBAIDI et al., 2023; KARASS et al., 2017; PIÑEIRO et al., 2020; POLIZZOTTO et al., 2012).

Manifesta-se com febre persistente, perda de peso, derrames cavitários, citopenias, e falência múltipla de órgãos. Os pacientes, geralmente, apresentam adenopatias generalizadas, hepatoesplenomegalia maciça e sintomas respiratórios graves. A síndrome também pode mimetizar a sepse (AL-OBAIDI et al., 2023; KARASS et al., 2017; PIÑEIRO et al., 2020).

O diagnóstico tem como base critérios clínicos e laboratoriais (Tabela 1), incluindo a exclusão histopatológica da DCM e a presença de uma elevada carga viral sérica do KSHV (POLIZZOTTO et al., 2016a).

Tabela 1 - Definição de caso da KICS.

|                                                                                                                                                                          |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>1. Manifestações Clínicas</b>                                                                                                                                         |                             |
| a. Sintomas                                                                                                                                                              | b. Alterações Laboratoriais |
| febre                                                                                                                                                                    | anemia                      |
| fadiga                                                                                                                                                                   | trombocitopenia             |
| edema                                                                                                                                                                    | hipoalbuminemia             |
| caquexia                                                                                                                                                                 | hiponatremia                |
| sintomas respiratórios                                                                                                                                                   | c. Alterações Radiográficas |
| distúrbios gastrointestinais                                                                                                                                             | linfadenopatia              |
| artralgia e mialgia                                                                                                                                                      | esplenomegalia              |
| alteração do nível de consciência                                                                                                                                        | hepatomegalia               |
| neuropatia com ou sem dor                                                                                                                                                | derrames cavitários         |
| <b>2. Evidência de Inflamação Sistêmica</b>                                                                                                                              |                             |
| Proteína C reativa elevada ( $\geq 3$ g/dL)                                                                                                                              |                             |
| <b>3. Evidência de atividade viral do KSHV</b>                                                                                                                           |                             |
| Carga viral do KSHV no plasma ( $\geq 1000$ cópias/mL) ou em células mononucleares em sangue periférico ( $\geq 100$ cópias / $10^6$ células)                            |                             |
| <b>4. Ausência da associação do KSHV e Doença de Castleman multicêntrica</b>                                                                                             |                             |
| Exclusão de MCD requer avaliação histopatológica, se linfadenopatia presente.                                                                                            |                             |
| A definição de caso requer a presença de pelo menos duas manifestações clínicas em pelo menos duas categorias (1a, b e c), associado com cada um dos critérios 2, 3 e 4. |                             |

Fonte: Adaptado de Polizzotto et al. (2016).

## 1.8 Diagnóstico do Sarcoma de Kaposi

O diagnóstico requer uma combinação de avaliação clínica e biópsia das lesões (BOWER et al., 2014b). O exame físico completo é indispensável, incluindo uma avaliação cuidadosa da pele, das mucosas e dos linfonodos. É importante documentar a presença de edema e a extensão das lesões.

A confirmação é realizada através de biópsia das lesões suspeitas. As características histológicas clássicas são espaços vasculares em fenda, células fusiformes e infiltração linfocítica (LEBBE et al., 2019), mas podem ser encontradas diversas formas, sendo as principais a linfangioma-like, que se assemelha a um linfangioma devido aos canais vasculares labirínticos (COSSU et al., 1997); a telangiectásica, caracterizada por vasos dilatados; a equimótica, caracterizada por lesões hemorrágicas; a hiperqueratótica, caracterizada pelo espessamento da queratina; e a anaplásica, que apresenta células extremamente pleomórficas (GRAYSON; PANTANOWITZ, 2008; O'DONNELL; PANTANOWITZ; GRAYSON, 2010). Outras variantes podem imitar condições, tais como granuloma piogênico, quelóide e angiossarcoma (PLAZA et al., 2022).

As lesões podem ter diferentes formas de acordo com o estágio histológico. As lesões maculares são caracterizadas pela proliferação dérmica de espaços vasculares compostos por células endoteliais irregulares. Nas placas, as células fusiformes começam a envolver o espaço vascular e, nas lesões nodulares, elas predominam, formando grandes fascículos (AUTEN et al., 2017; TIUSSI et al., 2012). Esses achados são geralmente acompanhados por fibrose, infiltrados inflamatórios, fendas vasculares e hemossiderina.

A coloração imuno-histoquímica para o antígeno nuclear LANA-1 é sensível e específica, com a maioria dos casos de SK apresentando uma coloração positiva (PATEL; GOLDBLUM; HSI, 2004; ROBIN et al., 2004). Contudo, a ausência de expressão do LANA-1 não descarta necessariamente SK em um contexto clinicopatológico adequado e pode ocorrer devido ao baixo número de cópias virais dentro das células ou a razões técnicas (SCHNEIDER; DITTMER, 2017).

Em caso de suspeita de envolvimento visceral, é necessário realizar exames adicionais, como endoscopia digestiva alta ou colonoscopia, além de exames de imagem para avaliar linfadenopatia, massas viscerais, esplenomegalia, derrames cavitários ou lesões ósseas, como tomografias contrastadas de tórax, abdômen e pelve (REID et al., 2023).

As lesões no trato digestivo podem ser encontradas em diversos locais, como o esôfago, o estômago, o intestino delgado e o cólon, como nódulos submucosos ou

intraluminais, lesões hemorrágicas e placas (KIBRIA; SIRAJ; BARDE, 2010). Podem ser categorizadas em tipos como linfangioma/linfangiectasia-like, telangiectasia-like, inflamação mucosa-like, tecido de granulação-like e prolapso mucoso-like. Essas variantes podem ser facilmente interpretadas de forma incorreta caso o SK não seja considerado (ZHENG et al., 2022).

As lesões pulmonares apresentam características radiológicas, tais como nódulos mal delimitados, bilaterais e simétricos, que se distribuem ao longo dos feixes broncovasculares, além de espessamento peribroncovascular e septal, o que pode indicar infiltração tumoral ou edema. A nodularidade ao longo das fissuras pleurais é um aspecto típico, juntamente com as opacidades em vidro fosco, que estão frequentemente associadas ao edema ou ao preenchimento dos espaços aéreos com sangue. Além disso, há linfadenopatia mediastinal e hilar, derrames pleurais bilaterais, opacidades reticulares e reticulonodulares nas regiões perihilares e inferiores, e espessamento da parede brônquica (ADDULA; DAS; KUNDRA, 2021; GASPARETTO et al., 2009; RESTREPO et al., 2006).

Em broncoscopia, as lesões são geralmente identificadas como nódulos ou placas, com coloração geralmente avermelhada-brilhante. Em alguns casos, a mucosa brônquica pode sofrer uma infiltração difusa, que pode se manifestar como um espessamento difuso e irregular da mucosa (MANN et al., 2023). Apesar de serem menos frequentes, massas podem ser encontradas, causando obstrução das vias aéreas (PAPALI et al., 2019).

### 1.9 Estadiamento do SK associado ao HIV/aids

O estadiamento (Quadro 1) mais utilizado para o SK associado ao HIV/aids foi criado pelo AIDS Clinical Trial Group (ACTG) e considera três aspectos principais: tumor (T), sistema imunológico (I) e doença sistêmica (S), atribuindo uma pontuação de 0 para o bom prognóstico e 1 para o mau prognóstico (KROWN; TESTA; HUANG, 1997).

Quadro 1 - Classificação para estadiamento do SK associado ao HIV/aids.

|           | Baixo risco                                                                                                   | Alto risco                                                                               |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumor (T) | T0:<br>confinado a pele e/ou<br>nódulos linfáticos e/ou<br>doença oral mínima (SK<br>não nodular confinado ao | T1:<br>tumor associado a edema<br>ou ulceração<br>SK oral extenso<br>SK gastrointestinal |

|                        |                                                                                                                      |                                                                                                                                            |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | palato)                                                                                                              | SK em outras vísceras, que não linfonodo                                                                                                   |
| Status imunológico (I) | I0:<br>contagem de células CD4 $\geq 200/\mu\text{L}$                                                                | I1:<br>contagem de células CD4 $< 200/\mu\text{L}$                                                                                         |
| Doença sistêmica (S)   | S0:<br>sem história de IO* ou aftas<br>ausência de sintomas B <sup>+</sup><br>status performance<br>Karnofsky $> 70$ | S1:<br>história de IO e/ou aftas<br>presença de sintomas B<br>status performance<br>Karnofsky $< 70$<br>outras doenças relacionadas ao HIV |

Fonte: Adaptado de Krown; Metroka; Wernz (1989).

\* IO: infecção oportunista

<sup>+</sup> sintomas B: febre inexplicável, sudorese noturna, perda ponderal involuntária de  $> 10\%$  do peso ou diarreia persistente por mais de duas semanas.

Os pacientes são classificados em um grupo de risco global. Na era da TARV, o estágio imunológico tem um valor prognóstico inferior aos estágios de tumor e doença sistêmica, sendo, muitas vezes, ignorado para determinar o grupo de risco (ARRUDA et al., 2014).

Os pacientes com a classificação T1S1 apresentam o pior prognóstico, enquanto os que têm a classificação T0S0, T1S0 ou T0S1 são, geralmente, considerados de baixo risco (REID et al., 2023).

### 1.10 Fatores de risco para mortalidade por SK associado ao HIV/aids

Os fatores de risco para a mortalidade por SK associado a aids são multifatoriais, abrangendo a extensão da doença, o estado imunológico do paciente e a presença de doenças oportunistas.

Os estágios mais avançados da doença (T1 e S1) estão fortemente associados a taxas mais elevadas de mortalidade. Chu et al. encontraram que pacientes com avançado estágio de SK apresentaram um risco de óbito significativamente maior (HRa = 5,3 para o estágio T1 e 5,1 para o estágio S1) (CHU et al., 2010).

O SK disseminado, especialmente quando acompanhado de linfedema facial e envolvimento oral, é um indicador de prognóstico ruim (FELLER et al., 2012). A presença de doença visceral, como o envolvimento pulmonar, é um fator de risco significativo para o óbito (WOLFF; KUHLMAN; FISHMAN, 1993) e tem sido associada a IRIS-SK (VOLKOW et al., 2017).

O estado imunológico do paciente é um fator crucial para o desenvolvimento e progressão do SK associado a aids, o que diretamente influencia a mortalidade. A baixa contagem de linfócitos T CD4 ( $< 200$  células/ $\mu\text{L}$ ) está relacionada ao aumento do risco de progressão da doença (POTTHOFF; BROCKMEYER, 2007). A imunossupressão facilita a replicação do KSHV, permitindo a transformação maligna das células e a progressão do tumor (GASPARETTO et al., 2009; HENGGE et al., 2004). A alta carga viral do KSHV também está relacionada ao maior risco de progressão da doença e mortalidade (PHIPPS et al., 2023; TIBENDERANA et al., 2024). Além disso, a imunossupressão pode limitar a resposta do hospedeiro ao SK e a outras infecções oportunistas.

Os pacientes com níveis elevados de cargas virais do HIV ( $> 5 \log_{10}$  cópias/mL) têm maior probabilidade de desenvolver IRIS-SK, que está associada a uma alta mortalidade (LETANG et al., 2013; POIZOT-MARTIN et al., 2022).

A TARV pode induzir a reconstituição imunológica e a regressão do SK, mas em pacientes com imunossupressão avançada, a resposta terapêutica pode não ser eficaz, e a morbidade e mortalidade permanecem elevadas (BEATROUS et al., 2017; SÉVERIN et al., 2021). A falta de acesso à quimioterapia e à TARV também são fatores relevantes para a alta mortalidade (CHU et al., 2010; LETANG et al., 2013; TIBENDERANA et al., 2024).

### **1.11 Tratamento do SK associado ao HIV/aids**

O tratamento é composto pela TARV e quimioterapia, de acordo com a extensão da doença. A TARV é a base do tratamento para todos os pacientes, o que resulta na regressão das lesões, especialmente naqueles com doença limitada à pele (FACCIOLÀ et al., 2017) e tem demonstrado eficácia no controle da doença por seis a doze meses. Pacientes naïve podem não necessitar de quimioterapia ao longo de dez anos, o que sugere que a TARV pode ser suficiente para controlar o progresso do SK na fase inicial (CESARMAN et al., 2019).

No entanto, o manejo clínico dos estágios avançados ou progressivos apresenta maior complexidade. Esses pacientes podem necessitar de tratamento quimioterápico devido ao rápido avanço da doença. Nessas condições, a combinação de TARV e doxorrubicina

lipossomal tem demonstrado uma resposta de 70%, com remissão prolongada. É importante salientar que uma proporção significativa de pacientes com um bom controle virológico do HIV e uma contagem adequada de linfócitos T CD4 podem desenvolver uma doença progressiva, requerendo estratégias de tratamento alternativas (DALLA PRIA et al., 2019).

Uma das alternativas à doxorrubicina lipossomal é o paclitaxel. Ambos apresentam taxas de resposta semelhantes (CIANFROCCA et al., 2010), porém, o paclitaxel é considerado mais eficaz que o etoposídeo e a combinação de bleomicina e vincristina (KROWN et al., 2020). O paclitaxel é uma opção eficaz, segura e custo-efetiva que tem sido amplamente recomendada como uma opção viável para o tratamento de primeira linha do SK avançado em locais com recurso limitado (RAMBIKI et al., 2024).

Agentes antiangiogênicos, como a pomalidomida, têm demonstrado resultados promissores, oferecendo uma alternativa oral e menos tóxica. Em um estudo de fase I/II, verificou-se uma taxa de resposta de 60%, sendo considerada uma opção de terceira linha para a doença refratária/recorrente (POLIZZOTTO et al., 2016b).

Os inibidores de checkpoint imunológico, como nivolumab e pembrolizumab, estão sendo estudados como uma abordagem terapêutica complementar, em estudos de caso e ensaios clínicos, mas ainda são necessários dados consistentes de eficácia e segurança (VALANTIN et al., 2022).

## 2. JUSTIFICATIVA

O SK representa um desafio para a saúde pública, especialmente quando está associado ao HIV/aids, dada a elevada taxa de morbimortalidade associada. Apesar dos progressos obtidos com a TARV, o diagnóstico tardio de novas infecções pelo HIV tem aumentado significativamente nos últimos anos. Este cenário é particularmente preocupante, pois os pacientes diagnosticados em estágios avançados da infecção pelo HIV geralmente apresentam um curso mais agressivo do SK, no qual a TARV isoladamente não consegue alterar significativamente o desfecho clínico.

A lacuna na literatura científica nacional é perceptível, uma vez que poucas pesquisas tratam da prevalência e incidência do SK na população com HIV/aids no Brasil. Até o momento, não existem pesquisas com essa população no estado do Ceará. Dessa forma, propôs-se uma pesquisa que analisasse a incidência, as características clínicas e laboratoriais, o estadiamento da doença, os tratamentos realizados e os desfechos clínicos desses pacientes.

A compreensão dos fatores de mortalidade e das características específicas desta população é fundamental para fornecer dados e orientar os profissionais de saúde no planejamento e implementação de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Além disso, a análise dos desfechos clínicos permitirá avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas atualmente disponíveis.

Espera-se que os resultados desta pesquisa preencham uma lacuna na literatura científica local e nacional, contribuindo para a compreensão dos fatores que influenciam a morte por SK em pacientes com HIV/aids no Ceará. Essas descobertas poderão direcionar políticas públicas de saúde, proporcionando melhores estratégias de atendimento e tratamento para essa população, além de servirem de base para pesquisas futuras nessa área.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

- Avaliar os fatores associados à mortalidade por sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV/aids no Ceará, no período de 2012 a 2022.

#### **3.2 Específicos**

- Calcular a incidência de SK associado ao HIV/aids no período de estudo;
- Caracterizar clinicamente os pacientes com SK associado ao HIV/aids, incluindo aspectos laboratoriais, terapêuticos e o estadiamento da doença;
- Investigar os fatores associados ao óbito por SK associado ao HIV/aids;
- Estimar a sobrevida geral em 1 e 5 anos para pacientes com SK associado ao HIV/aids;
- Estimar a sobrevida em 1 ano de pacientes com estadiamento T1 do SK associado ao HIV/aids.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

Este estudo consistiu em uma análise retrospectiva do tipo coorte realizada no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em PVHA associada com diagnóstico de SK. O período de estudo abrangeu de janeiro de 2012 a dezembro de 2022.

A coorte foi composta por pacientes diagnosticados com HIV/aids e SK, cujos dados foram obtidos a partir da revisão do prontuário hospitalar. Os registros foram agrupados com base no desfecho primário, o óbito, sendo analisado o tempo de sobrevida ao longo do período de acompanhamento. A sobrevida em 5 anos foi avaliada como desfecho secundário.

### **4.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Hospital São José de Doenças Infecciosas, localizado no Ceará, reconhecido como um importante centro de referência no tratamento e pesquisa relacionados a doenças infecciosas, especialmente HIV/aids.

### **4.3 População e amostragem**

#### **4.3.1 População**

##### **4.3.1.1 Plano de recrutamento**

Os registros selecionados correspondiam a pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com HIV/aids e com suspeita de SK registrado através do Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN) AIDS Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN) AIDS para identificar registros de pacientes com SK notificados conforme os critérios Rio de Janeiro/Caracas para a definição de casos de aids. Além disso, relatórios epidemiológicos do Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar foram utilizados para rastrear prontuários de casos atendidos na emergência, no ambulatório e durante internações, disponíveis na base de dados do prontuário eletrônico.

#### *4.3.1.2 Critérios de inclusão*

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de SK por análise histopatológica

#### *4.3.1.3 Critério de exclusão*

Foram excluídos pacientes cujos registros não estavam disponíveis para revisão e aqueles com ausência de exame histopatológico.

### **4.3.2 Amostragem**

A amostra deste estudo consistiu em uma amostra de conveniência que incluiu todos os prontuários de pacientes diagnosticados com HIV/aids e SK confirmados por biópsia atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas. O cálculo do tamanho amostral foi realizado visando um poder estatístico de 80% e um erro alfa de 5%, e a prevalência de 6% de SK em pacientes com HIV/aids (Tancredi et al., 2017). A população de pacientes com aids no Ceará entre 2012 e 2021, foi estimada em 12.165 pessoas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Portanto, o tamanho amostral foi de 86 pacientes, de acordo com os parâmetros estabelecidos para este estudo.

## **4.4 Coleta de Dados**

### **4.4.1 Instrumento**

Para a coleta dos dados, foi utilizado um formulário de pesquisa (Apêndice A) para sistematizar a coleta de informações. Os dados foram obtidos por meio da revisão dos prontuários eletrônicos e físicos disponíveis no Serviço de Arquivo e Estatística (SAME) do hospital estudado.

### **4.4.2 Variáveis investigadas**

As variáveis investigadas incluíram dados sociodemográficos (idade, sexo, orientação sexual), informações clínicas como o tempo de infecção pelo HIV até o

diagnóstico do SK, manifestações clínicas, formato das lesões de pele, topografia das lesões, presença de infecções oportunistas, avaliação da escala de performance Karnofsky (KPS), estadiamento TIS pelos critérios do AIDS Clinical Trial Group (ACTG), alterações radiográficas do trato respiratório, tratamento do SK, corticoterapia (definida pelo uso de pelo menos 20mg de prednisona ou dose equivalente por no mínimo 72 horas) e mortalidade.

Além disso, foram avaliados parâmetros laboratoriais, como carga viral do HIV, contagem de linfócitos T CD4+, relação CD4+/CD8+, hemograma completo, proteína C reativa, creatinina, sódio e albumina.

#### **4.5 Análise dos dados**

A análise dos dados foi realizada utilizando o software Jamovi v2.3.28. Para descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes, foram calculadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas, e a mediana e o intervalo interquartil (IIQ) das variáveis numéricas, uma vez que a distribuição das variáveis não seguiu uma distribuição normal.

A análise bivariada foi realizada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ou do teste Exato de Fisher. A análise multivariada foi conduzida por meio de regressão logística. Inicialmente, foram incluídas no modelo as variáveis com p-valor  $< 0,10$ . Para ajustes do modelo final, as variáveis de confusão foram excluídas, bem como, aquelas que tinham significado clínico semelhante. O KPS é utilizado para pacientes gravemente doentes, especialmente com câncer, e tem como objetivo avaliar e monitorar o status funcional dos pacientes, definir prognóstico e guiar as decisões sobre o tratamento (O'DELL et al., 1995). Logo, as variáveis “estadiamento TS, fadiga, sintomas pulmonares e derrame pleural” foram excluídas do modelo final por estarem representadas pela variável KPS. A variável “SK linfonodal” foi excluída por ser uma variável de confusão já que a extensão da neoplasia para o sistema linfático, também, é avaliada no estadiamento. A variável “albumina”, também, foi excluída por representar uma variável de confusão, uma vez que a variável “edema” reflete diretamente uma redução da albumina. A variável “carga viral” foi excluída do modelo por ser esperado uma elevada carga viral em pacientes com SK, sendo considerada apenas a variável “diagnóstico prévio de HIV/aids”.

A sobrevida dos pacientes foi estimada utilizando o teste de Kaplan-Meier, com a comparação das curvas de sobrevida entre os grupos realizada pelo teste de Log-rank. Foi considerado estatisticamente significativo um p-valor  $< 0,05$ .

#### **4.7 Aspectos éticos**

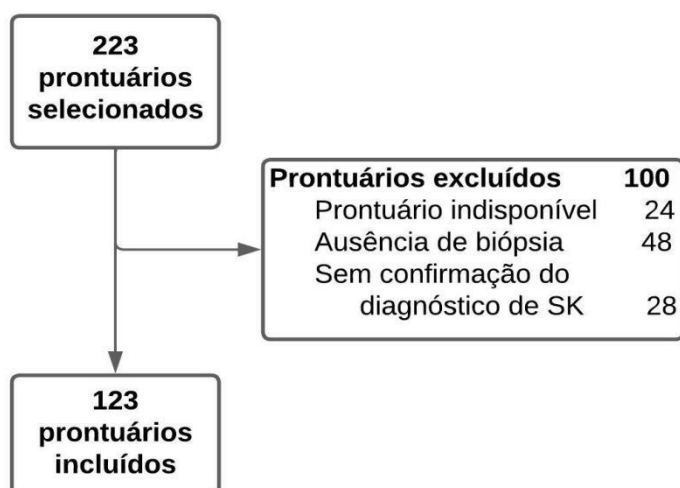
Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), sob o número de parecer 5.652.697 (Anexo A). A submissão do projeto seguiu as diretrizes e normas estabelecidas pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos.

Todos os dados coletados dos prontuários foram tratados de forma confidencial, com a garantia de que serão mantidos em sigilo absoluto. O autor é responsável pelo arquivamento seguro e pela guarda das informações adquiridas, em conformidade com as normas éticas e legais.

## 5. RESULTADOS

Foram selecionados 223 registros de PVHA com suspeita de SK. Entretanto, 24 registros estavam indisponíveis para avaliar os critérios de inclusão. Dos 199 prontuários restantes, 48 foram excluídos por ausência de biópsia e 28 foram excluídos devido a não confirmação do diagnóstico de SK. Portanto, o estudo incluiu 123 prontuário de pacientes diagnosticados com SK associado ao HIV/aids entre 2012 e 2022 (Figura 7). Nesse período, foram notificados 9.950 casos de HIV/aids no HSJ, correspondendo a uma taxa de incidência de SK associado ao HIV/aids de 12,4 casos por 1.000 PVHA.

Figura 7 – Processo de seleção dos prontuários de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.



A idade mediana foi de 34 anos (IIQ 28 - 41), e 96,7% dos casos ocorreram em homens. Em relação à orientação sexual, 35,0% dos casos foram relatados entre HSH ou bissexuais. O intervalo mediano entre o diagnóstico de HIV/aids e o diagnóstico de SK foi de 30 dias (IIQ 0 - 29,5), com a maioria dos casos diagnosticados até seis meses após o diagnóstico do HIV/aids (n = 83; 67,5%) (Tabela 2). No que se refere ao estadiamento do SK, a maior parte dos pacientes (n = 72; 58,5%) foi classificada no estágio T1S1.

Tabela 2 - Características epidemiológicas e clínicas do SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.

| <b>População de base</b>       | <b>N = 123</b> |
|--------------------------------|----------------|
| Sexo                           |                |
| Masculino                      | 119 (96,7%)    |
| Feminino                       | 4 (3,3%)       |
| Faixa etária (anos)            |                |
| 18 – 25                        | 17 (13,8%)     |
| 26 – 35                        | 53 (43,1%)     |
| > 35                           | 53 (43,1%)     |
| Orientação sexual              |                |
| HSH/bissexual*                 | 43 (35,0%)     |
| Heterossexual                  | 20 (16,3%)     |
| Ignorado                       | 60 (48,8%)     |
| Diagnóstico prévio de HIV/aids |                |
| ≤ 6 meses                      | 83 (67,5%)     |
| > 6 meses                      | 40 (32,5%)     |
| KPS**                          |                |
| ≤ 70                           | 83 (67,5%)     |
| > 70                           | 40 (32,5%)     |
| Estadiamento TIS <sup>†</sup>  |                |
| T0S0                           | 14 (11,4%)     |
| T0S1                           | 17 (13,8%)     |
| T1S0                           | 20 (16,3%)     |
| T1S1                           | 72 (58,5%)     |

\*HSH = homens que fazem sexo com homens, \*\*KPS = Karnofsky Performance Status, <sup>†</sup>O status imunológico (I) não foi utilizado para a análise.

A maioria dos pacientes tinha lesão cutânea (n=110; 89,4%). As mucosas oral ou genital foram acometidas em 44,7% dos pacientes (n=55). Quanto à distribuição das lesões cutâneas (Figura 8), o tronco foi acometido em 76 (69,1%) pacientes, seguido pelos membros inferiores (n = 69; 62,7%), membros superiores (n = 67; 60,9%) e cabeça/pescoço (n = 43; 39,1%). Os padrões das lesões cutâneas estavam descritos em 68 prontuários. Os tipos predominantes incluíram placas (n = 21; 30,9%), seguidas por nódulos (n = 17; 25,0%), máculas (n = 13; 19,1%), pápulas (n = 13; 19,1%) e vegetações (n = 4; 5,9%). As lesões na mucosa oral foram descritas em 49 prontuários (89,1%), e na mucosa genital em 14 (25,5%). O envolvimento de linfonodos foi encontrado em nove (7,3%) pacientes.

Figura 8 - Características das lesões em pele e cavidade oral de pacientes com SK associado ao HIV/aids.

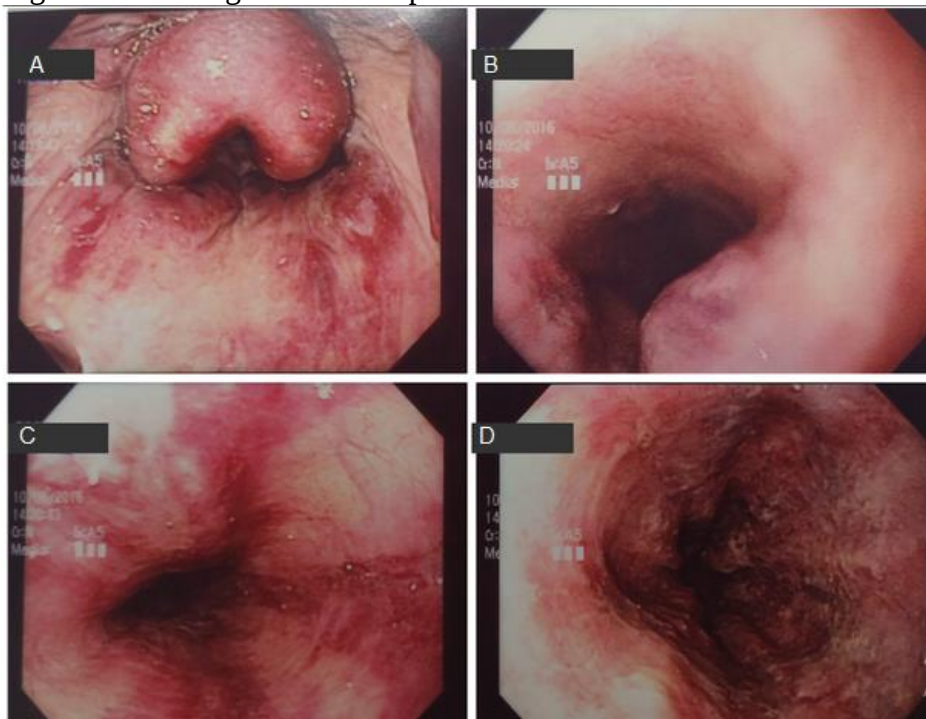


Fonte: Acervo pessoal.

A) Lesão macular eritematosa, única, bem definida, pequena, localizada no tronco. B) Lesão infiltrativa violácea no palato mole. C) Múltiplas lesões violáceas, de tamanhos variados, com distribuição difusa no tronco, mostrando um padrão de máculas e pápulas pigmentadas. D) Lesões nodulares infiltrativas violáceas no palato duro. E) Múltiplas pápulas e nódulos eritemato-violáceos, elípticos, no tórax anterior. F) Grande massa tumoral violácea ulcerada na cavidade oral, com áreas de necrose.

Foram identificados registros de endoscopia digestiva alta em 88 pacientes, dos quais 74 apresentavam lesões no trato digestivo alto (Figura 9). O estômago foi o principal órgão afetado ( $n = 65$ ; 87,8%), seguido pelo duodeno ( $n = 38$ ; 51,4%) e pelo esôfago ( $n = 33$ ; 44,6%). A colonoscopia foi realizada em 12 pacientes, e em 9 (75,0%) foram identificadas lesões. Estas lesões foram localizadas no reto ( $n = 5$ ; 55,6%), cólon ( $n = 3$ ; 33,3%), ceco ( $n = 2$ ; 22,2%) e íleo ( $n = 2$ ; 22,2%).

Figura 9 - Imagens endoscópicas de SK associado ao HIV/aids.



Fonte: Acervo pessoal.

A) Estreitamento esofágico com mucosa irregular e eritematosa. B) Lesão ulcerada exofítica com bordas irregulares. C) Lesão ulcerada com bordas elevadas e irregulares, com eritema ao redor. D) Mucosa severamente irregular e áreas ulceradas.

Imagem de tórax foi realizada em 81 doentes, dos quais 54 (66,7%) apresentaram alterações radiográficas (Gráfico 1). Dentre os achados observados, destacam-se o derrame pleural, as opacidades nodulares e o infiltrado peri-hilar (Figura 10). Não foram identificados registros de broncoscopias.

Gráfico 1 - Alterações radiográficas em pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.

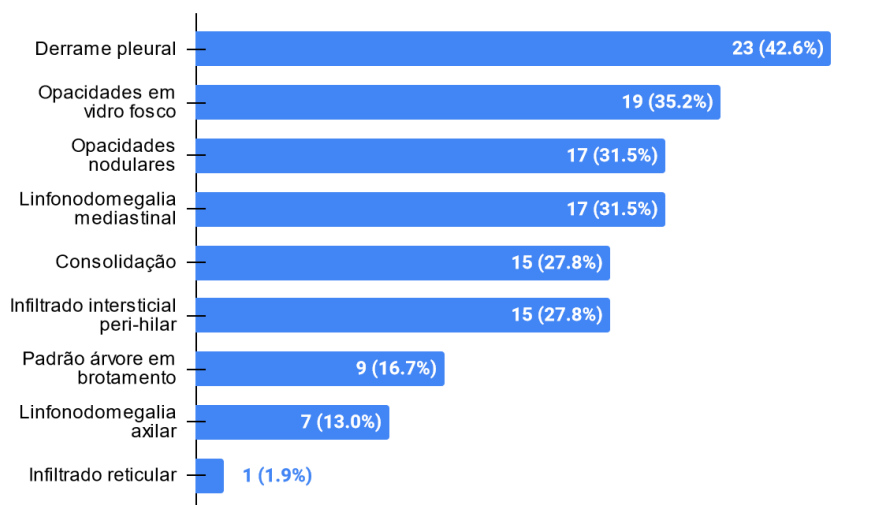
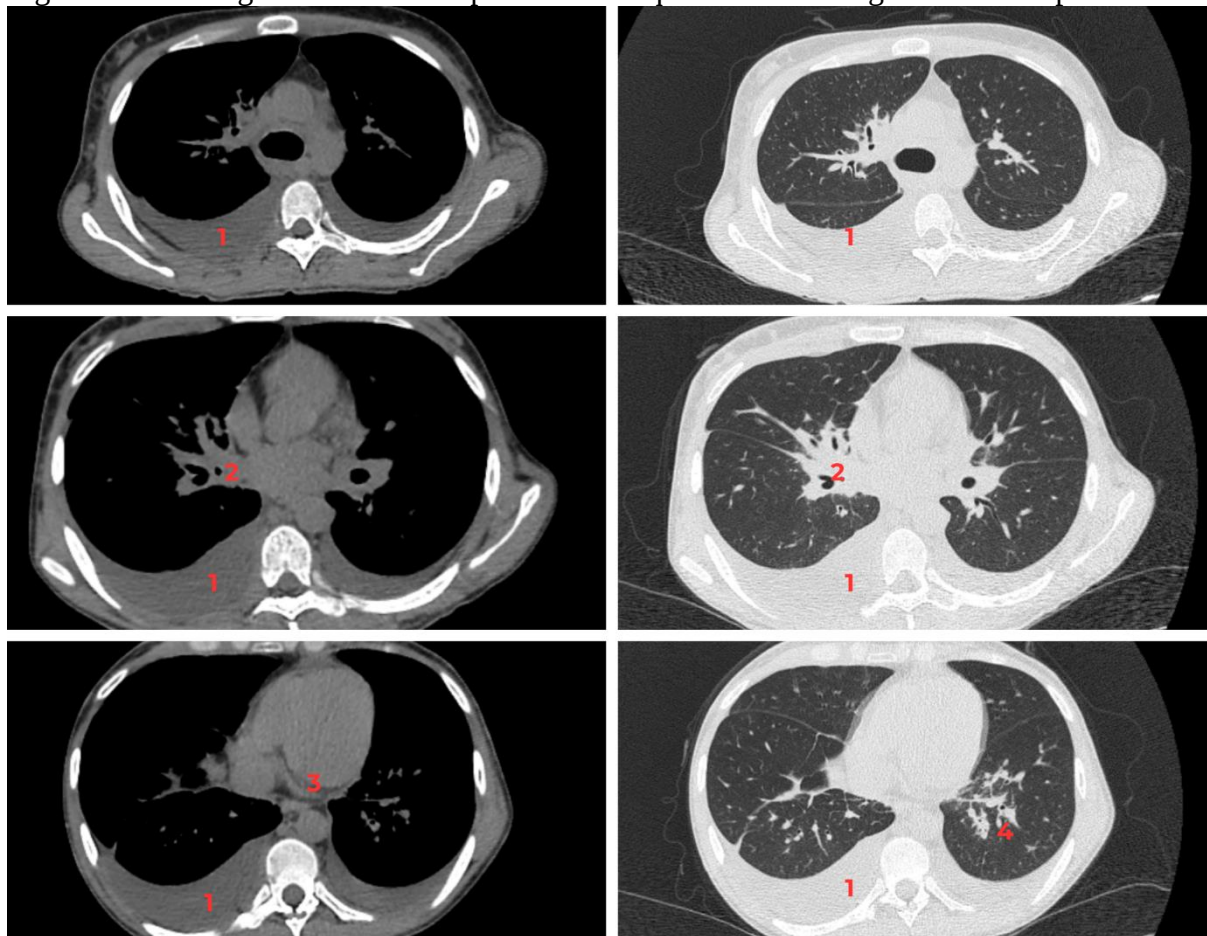


Figura 10 – Tomografia de tórax de paciente com quadro clínico sugestivo de SK pulmonar.



Fonte: Arquivo pessoal.

<sup>1</sup>Derrame pleural bilateral. <sup>2</sup>Espessamento de paredes brônquicas. <sup>3</sup>Pequeno derrame pericárdico. <sup>4</sup>Imagens noduliformes com densidade de partes moles e contornos levemente irregulares, associadas a espessamento septais interlobulares.

A maioria dos pacientes (n = 118; 95,9%) apresentou sinais e sintomas sistêmicos, como febre (n = 84; 71,2%), sintomas gastrointestinais (n = 80; 67,8%), caquexia (n = 75; 63,6%), sintomas respiratórios (n = 67; 56,8%), fadiga (n = 52; 44,1%), edema (n = 36; 30,5%), hepatoesplenomegalia (n = 25; 21,2%) e linfadenopatia (n = 16; 13,6%). Em 68 (55,3%) pacientes, foi observada coinfeção com outras doenças oportunistas. As infecções mais comuns foram candidíase orofaríngea (n = 31; 45,6%), tuberculose (n = 23; 33,8%), toxoplasmose (n = 15; 22,1%), pneumocistose (n = 10; 14,7%), histoplasmose (n = 9; 13,2%) e leishmaniose visceral (n = 7; 10,3%).

No que diz respeito ao tratamento, 121 (98,4%) pacientes foram submetidos à TARV. Os principais esquemas utilizados foram compostos por inibidores da integrase (n = 81; 66,9%), seguidos dos inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (n = 24; 19,8%) e inibidores de protease (n = 18; 14,9%). Entre os pacientes com estadiamento T1, 51 (55,4%) receberam quimioterapia sistêmica. Além disso, dois pacientes não receberam tratamento específico para o SK. Corticoides foram utilizados em 34 (27,6%) pacientes, dos quais 22 (64,7%) o fizeram como adjuvante no tratamento de doenças oportunistas.

A mediana de linfócitos T CD4<sup>+</sup> foi de 57 células/μL (IIQ 23 - 121), com 84,7% dos pacientes apresentando contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/μL e 93,2% apresentando relação CD4/CD8 ≤ 0,3. A mediana de carga viral do HIV foi de 4,1 log (IIQ 2,2 - 5,4). Além disso, os exames laboratoriais indicaram uma alta taxa de anemia, linfopenia, elevação da PCR e hipoalbuminemia (Tabela 3).

Tabela 3 - Características laboratoriais de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.

| continua                                  |              |
|-------------------------------------------|--------------|
| <b>Laboratório</b>                        | <b>N (%)</b> |
| log carga viral do HIV (n = 116)          |              |
| < 5,0                                     | 73 (62,9%)   |
| ≥ 5,0                                     | 43 (37,1%)   |
| linfócitos T CD4 <sup>+</sup> a (n = 118) |              |
| < 200                                     | 100 (84,7%)  |
| ≥ 200                                     | 18 (15,3%)   |
| Relação CD4/CD8 (n = 118)                 |              |
| ≤ 0,3                                     | 110 (93,2%)  |
| > 0,3                                     | 8 (6,8%)     |

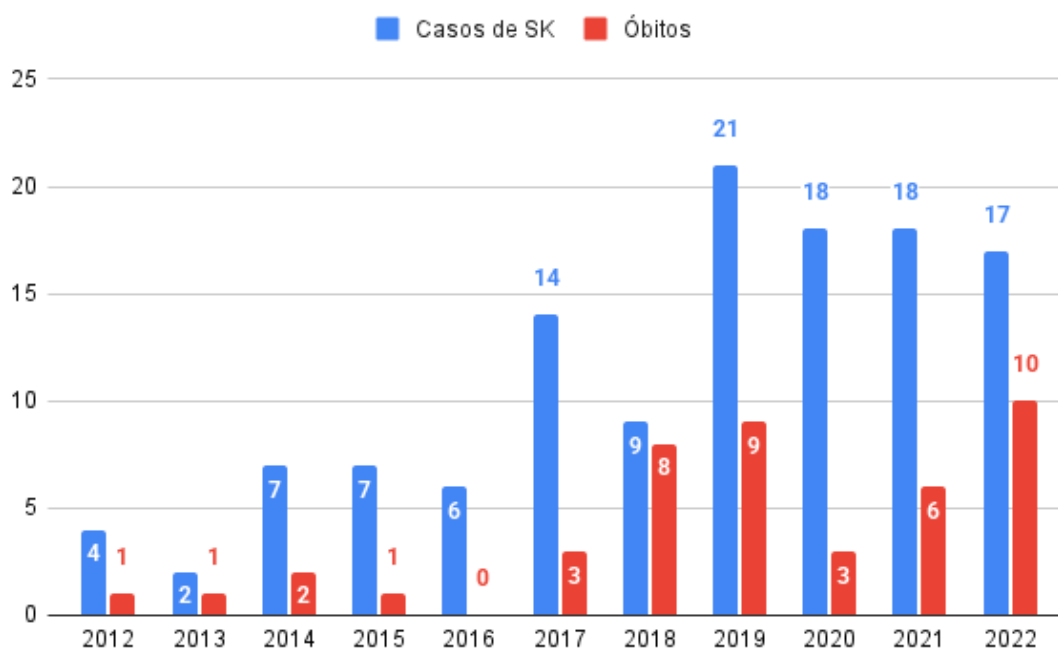
Tabela 3 - Características laboratoriais de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.

| conclusão                          |            |
|------------------------------------|------------|
| Laboratório                        | N (%)      |
| Hemoglobina <sup>b</sup> (n = 117) |            |
| ≤ 12                               | 88 (75,2%) |
| > 12                               | 29 (24,8%) |
| Neutrófilos <sup>c</sup> (n = 117) |            |
| < 1.500                            | 18 (15,4%) |
| ≥ 1.500                            | 99 (84,6%) |
| Linfócitos <sup>c</sup> (n = 117)  |            |
| < 1.000                            | 61 (52,1%) |
| ≥ 1.000                            | 56 (47,9%) |
| Plaquetas <sup>c</sup> (n = 117)   |            |
| < 150.000                          | 41 (35,0%) |
| ≥ 150.000                          | 76 (65,0%) |
| PCR <sup>d,e</sup> (n = 50)        |            |
| < 5,0                              | 5 (10,0%)  |
| ≥ 5,0                              | 45 (90,0%) |
| Creatinina <sup>f</sup> (n = 114)  |            |
| < 1,0                              | 76 (66,7%) |
| ≥ 1,0                              | 38 (33,3%) |
| Sódio <sup>g</sup> (n = 101)       |            |
| < 130                              | 22 (21,8%) |
| ≥ 130                              | 79 (78,2%) |
| Albumina <sup>b</sup> (n = 42)     |            |
| < 3,0                              | 21 (50,0%) |
| ≥ 3,0                              | 21 (50,0%) |

<sup>a</sup>(células/ $\mu$ L); <sup>b</sup>(g/dL); <sup>c</sup>(/ $\mu$ L); <sup>d</sup>PCR = proteína C reativa; <sup>e</sup>(mg/L); <sup>f</sup>(mg/dL) e <sup>g</sup>(mEq/L).

A mortalidade geral foi de 35,8% (n = 44). Dentre os óbitos, 15 (34,1%) ocorreram em até 30 dias após o diagnóstico do SK. A mortalidade ao longo do tempo apresentou variação nas taxas anuais (Gráfico 2), com flutuações consideráveis, incluindo picos e quedas acentuadas a cada ano.

Gráfico 2 - Evolução anual de casos e óbitos de SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012-2022.



A análise bivariada identificou os fatores clínicos e laboratoriais associados ao óbito por SK em pacientes com HIV/aids. Pacientes com idade  $\geq 30$  anos, KPS  $\leq 70$ , estadiamento T1S1, fadiga, edema, carga viral do HIV  $\geq 5,0$  logs, hemoglobina  $\leq 12$  g/dL, albumina  $< 3,0$  g/dL, e aqueles no estágio T1 que não receberam tratamento com quimioterapia apresentaram um risco significativamente maior de óbito (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores associados ao óbito de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022. continua

| Fatores                                       | Geral<br>(N = 123) | Óbito           |                 | p-valor     | RR   | IC 95%      |
|-----------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------|------|-------------|
|                                               |                    | Sim<br>(N = 44) | Não<br>(N = 79) |             |      |             |
| sexo masculino                                | 119 (96,7%)        | 44 (100%)       | 75 (94,9%)      | 0,296*      | --   | --          |
| idade $\geq 30$ anos                          | 84 (68,3%)         | 25 (58,8%)      | 59 (74,7%)      | 0,041       | 0,61 | 0,38 – 0,96 |
| diagnóstico prévio de HIV/aids $\leq 6$ meses | 83 (67,5%)         | 25 (56,8%)      | 58 (73,4%)      | 0,060       | 0,63 | 0,39 – 1,01 |
| SK linfonodal                                 | 9 (7,3%)           | 6 (13,6%)       | 3 (3,8%)        | 0,068       | 2,00 | 1,18 – 3,40 |
| derrame pleural                               | 23 (42,6%)         | 15 (55,6%)      | 8 (29,6%)       | 0,054       | 1,68 | 0,98 – 2,87 |
| doenças oportunistas                          | 68 (55,3%)         | 26 (59,1%)      | 42 (53,2%)      | 0,526       | 1,17 | 0,72 – 1,90 |
| KPS <sup>†</sup> $\leq 70$                    | 83 (67,5%)         | 40 (90,9%)      | 43 (54,4%)      | $< 0,001^*$ | 4,82 | 1,85 – 12,5 |

Tabela 4 - Fatores associados ao óbito de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.  
Conclusão

| Fatores                                  | Geral<br>(N = 123) | Óbito           |                 | <i>p</i> -valor | RR   | IC 95%      |
|------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|-------------|
|                                          |                    | Sim<br>(N = 44) | Não<br>(N = 79) |                 |      |             |
| estadiamento T1S1                        | 72 (58,5%)         | 34 (77,3%)      | 38 (48,1%)      | 0,002           | 2,41 | 1,31 – 4,42 |
| sintomas pulmonares                      | 67 (56,8%)         | 30 (68,2%)      | 37 (50,0%)      | 0,054           | 1,63 | 0,97 – 2,74 |
| fadiga                                   | 52 (44,1%)         | 27 (61,4%)      | 25 (33,8%)      | 0,004           | 2,02 | 1,24 – 3,28 |
| edema                                    | 36 (30,5%)         | 23 (52,3%)      | 13 (17,6%)      | < 0,001         | 2,49 | 1,60 – 3,89 |
| Carga viral do HIV $\geq 5,0$ logs       | 43 (37,1%)         | 21 (51,2%)      | 22 (29,3%)      | 0,020           | 1,78 | 1,10 – 2,89 |
| linfócitos T CD4+ < 200 células/ $\mu$ L | 100 (84,7%)        | 38 (86,4%)      | 62 (83,8%)      | 0,706           | 1,14 | 0,56 – 2,29 |
| relação CD4/CD8 $\leq 0,3$               | 110 (93,2%)        | 43 (97,7%)      | 67 (90,5%)      | 0,255*          | 3,13 | 0,49 – 19,9 |
| hemoglobina $\leq 12$ g/dL               | 88 (75,2%)         | 39 (90,7%)      | 49 (66,2%)      | 0,004*          | 3,21 | 1,26 – 8,22 |
| neutrófilos < 1.500 / $\mu$ L            | 18 (15,4%)         | 7 (16,3%)       | 11 (14,9%)      | 0,838           | 1,07 | 0,56 – 2,02 |
| linfócitos < 1.000 / $\mu$ L             | 61 (52,1%)         | 26 (60,5%)      | 35 (47,3%)      | 0,169           | 1,40 | 0,85 – 2,30 |
| plaquetas < 150.000 / $\mu$ L            | 41 (35,0%)         | 20 (46,5%)      | 21 (28,4%)      | 0,047           | 1,61 | 1,01 – 2,56 |
| PCR $\geq 5$ mg/L                        | 45 (90,0%)         | 17 (100%)       | 28 (84,8%)      | 0,152*          | --   | --          |
| creatinina $\geq 1,0$ mg/L               | 38 (33,3%)         | 11 (26,2%)      | 27 (37,5%)      | 0,217           | 0,71 | 0,40 – 1,25 |
| sódio < 130 mEq/L                        | 22 (21,8%)         | 11 (26,8%)      | 11 (18,3%)      | 0,310           | 1,32 | 0,79 – 2,18 |
| albumina < 3,0 g/dL                      | 21 (50,0%)         | 15 (78,9%)      | 6 (26,1%)       | 0,002*          | 3,75 | 1,49 – 9,43 |
| quimioterapia                            | 51 (55,4%)         | 4 (11,8%)       | 47 (81,0%)      | < 0,001*        | 0,10 | 0,04 – 0,28 |
| corticoterapia                           | 34 (27,6%)         | 20 (45,5%)      | 14 (17,7%)      | < 0,001         | 2,18 | 1,40 – 3,40 |

\*Teste exato de Fisher.

†KPS = Karnofsky Performance Status.

Na análise multivariada, a quimioterapia foi um fator independente que contribuiu para a redução do risco de óbito em pacientes com SK associado ao HIV/aids (OR = 0,02; IC 95%: 0,006 – 0,13;  $p < 0,001$ ). Essa variável mostrou uma forte associação estatística e um efeito protetor significativo. As demais variáveis analisadas, tais como: idade  $\geq 30$  anos, diagnóstico prévio de HIV/aids  $\leq 6$  meses, KPS  $\leq 70$ , presença de edema, hemoglobina  $\leq 12$  g/dL, plaquetas < 150.000/ $\mu$ L e uso de corticoterapia, não mostraram associação significativa com o desfecho óbito (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores associado ao óbito de paciente com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 – 2022 (n = 82).

| <b>Variáveis</b>                              | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p-valor</b> |
|-----------------------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| idade $\geq 30$ anos                          | 0,38      | 0,08 – 1,73   | 0,215          |
| diagnóstico prévio de HIV/aids $\leq 6$ meses | 0,23      | 0,04 – 1,31   | 0,099          |
| KPS $\leq 70$                                 | 3,06      | 0,44 – 20,9   | 0,253          |
| edema                                         | 3,76      | 0,76 – 18,5   | 0,103          |
| hemoglobina $\leq 12$ g/dL                    | 3,37      | 0,56 – 20,1   | 0,182          |
| plaquetas $< 150.000$ / $\mu$ L               | 1,85      | 0,43 – 8,01   | 0,397          |
| quimioterapia                                 | 0,02      | 0,006 – 0,13  | $< 0,001$      |
| corticoterapia                                | 1,22      | 0,21 – 6,90   | 0,900          |

A sobrevida global em um ano foi de 68,7% (IC 95%: 60,9% – 77,5%) e, em cinco anos, de 59,8% (IC 95%: 50,6% – 70,6%) (Gráfico 3). A análise de sobrevida revelou que edema, carga viral elevada ( $\geq 5,0$  logs), anemia (hemoglobina  $\leq 12$  g/dL) e plaquetopenia (plaquetas  $< 150.000$  / $\mu$ L) estão associados a uma menor probabilidade de sobrevivência em 12 e 60 meses (Figura 11).

Pacientes com edema apresentaram uma sobrevida de 37,9% em 12 meses e 33,7% em 60 meses, em contraste com 80,3% e 68,9% entre aqueles sem edema ( $p < 0,0001$ ) (Figura 11A). De forma semelhante, indivíduos com carga viral do HIV elevada ( $\geq 5,0$ log) apresentaram sobrevida reduzida (59,1% em 12 meses e 43,1% em 60 meses) em comparação aos sem carga viral elevada ( $< 5,0$ log) (75,1% e 69,9%, respectivamente;  $p = 0,021$ ) (Figura 11B).

A anemia foi associada a uma sobrevida de 60,8% em 12 meses e 50,8% em 60 meses, enquanto pacientes sem anemia apresentaram sobrevida maior (89,7% e 84,1%, respectivamente;  $p = 0,0061$ ) (Figura 11C). Por fim, a presença de plaquetopenia resultou em menor sobrevida em 12 meses (52,7%) e 60 meses (47,4%) em comparação aos pacientes sem plaquetopenia (76,1% e 65,0%, respectivamente;  $p = 0,011$ ) (Figura 11D).

Gráfico 3 - Sobrevida de pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.

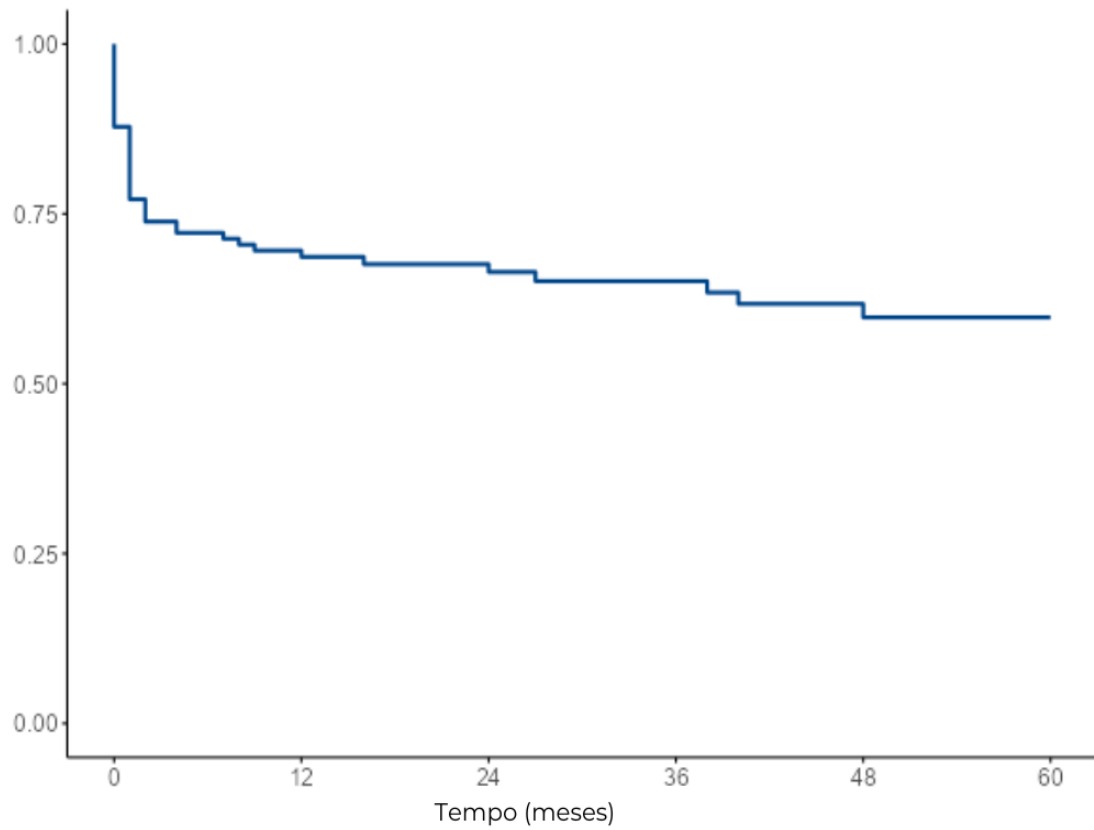
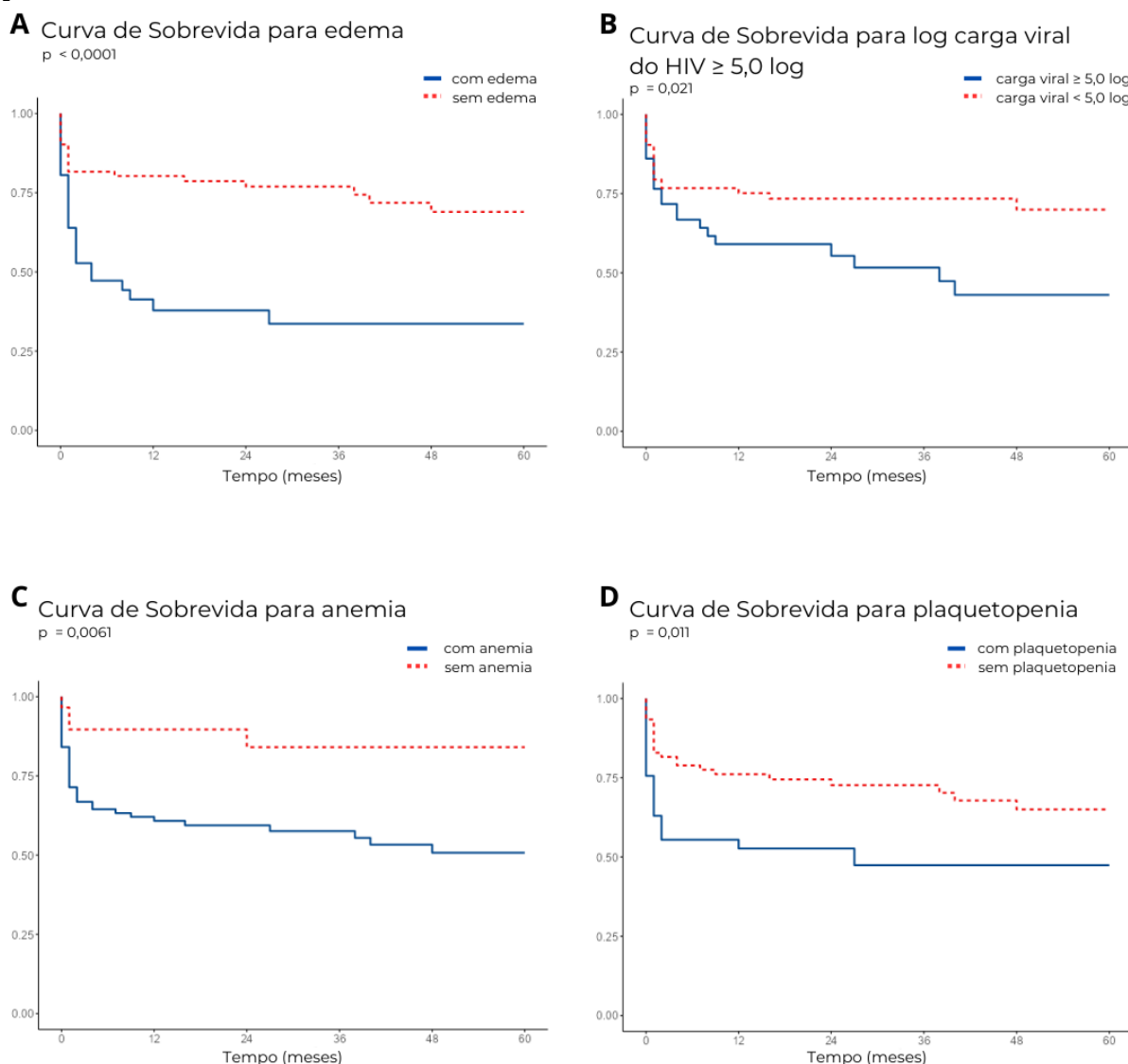


Figura 11 – Curvas de sobrevida segundo edema, carga viral, anemia e plaquetopenia em pacientes com SK associado ao HIV/aids no HSJ, 2012 - 2022.



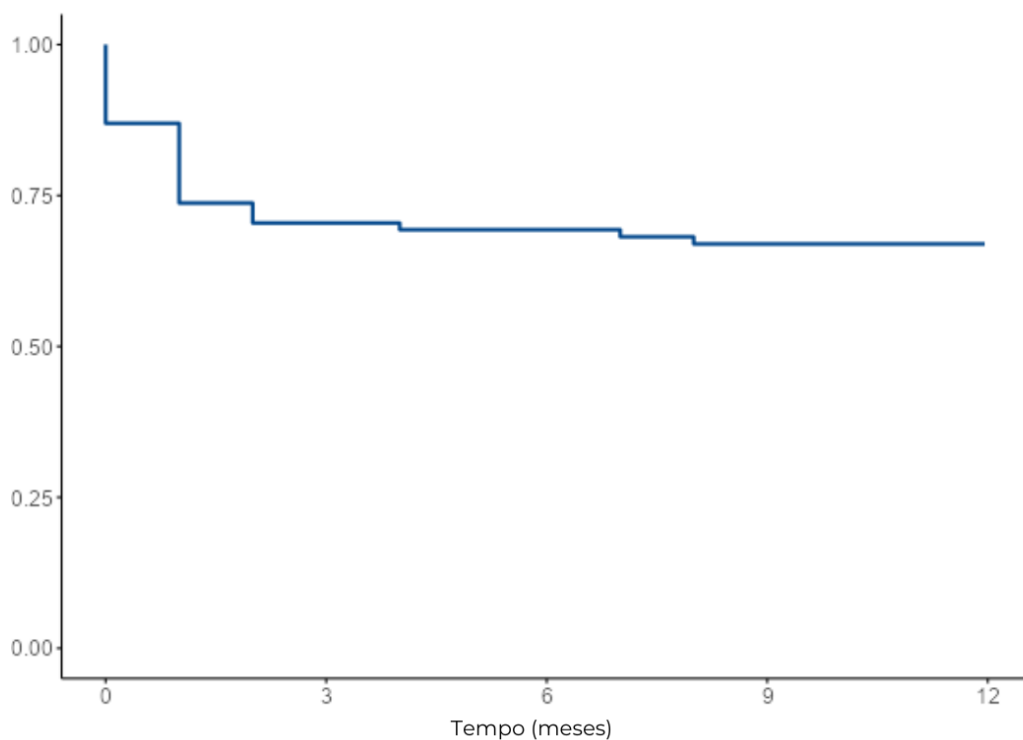
A análise de sobrevida em 1 ano para pacientes com estadiamento T1 revelou uma taxa de sobrevivência de 65,7% (IC 95%: 56,6% – 76,3%) (Gráfico 4). Pacientes com anemia apresentaram uma sobrevida de 58,2% ( $p = 0,021$ ; IC 95%: 47,4% – 71,3%), enquanto aqueles sem anemia tiveram uma sobrevida maior, de 90,0% ( $p = 0,021$ ; IC 95%: 77,8% – 100,0%).

De forma semelhante, a presença de plaquetopenia foi associada a uma sobrevida reduzida de 48,4% ( $p = 0,0073$ ; IC 95%: 33,6% – 69,9%), em comparação com 74,9% ( $p = 0,0073$ ; IC 95%: 64,3% – 87,2%) para pacientes sem plaquetopenia.

A hipoalbuminemia apresentou o pior impacto prognóstico, com uma sobrevida

em 12 meses de apenas 31,6% ( $p = 0,0019$ ; IC 95%: 16,0% – 61,2%), em contraste com 86,2% ( $p = 0,0019$ ; IC 95%: 70,0% – 100,0%) entre aqueles com níveis normais de albumina.

Gráfico 4 – Curva de sobrevida em 1 ano de pacientes com SK associado ao HIV/aids, com estadiamento T1, no HSJ, 2012 – 2022.



## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que o SK associado ao HIV/aids permanece uma neoplasia oportunista de destaque em cenários de imunossupressão avançada, com elevada taxa de mortalidade, especialmente, em indivíduos que não tem acesso a quimioterapia. Isto resultou em uma baixa sobrevida destes pacientes em 12 meses. Além disso, a presença de um desempenho funcional ruim ( $KPS \leq 70$ ), anemia e edema foram fatores associados a piores desfechos. Logo, a quimioterapia e o diagnóstico precoce do SK em PVHA são fundamentais para o manejo do SK avançado, quando associado à TARV.

A incidência do SK associado ao HIV/aids neste estudo, de 12,4 casos por 1.000 PVHA, destaca o impacto dessa neoplasia em um centro de referência como o HSJ, responsável por mais de 70% dos casos notificados no Ceará entre 2012 e 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Tancredi *et al.* (2017) registraram uma incidência de 6,0% de SK em São Paulo entre 2003 e 2010, reforçando o papel de centros de alta complexidade na identificação do SK.

Comparativamente, estudos realizados em outras regiões, como Rio de Janeiro ( $n = 46$ ), Pará ( $n = 41$ ), Bahia ( $n = 39$ ) e Pernambuco ( $n = 22$ ), ao longo de 10 anos, relataram números absolutos menores, sugerindo diferenças regionais no acesso ao diagnóstico (DA ROSA NORONHA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2017; PIRES *et al.*, 2018).

A relevância do SK em PVHA é corroborada por um estudo de base populacional realizado em São Paulo, que identificou o SK como a neoplasia mais frequente em homens vivendo com HIV/aids, representando 31,1% de todas as neoplasias diagnosticadas nessa população (TANAKA *et al.*, 2017).

No presente estudo, observou-se um predomínio de casos entre homens jovens, majoritariamente HSH ou bissexuais, com contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> inferiores a 200 células/ $\mu$ L e alta carga viral, achados que corroboram a literatura nacional (DA ROSA NORONHA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2017; PIRES *et al.*, 2018; TANCREDI *et al.*, 2017) e refletem a atual dinâmica da epidemia do HIV no Brasil e no mundo, onde a maior parte das infecções ocorre entre homens jovens, especialmente HSH e evidenciam o SK como marcador de doença avançada em indivíduos tardiamente diagnosticados.

A elevada proporção de casos diagnosticados nos seis primeiros meses após o diagnóstico da infecção pelo HIV/aids (67,5%), também indica que o SK ainda se apresenta como manifestação associada ao diagnóstico tardio do HIV e ao atraso no início da TARV. Dados do Painel integrado de monitoramento do cuidado do HIV e da Aids mostram que, até

2022, mais de 70% dos pacientes no Ceará iniciaram a TARV com atraso superior a sete dias após a vinculação em um serviço de saúde especializado, o que compromete o controle da replicação viral e a recuperação imunológica.

As lesões por SK são mais frequentes nas extremidades, tronco e face. Além disso, é comum o envolvimento de mucosas, como a cavidade oral (RADU; PANTANOWITZ, 2013), semelhante ao que foi observado neste estudo, onde foi encontrado envolvimento cutâneo extenso e frequência expressiva de lesões em mucosas oral e genital. A detecção de SK nos primeiros seis meses após o diagnóstico da infecção pelo HIV/aids e o elevado número de pacientes com envolvimento visceral foram também registrados em outros estudos (LIMA et al., 2017; PIRES et al., 2018).

Neste estudo, as lesões no trato digestivo foram detectadas em mais de 80% dos pacientes submetidos a endoscopia, possivelmente relacionadas ao diagnóstico tardio da doença. Esses achados reforçam a necessidade de monitorar os pacientes durante o diagnóstico do HIV/aids e após o início da TARV para identificação precoce do SK visceral, mesmo nos pacientes assintomáticos. O acesso ao estadiamento deste tipo de neoplasia com métodos endoscópicos tem que ser universal e de forma equitativa, a fim de garantir o tratamento precoce adequado.

A coinfeção com outras doenças oportunistas foi frequente, destacando-se a candidíase orofaríngea, a tuberculose e a toxoplasmose, o que reforça o grau de imunossupressão. De fato, a maioria dos indivíduos apresentava contagem de linfócitos CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L e relação  $CD4/CD8 \leq 0,3$ , além de achados laboratoriais de inflamação e desnutrição, como hemoglobina  $< 12$  g/dL e plaquetas  $< 150.000$  (/microL). A albumina e PCR, realizados em apenas alguns pacientes, apresentaram níveis  $< 3,0$  g/dL e  $\geq 5$  mg/L, na maioria dos casos, respectivamente.

A presença de sintomas sistêmicos no SK em PVHA, associado a alterações laboratoriais, pode indicar IRIS-SK ou associação com outras doenças relacionadas ao KSHV, como DCM, PEL e KICS (REID et al., 2023), que se manifestam como uma resposta inflamatória sistêmica grave, semelhantes à sepse, e estão associadas a um pior prognóstico (POLIZZOTTO et al., 2016a). A IRIS ocorre em pacientes com HIV/aids após o início da TARV, caracterizando-se por rápida progressão das lesões, sintomas sistêmicos e trombocitopenia (POIZOT-MARTIN et al., 2022).

Embora, nessa coorte, não tenha sido possível estabelecer o diagnóstico de IRIS-SK, DCM, PEL ou KICS, os achados clínicos e laboratoriais em muitos pacientes sem evidência de outras infecções oportunistas, sugerem apresentações clínicas compatíveis com

essas entidades. A impossibilidade do diagnóstico pode ser atribuída à indisponibilidade da carga viral quantitativa do KSHV, critério necessário para o diagnóstico de KICS; à possibilidade de IRIS por outra doença oportunista, oportunamente, não identificada; e à falta de conhecimento dessas síndromes pelas equipes de saúde, dificultando a realização de biópsias de linfonodos clinicamente considerados inocentes e estudo de derrames cavitários.

A taxa de mortalidade geral observada neste estudo (35,8%), demonstra a elevada carga de mortalidade associada ao SK em pacientes vivendo com HIV/aids no Ceará. Embora os dados específicos sobre a mortalidade por SK no Brasil sejam limitados, estudos como o de Castilho *et al.* estimaram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 25% após cinco anos na América Latina, incluindo o Brasil (CASTILHO et al., 2021). Esses resultados sugerem que a mortalidade observada em nosso estudo supera a média relatada na região, refletindo possíveis desafios locais relacionados ao diagnóstico, manejo clínico e acesso ao tratamento em tempo oportuno.

Em âmbito global, a taxa de mortalidade para SK foi de 0,18 por 100.000 pessoas em 2020. No entanto, a carga de mortalidade é heterogênea entre regiões, sendo particularmente elevada na África Subsaariana, onde 86,6% das mortes por SK ocorrem (FU et al., 2023). Essa disparidade reflete as diferenças nos sistemas de saúde, no acesso a terapias eficazes e no diagnóstico precoce.

As flutuações na mortalidade ao longo do tempo observadas em nosso estudo, com picos pontuais, podem ser atribuídas a fatores contextuais, como melhorias temporárias no acesso ao tratamento ou até mesmo ao impacto de programas de saúde pública voltados para o HIV/aids. Contudo, essas variações também indicam desafios persistentes, como o diagnóstico tardio e a alta proporção de casos em estágios avançados, frequentemente observados em nossa coorte.

O estadiamento TIS e a estratificação pelo KPS são fundamentais para determinar o prognóstico e o manejo do tratamento. Embora o acesso a TARV tenha sido elevado (98,4%), apenas cerca da metade dos pacientes com doença avançada (T1) foram tratados com quimioterapia sistêmica, observamos também que os pacientes com estadiamento T1S1 tinham duas vezes mais chances de morrer quando comparado aos outros pacientes. A análise multivariada demonstrou que a quimioterapia foi um fator de proteção independente contra o óbito, com forte associação estatística ( $p < 0,001$ ; OR = 0,02), o que reforça a necessidade de estadiamento e estratificação adequados para indicar a melhor estratégia terapêutica.

Embora a TARV possa ser eficaz em casos iniciais da doença, a quimioterapia é indispensável para a melhoria dos resultados em casos mais avançados (BOWER et al.,

2014a). Lima *et al.* (2017) observaram um estadiamento TIS de alto risco em 86,4% dos pacientes com SK associado ao HIV/aids. Em Uganda, um KPS < 70 foi significativamente associado ao aumento da mortalidade em pacientes com SK (PHIPPS *et al.*, 2023). Apesar de o estudo se concentrar, sobretudo, no SK HIV-negativo, as implicações para o SK em PVHA são relevantes.

Em um estudo conduzido no Rio de Janeiro com pacientes HIV positivos e negativos, a sobrevida geral em cinco anos foi de 50,9%, e os fatores que influenciaram a mortalidade foram a idade acima de 50 anos e a infecção pelo HIV (DA ROSA NORONHA *et al.*, 2020). Bower *et al.* obtiveram uma taxa de sobrevida em cinco anos de 92% para pacientes em estágio T0 que receberam tratamento com TARV. Para pacientes em estágio T1, a combinação de TARV e quimioterapia resultou em uma taxa de sobrevida em cinco anos de 83% (BOWER *et al.*, 2014a). Em estágios iniciais, a TARV pode ser suficiente para controlar a doença e aumentar a sobrevida. Mosam *et al.* demonstraram que a quimioterapia aumentou significativamente a resposta geral do SK em 12 meses (66% vs. 39% com TARV isoladamente), embora não tenha havido diferença significativa na sobrevida geral em 12 meses (77% em ambos os grupos) (MOSAM *et al.*, 2012). Em Pernambuco, foram utilizadas quimioterapia e TARV em 77,3% dos pacientes estudados. Contudo, 36,5% dos pacientes foram a óbito (LIMA *et al.*, 2017). Na nossa pesquisa, a sobrevida geral, no primeiro ano, foi de 68,7%. Os pacientes T1 que não foram tratados com quimioterapia tiveram uma menor sobrevida (60,6%). A análise de sobrevida também confirmou o impacto negativo de fatores como edema, carga viral elevada, anemia, plaquetopenia e hipoalbuminemia. A presença de hipoalbuminemia foi particularmente importante, associando-se a uma sobrevida em 12 meses inferior a 32%. Tais achados reforçam que, além do controle virológico, o estado nutricional e a intensidade da imunossupressão são determinantes para o prognóstico desses pacientes.

Em conjunto, os resultados reforçam a importância da detecção precoce do HIV/aids, da introdução da TARV em tempo oportuno e do reconhecimento imediato de sinais de progressão do SK, especialmente nos pacientes em maior vulnerabilidade clínica. O estadiamento adequado levando ao início precoce da quimioterapia nos pacientes com doença avançada mostrou benefício claro e deve ser considerado como parte do manejo clínico.

## **7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Este estudo apresentou algumas limitações, principalmente relacionadas à sua natureza retrospectiva, que se baseou na análise de prontuários médicos para coleta de dados. Durante esse processo, foram identificadas dificuldades quanto à disponibilidade e à completude das informações, o que resultou em viés de informação. Apesar da redução do número de pacientes analisados, o número de pacientes incluídos no estudo superou o tamanho amostral estimado inicialmente. Logo não houve comprometimento da análise estatística proposta. Além disso, a ausência de registros detalhados sobre o envolvimento visceral em diversos pacientes pode ter levado à subestimação da extensão da doença. Entretanto, este estudo analisou os fatores demográficos, clínicos e terapêuticos associados ao óbito por SK em pacientes vivendo com HIV/aids no Ceará, contribuindo para uma compreensão mais detalhada dessa neoplasia em um contexto regional.

## 8. CONCLUSÃO

A taxa de incidência de SK associada ao HIV/aids foi de 12,4 casos por 1.000 PVHA, evidenciando o impacto dessa neoplasia na população estudada e a importância de serviços especializados no manejo da doença.

Os pacientes apresentaram características clínicas graves, com alta frequência do estadiamento T1S1, lesões disseminadas em órgãos viscerais e múltiplos sinais e sintomas sistêmicos, frequentemente associados à imunossupressão avançada. A coinfeção com outras doenças oportunistas foi comum, refletindo um cenário de diagnóstico tardio e múltiplas complicações clínicas. A maioria dos pacientes iniciou TARV, enquanto uma pequena proporção dos casos avançados foi tratada com quimioterapia sistêmica.

A análise dos fatores associados ao óbito e de sobrevida revelou desfechos particularmente desfavoráveis em pacientes com estadiamento T1, hipoalbuminemia, anemia e plaquetopenia, além de fatores relacionados ao atraso no diagnóstico e no início do tratamento. Além disso, a quimioterapia mostrou-se como fator fundamental para a sobrevida destes pacientes. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias que promovam o diagnóstico precoce, o estadiamento adequado e o manejo integrado entre infectologia e oncologia.

A sobrevida em 12 meses e em cinco anos foi baixa para a população estudada sobretudo naqueles pacientes com estadiamento T1. O estadiamento clínico e o desempenho funcional devem guiar a tomada de decisão terapêutica, e a abordagem integrada com TARV e quimioterapia mostra-se essencial para a melhora da expectativa de vida destes pacientes. A ausência de acesso a terapias específicas, somada à carência de exames diagnósticos para doenças associadas ao KSH, limita a qualidade do cuidado.

Por fim, este estudo destaca a importância de medidas que ampliem o acesso à assistência especializada e fortaleçam o cuidado integral às PVHA, com vistas à redução da morbidade e mortalidade associadas ao SK.

## REFERÊNCIAS

- ADDULA, D.; DAS, C. J.; KUNDRA, V. Imaging of Kaposi sarcoma. **Abdominal Radiology**, v. 46, n. 11, p. 5297–5306, nov. 2021.
- AGUILAR, C. et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with primary effusion lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 61, n. 9, p. 2093–2102, 28 jul. 2020.
- AL-OBAIDI, A. et al. A Challenging Case of Kaposi Sarcoma Inflammatory Cytokine Syndrome. **Cureus**, 20 jul. 2023.
- ANTMAN, K.; CHANG, Y. Kaposi's Sarcoma. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 14, p. 1027–1038, 6 abr. 2000.
- ARRUDA, É. et al. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's sarcoma. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 315–326, maio 2014.
- AUTEN, M. et al. Human herpesvirus 8-related diseases: Histopathologic diagnosis and disease mechanisms. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 34, n. 4, p. 371–376, jul. 2017.
- BEATROUS, S. V. et al. Cutaneous HIV-associated Kaposi sarcoma: a potential setting for management by clinical observation. **Dermatology Online Journal**, v. 23, n. 6, 2017.
- BELL, B. M. et al. Disseminated Kaposi Sarcoma with Osseous Metastases in an Hiv-Positive Patient. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 29, n. 1, p. 52–54, jan. 2016.
- BOHLIUS, J. et al. Kaposi's Sarcoma in HIV-infected patients in South Africa: Multicohort study in the antiretroviral therapy era. **International Journal of Cancer**, v. 135, n. 11, p. 2644–2652, dez. 2014.
- BOSHOF, C.; WEISS, R. A. Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma—associated herpesvirus. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 356, n. 1408, p. 517–534, 29 abr. 2001.
- BOWER, M. et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated With Kaposi's Sarcoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 22, p. 5224–5228, 1 ago. 2005.
- BOWER, M. et al. Prospective Stage-Stratified Approach to AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 5, p. 409–414, 10 fev. 2014a.
- BOWER, M. et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014: BHIVA guidelines for HIV-associated malignancies 2014. **HIV Medicine**, v. 15, p. 1–92, mar. 2014b.
- CALVANI, J. et al. A Comprehensive Clinicopathologic and Molecular Study of 19 Primary Effusion Lymphomas in HIV-infected Patients. **American Journal of Surgical Pathology**, v.

46, n. 3, p. 353–362, mar. 2022.

CARBONE, A. et al. Castleman disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 84, 25 nov. 2021.

CASTILHO, J. L. et al. Antiretroviral therapy and Kaposi's sarcoma trends and outcomes among adults with HIV in Latin America. **Journal of the International AIDS Society**, v. 24, n. 1, p. e25658, jan. 2021.

CESARMAN, E. et al. Kaposi sarcoma. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 9, 31 jan. 2019.

CHATLYNNE, L. G.; ABLASHI, D. V. Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). **Seminars in Cancer Biology**, v. 9, n. 3, p. 175–185, jun. 1999.

CHEO, S. W. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus infection. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 113, n. 11, p. 809–812, 1 nov. 2020.

CHU, K. M. et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma is linked to advanced disease and high mortality in a primary care HIV programme in South Africa. **Journal of the International AIDS Society**, v. 13, n. 1, p. 23–23, jan. 2010.

CIANFROCCA, M. et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: Evidence of symptom palliation from chemotherapy. **Cancer**, v. 116, n. 16, p. 3969–3977, 15 ago. 2010.

COSSU, S. et al. Lymphangioma-like Variant of Kaposi's Sarcoma: Clinicopathologic Study of Seven Cases with Review of the Literature: **The American Journal of Dermatopathology**, v. 19, n. 1, p. 16–22, fev. 1997.

DA ROSA NORONHA, I. et al. Sobrevida e Fatores Prognósticos de Pacientes com Sarcoma de Kaposi Atendidos em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 3, 10 set. 2020.

DALLA PRIA, A. et al. Recent advances in HIV-associated Kaposi sarcoma. **F1000Research**, v. 8, p. 970, 26 jun. 2019.

DE OLIVEIRA MENDES CAHÚ, G. G. et al. Prevalence of human herpesvirus 8 infection in people living with HIV/AIDS in Pernambuco, Brazil: HHV-8 Prevalence in People Living With HIV. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 11, p. 2016–2020, nov. 2016.

DENIS, D. et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 8, p. 1377–1384, ago. 2018.

DEZUBE, B. J. Clinical presentation and natural history of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 10, n. 5, p. 1023–1029, out. 1996.  
ESSER, S. et al. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. **JDDG: Journal der Deutschen**

**Dermatologischen Gesellschaft**, v. 20, n. 6, p. 892–904, jun. 2022.

ETEMAD, S. A.; DEWAN, A. K. Kaposi Sarcoma Updates. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 4, p. 505–517, out. 2019.

FACCIOLÀ, A. et al. Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients in the era of new antiretrovirals. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 24, p. 5868–5869, dez. 2017.

FELLER, L. et al. Advanced oral HIV-associated Kaposi sarcoma with facial lymphoedema as an indicator of poor prognosis. **South African Family Practice**, v. 54, n. 6, p. 545–547, nov. 2012.

FLORES CÓRDOVA, E. et al. An Uncommon Presentation of Extrahepatic Cholestasis due to Single Biliary Stricture From Kaposi Sarcoma. **Cureus**, 29 jun. 2020.

FU, L. et al. Global patterns and trends in Kaposi sarcoma incidence: a population-based study. **The Lancet Global Health**, v. 11, n. 10, p. e1566–e1575, out. 2023.

GAGLIA, M. M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus at 27. **Tumour Virus Research**, v. 12, p. 200–223, dez. 2021.

GASPARETTO, T. D. et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: correlation between imaging and pathology. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 4, n. 1, p. 18, dez. 2009.

GATHERS, D. et al. Primary Effusion Lymphoma: A Clinicopathologic Perspective. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 722, 30 jan. 2022.

GONÇALVES, P. H.; ULDRICK, T. S.; YARCHOAN, R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. **AIDS**, v. 31, n. 14, p. 1903–1916, 10 set. 2017.

GRAYSON, W.; PANTANOWITZ, L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. **Diagnostic Pathology**, v. 3, n. 1, p. 31, 2008.

HENGGE, U. R. et al. Graduated Systemic Treatment of AIDS-Associated Kaposi Sarcoma: In the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **American Journal of Cancer**, v. 3, n. 3, p. 133–149, 2004.

HERMANS, P. Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients: treatment options. **HIV Medicine**, v. 1, n. 3, p. 137–142, jul. 2000.

HU, Z. et al. Primary Effusion Lymphoma: A Clinicopathological Study of 70 Cases. **Cancers**, v. 13, n. 4, p. 878, 19 fev. 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer TODAY | IARC: Globocan 2022** (version 1.1). [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int>>. Acesso em: 28 maio. 2023.

JARY, A. et al. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, the Etiological Agent of All Epidemiological Forms of Kaposi's Sarcoma. **Cancers**, v. 13, n. 24, p. 6208, 9 dez. 2021.

JUDD, A. et al. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 8, p. 1316–1326, 15 out. 2017.

KAPOSI, M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. **Archiv für Dermatologie und Syphilis**, v. 4, n. 2, p. 265–273, jun. 1872.

KARASS, M. et al. Kaposi Sarcoma Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS): A Rare but Potentially Treatable Condition. **The Oncologist**, v. 22, n. 5, p. 623–625, maio 2017.

KHAN, S. et al. Primary pulmonary Kaposi Sarcoma in a newly diagnosed cisgender heterosexual HIV positive patient presenting before cutaneous manifestations. **IDCases**, v. 14, p. e00420, 2018.

KIBRIA, R.; SIRAJ, U.; BARDE, C. Kaposi's sarcoma of the stomach and duodenum in human immunodeficiency virus infection. **Digestive Endoscopy**, v. 22, n. 3, p. 241–242, jul. 2010.

KROWN, S. E. et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10231, p. 1195–1207, 11 abr. 2020.

KROWN, S. E.; METROKA, C.; WERNZ, J. C. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. **Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 9, p. 1201–1207, set. 1989.

KROWN, S. E.; TESTA, M. A.; HUANG, J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. **Journal of Clinical Oncology**, v. 15, n. 9, p. 3085–3092, set. 1997.

LEBBE, C. et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). **European Journal of Cancer**, v. 114, p. 117–127, jun. 2019.

LEE, D. H. et al. Very Early Patch Stage of AIDS-related Kaposi Sarcoma: A Case Report. **Annals of Dermatology**, v. 35, n. Suppl 2, p. S310, 2023.

LETANG, E. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. **AIDS**, v. 27, n. 10, p. 1603–1613, 19 jun. 2013.

LI, S. et al. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: Epidemiology and Molecular Biology. Em: CAI, Q.; YUAN, Z.; LAN, K. (Eds.). **Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology**. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer Singapore, 2017. v. 1018p. 91–127.

LIMA, C. T. DE et al. Clinical and laboratory characteristics, staging, and outcomes of individuals with AIDS-associated Kaposi's sarcoma at an university hospital. **Anais**

**Brasileiros De Dermatologia**, v. 92, n. 2, p. 172–176, abr. 2017.

LIU, Z. et al. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV / AIDS era. **HIV Medicine**, v. 19, n. 5, p. 355–364, maio 2018.

LOPES, A. D. O. et al. Update of the global distribution of human gammaherpesvirus 8 genotypes. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 7640, 7 abr. 2021.

LOPEZ, M. et al. Outcomes in KAPOSI'S sarcoma-associated herpesvirus -associated primary effusion lymphoma and multicentric CASTLEMAN'S disease in patients with human immunodeficiency virus ( HIV ) in a safety-net hospital system. **European Journal of Haematology**, v. 112, n. 5, p. 723–730, maio 2024.

LURAIN, K. et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. **Blood**, v. 133, n. 16, p. 1753–1761, 18 abr. 2019.

MAMIMANDJIAMI, A. I. et al. Epidemiology and Genetic Variability of HHV-8/KSHV among Rural Populations and Kaposi's Sarcoma Patients in Gabon, Central Africa. Review of the Geographical Distribution of HHV-8 K1 Genotypes in Africa. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 175, 25 jan. 2021.

MANN, B. K. et al. Spurious Presentation of Pulmonary Kaposi Sarcoma as Unresolved Pneumonia Led to Fatal Outcome. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 11, p. 23247096231208996, jan. 2023.

MARCOVAL, J. et al. Evolution of Kaposi sarcoma in the past 30 years in a tertiary hospital of the European Mediterranean basin. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 44, n. 1, p. 32–39, jan. 2019.

MARTIN DE FRÉMONT, G. et al. Characteristics of circulating KSHV-infected viroblasts during active KSHV+ multicentric Castleman disease. **Blood Advances**, v. 7, n. 9, p. 1682–1691, 9 maio 2023.

MENDOZA MORI, L. M. et al. Sarcoma de Kaposi en personas que viven con VIH-SIDA en un hospital público de referencia en Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, p. 352–6, 30 set. 2022.

MINHAS, V.; WOOD, C. Epidemiology and Transmission of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. **Viruses**, v. 6, n. 11, p. 4178–4194, 4 nov. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Brasil: DATASUS, 2023. Disponível em:  
<[http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL\\_ONCO/PAINEL\\_ONCOLOGIABR.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def)>.

MOSAM, A. et al. A Randomized Controlled Trial of Highly Active Antiretroviral Therapy Versus Highly Active Antiretroviral Therapy and Chemotherapy in Therapy-Naive Patients With HIV-Associated Kaposi Sarcoma in South Africa. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 60, n. 2, p. 150–157, 1 jun. 2012.

MOTLHALE, M. et al. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in sub-Saharan Africa. **Cancer Epidemiology**, v. 78, p. 102167, jun. 2022.

NARESH, K. N.; RICE, A. J.; BOWER, M. Lymph Nodes Involved by Multicentric Castleman Disease Among HIV-positive Individuals are Often Involved by Kaposi Sarcoma. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 32, n. 7, p. 1006–1012, jul. 2008.

NYIRENDA, M. et al. Early Progression and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome During Treatment of Mild-To-Moderate Kaposi Sarcoma in Sub-Saharan Africa and South America: Incidence, Long-Term Outcomes, and Effects of Early Chemotherapy. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 84, n. 4, p. 422–429, 1 ago. 2020.

O'DELL, M. W. et al. Validity of the Karnofsky Performance Status in an HIV-infected sample. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: Official Publication of the International Retrovirology Association**, v. 10, n. 3, p. 350–357, 1 nov. 1995.

O'DONNELL, P. J.; PANTANOWITZ, L.; GRAYSON, W. Unique Histologic Variants of Cutaneous Kaposi Sarcoma. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 32, n. 3, p. 244–250, maio 2010.

**Painel Integrado de Monitoramento do Cuidado do HIV e da Aids.** , [s.d.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/cnie/monitoramento-do-cuidado-do-hiv/painel-integrado-de-monitoramento-do-cuidado-do-hiv>>

PANTANOWITZ, L.; DEZUBE, B. J. Kaposi sarcoma in unusual locations. **BMC Cancer**, v. 8, n. 1, p. 190, dez. 2008.

PAPALI, A. et al. Electrocautery Snare Resection and Argon Plasma Coagulation of Endobronchial Kaposi Sarcoma Presenting as an Obstructing Tumor. **Cureus**, 27 set. 2019.

PATEL, R. M.; GOLDBLUM, J. R.; HSI, E. D. Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. **Modern Pathology**, v. 17, n. 4, p. 456–460, abr. 2004.

PHIPPS, W. et al. A prospective study of clinical outcomes of HIV-associated and HIV-negative Kaposi sarcoma in Uganda. **AIDS**, v. 37, n. 1, p. 51–59, 1 jan. 2023.

PIERROTTI, L. C. et al. Human Herpesvirus 8 (HHV-8) Infection in HIV/AIDS Patients From Santos, Brazil: Seroprevalence and Associated Factors. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 32, n. 1, p. 57–63, jan. 2005.

PIÑEIRO, F. et al. Clinical and pathological features of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome. **AIDS**, v. 34, n. 14, p. 2097–2101, 15 nov. 2020.

PIRES, C. A. A. et al. Kaposi's sarcoma in persons living with HIV/AIDS: a case series in a tertiary referral hospital. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 4, p. 524–528, ago. 2018.

PLAZA, J. A. et al. Angiosarcoma-like Kaposi Sarcoma: A Distinctive Histomorphologic Variant Representing an Important Diagnostic Pitfall. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 46, n. 12, p. 1732–1738, dez. 2022.

POIZOT-MARTIN, I. et al. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. **AIDS**, v. 34, n. 4, p. 569–577, 15 mar. 2020.

POIZOT-MARTIN, I. et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated Kaposi Sarcoma. **Cancers**, v. 14, n. 4, p. 986, 16 fev. 2022.

POLIZZOTTO, M. N. et al. Clinical Manifestations of Kaposi Sarcoma Herpesvirus Lytic Activation: Multicentric Castleman Disease (KSHV–MCD) and the KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, 2012.

POLIZZOTTO, M. N. et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 6, p. 730–738, 15 mar. 2016a.

POLIZZOTTO, M. N. et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 34, p. 4125–4131, 1 dez. 2016b.

POTTHOFF, A.; BROCKMEYER, N. H. HIV-associated Kaposi sarcoma: pathogenesis and therapy. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 5, n. 12, p. 1091–1094, dez. 2007.

RADU, O.; PANTANOWITZ, L. Kaposi Sarcoma. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 137, n. 2, p. 289–294, 1 fev. 2013.

RAMBIKI, E. et al. Letters to the Editor Low Rates of Side Effects in Paclitaxel Chemotherapy for Kaposi Sarcoma and Feasibility of Treatment in Outpatient ART Clinic Settings in Malawi. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 96, n. 1, p. e1–e2, 1 maio 2024.

RAMOS, A. L. et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma—an atypical clinical presentation. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 115, p. 185–188, fev. 2022.

RASHIDGHAMAT, E. et al. Kaposi sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. **British Journal of Dermatology**, v. 171, n. 5, p. 1267–1268, nov. 2014.

REID, E. et al. AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 17, n. 2, p. 171–189, fev. 2019.

REID, E. et al. NCCN Guidelines Kaposi Sarcoma, Version 1.2023. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines)**, 2023.

RESTREPO, C. S. et al. Imaging Manifestations of Kaposi Sarcoma. **RadioGraphics**, v. 26, n. 4, p. 1169–1185, jul. 2006.

ROBIN, Y.-M. et al. Human Herpesvirus 8 Immunostaining: A Sensitive and Specific Method for Diagnosing Kaposi Sarcoma in Paraffin-Embedded Sections. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 121, n. 3, p. 330–334, mar. 2004.

SARACENI, V. et al. AIDS -related Kaposi's sarcoma in Brazil: trends and geopolitical distribution. **International Journal of Dermatology**, v. 52, n. 12, p. 1525–1529, dez. 2013.

SCHNEIDER, J. W.; DITTMER, D. P. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 529–539, ago. 2017.

SCHULZ, T. F. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 45, n. 90004, p. 15–27, 1 abr. 2000.

SEMANGO, G. P. et al. Prevalence and associated risk factors for Kaposi's sarcoma among HIV-positive patients in a referral hospital in Northern Tanzania: a retrospective hospital-based study. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1258, dez. 2018.

SEMEERE, A. S.; BUSAKHALA, N.; MARTIN, J. N. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma in resource-rich and resource-limited settings. **Current Opinion in Oncology**, v. 24, n. 5, p. 522–530, set. 2012.

SÉVERIN, D. et al. A comparative study of classic and HIV-viremic and aviremic AIDS Kaposi sarcoma. **AIDS**, v. 35, n. 3, p. 399–405, 1 mar. 2021.

SHARMA, S. et al. Kaposi Sarcoma mimicking pedal osteomyelitis in a patient with HIV. **Radiology Case Reports**, v. 14, n. 12, p. 1495–1499, dez. 2019.

SHIMADA, K.; HAYAKAWA, F.; KIYOI, H. Biology and management of primary effusion lymphoma. **Blood**, v. 132, n. 18, p. 1879–1888, 1 nov. 2018.

SOUZA, V. A. U. F. et al. Prevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in populations with and without risk for infection in São Paulo State. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 1, p. 123–127, jan. 2004.

STERNBACH, G.; VARON, J. Moritz Kaposi: Idiopathic pigmented sarcoma of the skin. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 13, n. 5, p. 671–674, set. 1995.

SZAJERKA, T.; JABLECKI, J. Kaposi's sarcoma revisited. **AIDS reviews**, v. 9, n. 4, p. 230–236, 2007.

TANAKA, L. F. et al. Trends in the incidence of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in people living with AIDS: a population-based study from São Paulo, Brazil. **International journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 12, p. 1190–1198, out. 2017.

TANCREDI, M. V. et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS and associated factors, São Paulo-SP, Brazil, 2003-2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 2, p. 379–387, mar. 2017.

TEJEDOR-TEJADA, J. et al. Kaposi sarcoma involving gastrointestinal tract in VIH.

**Digestive and Liver Disease**, v. 52, n. 2, p. 238–239, fev. 2020.

TIBENDERANA, R. M. et al. Clinical Significance of Elevated KSHV Viral Load in HIV-Related Kaposi's Sarcoma Patients in South Africa. **Viruses**, v. 16, n. 2, p. 189, 26 jan. 2024.

TIUSSI, R. M. et al. Kaposi's Sarcoma: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - Vitória - Espírito Santo - Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 2, p. 220–227, abr. 2012.

VALANTIN, M.-A. et al. Therapeutic Perspectives in the Systemic Treatment of Kaposi's Sarcoma. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 484, 18 jan. 2022.

VOLKOW, P. et al. Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. **AIDS Research and Therapy**, v. 14, n. 1, p. 30, dez. 2017.

WOLFF, S. D.; KUHLMAN, J. E.; FISHMAN, E. K. Thoracic Kaposi Sarcoma in AIDS: CT Findings. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 17, n. 1, p. 60–62, jan. 1993.

ZANELLI, M. et al. Primary effusion lymphoma occurring in the setting of transplanted patients: a systematic review of a rare, life-threatening post-transplantation occurrence. **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, p. 468, dez. 2021.

ZHENG, W. et al. Histologic Variants of Kaposi Sarcoma in the Gastrointestinal Tract: A Contemporary Multi-institutional Clinicopathologic Analysis of 46 Cases. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 46, n. 11, p. 1500–1506, nov. 2022.

## APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

### APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

ID: \_\_\_\_\_

Nº do Prontuário: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Orientação sexual: ☐ Heterossexual ☐ Bissexual  
☐ HSH/Gay/Lésbica ☐ Ignorado

**Características Clínicas**

Data do diagnóstico do HIV: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data do diagnóstico do SR: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Comorbidades: \_\_\_\_\_

Manifestações Clínicas: ☐ febre ☐ sintomas gastrointestinais  
☐ fadiga ☐ artralgia e/ou mialgia  
☐ edema ☐ alteração do nível de consciência  
☐ caquexia ☐ neuropatia  
☐ sintomas respiratórios ☐ Outros: \_\_\_\_\_

Número de lesões: ☐ < 5 ☐ > 50  
☐ 5 - 20 ☐ Sem registro  
☐ 20 - 50

Formato das lesões: \_\_\_\_\_

Topografia das lesões: ☐ Membros inferiores unilateral ☐ Mucosa genital  
☐ Membros inferiores bilateral ☐ Linfonodos  
☐ Membros superiores unilateral ☐ Trato gastrointestinal  
☐ Membros superiores bilateral ☐ Trato respiratório  
☐ Tronco ☐ Linfedema unilateral  
☐ Cabeça e pescoço ☐ Linfedema bilateral  
☐ Mucosa oral ☐ Outros: \_\_\_\_\_

Infecção Oportunista ☐ Tuberculose ☐ Leishmaniose visceral  
☐ Pneumocistose ☐ Toxoplasmose  
☐ Histoplasmose ☐ Citomegalovirose  
☐ Criptococose ☐ Outros: \_\_\_\_\_

Escala de Performance Karnofsky: \_\_\_\_\_ Estadiamento (ACGT): \_\_\_\_\_

## Características Laboratoriais

|                 |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Data / Exame    |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Carga viral HIV |  |  |  |  |  |  |  |  |
| LT CD4+         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| LT CD8+         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Rel CD4/CD8     |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hb              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ht              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Neutrófilos     |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Linfócitos      |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Plaquetas       |  |  |  |  |  |  |  |  |
| PCR             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ureia           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Creatinina      |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Sódio           |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TGO             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TGP             |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Albumina        |  |  |  |  |  |  |  |  |

Histopatológico:

---



---



---

Material:

---



---



---

Avaliação do trato gastrointestinal

EDA:

---



---

Colonoscopia:

---



---

## Avaliação do trato respiratório

Rx de tórax:

---



---

TC de tórax:

---



---

Broncoscopia:

---



---

1º Seguimento: ☐ Melhora das lesões  
☐ Piora das lesões pré-existentes  
☐ Aparecimento de novas lesões

2º Seguimento: ☐ Melhora das lesões  
☐ Piora das lesões pré-existentes  
☐ Aparecimento de novas lesões

3º Seguimento: ☐ Melhora das lesões  
☐ Piora das lesões pré-existentes  
☐ Aparecimento de novas lesões

4º Seguimento: ☐ Melhora das lesões  
☐ Piora das lesões pré-existentes  
☐ Aparecimento de novas lesões

5º Seguimento: ☐ Melhora das lesões  
☐ Piora das lesões pré-existentes  
☐ Aparecimento de novas lesões

6º Seguimento: ☐ Melhora das lesões  
☐ Piora das lesões pré-existentes  
☐ Aparecimento de novas lesões

## Terapêutica

TARV: \_\_\_\_\_

Outras medicações: \_\_\_\_\_

|                   |                                                         |                                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Tratamento do SK: | <input type="checkbox"/> Não tratado                    | <input type="checkbox"/> Crioterapia       |
|                   | <input type="checkbox"/> Apenas TARV                    | <input type="checkbox"/> Radioterapia      |
|                   | <input type="checkbox"/> Quimioterapia com docetaxicina | <input type="checkbox"/> Exérese cirúrgica |
|                   | <input type="checkbox"/> Quimioterapia com paclitaxel   | <input type="checkbox"/> Retinoide local   |
|                   |                                                         | <input type="checkbox"/> Outros: _____     |

Data do término do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Desfecho durante o seguimento**

- ☐ Remissão Completa
- ☐ Remissão Parcial
- ☐ Doença Estável

- ☐ Doença em Progressão
- ☐ Recidiva

- ☐ Cura (após 5 anos)
- ☐ Óbito

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE  
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ  
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE  
FORTALEZA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MORTALIDADE POR SARCOMA DE KAPOSI EM PACIENTES COM AIDS NO CEARÁ

**Pesquisador:** ANA DANIELLE TAVARES DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 63060122.6.0000.5044

**Instituição Proponente:** Hospital São José de Doenças Infecciosas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.652.697

#### Apresentação do Projeto:

Sarcoma de Kaposi é uma doença maligna, associada a alta morbimortalidade, principalmente na sua forma epidêmica, cujos fatores associados à mortalidade ainda são mal definidos.

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, multicêntrico, que será realizado através de revisão de prontuários de 86 pacientes com aids que foram diagnosticados com sarcoma de Kaposi.

O estudo será realizado no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), no Instituto do Câncer do Ceará (ICC) e no Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), no período de 10 anos (2012 a 2022). Os dados serão coletados dos prontuários e repassados para um formulário previamente estruturado, contendo as variáveis, idade, sexo, orientação sexual, tempo de infecção pelo HIV até o diagnóstico do sarcoma de Kaposi, manifestações clínicas, quantificação e localização das lesões, Infecções oportunistas associadas, escala de performance Karnofsky, estadiamento, contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+, quantificação e log da carga viral do HIV, exames laboratoriais (hemograma, PCR, albumina, eletrólitos, transaminases, ureia e creatinina), histopatológico, terapia antiretroviral utilizada, tratamento do sarcoma de Kaposi (tempo e medicação), seguimento clínico, recidiva (caracterizada pela piora das lesões ou aparecimento de novas lesões de SK durante o seguimento clínico) e desfecho.

No seguimento clínico, que é realizado a cada seis meses serão avaliados a contagem de linfócitos

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315

Bairro: Parquelândia

CEP: 60.455-610

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3452-7880

Fax: (85)3101-2319

E-mail: cep.hsj@hsj.ce.gov.br

## ANEXO B – ESCALA PERFORMANCE DE KARNOFSKY

|                                                                                                                                                                      |     |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apto para atividades normais e trabalho; nenhum cuidado especial é necessário.                                                                                       | 100 | Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença.                                           |
|                                                                                                                                                                      | 90  | Capacitado para atividades normais. Pequenos sinais e sintomas.                                |
|                                                                                                                                                                      | 80  | Atividade normal com esforço. Alguns sinais e sintomas de doença.                              |
| Inapto para o trabalho; apto para viver em casa e cuidar de muitas de suas necessidades. As quantidades de assistência e suporte necessários são bastante variáveis. | 70  | Cuidados para si, incapaz para seguir com atividades normais ou trabalho ativo.                |
|                                                                                                                                                                      | 60  | Requer ajuda ocasional, porém apto a cuidar de muitas de suas necessidades pessoais.           |
|                                                                                                                                                                      | 50  | Requer ajuda considerável e frequente assistência médica ou especializada.                     |
| Inapto para cuidar de si mesmo; requer cuidados hospitalares ou equivalentes especializados; doença pode estar progredindo rapidamente.                              | 40  | Incapacitado; requer cuidado especial e assistência.                                           |
|                                                                                                                                                                      | 30  | Severamente incapacitado; admissão hospitalar é indicada, mas a morte não é iminente.          |
|                                                                                                                                                                      | 20  | Muito doente; admissão hospitalar é necessária, necessitando de terapia e cuidados intensivos. |
|                                                                                                                                                                      | 10  | Moribundo; processo de fatalidade progredindo rapidamente.                                     |
|                                                                                                                                                                      | 0   | Morte                                                                                          |