

Estudo clínico de sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV/AIDS, de 1985-1994 e 2005-2014

Gabriel de C. Maldonado,^{1,3*} Orlando N. T. Júnior,^{2,3} Adriano Arnóbio,^{2,3} Guilherme R. Alfradique,² Maria Helena Ornellas,^{2,3} Dirce B. de Lima¹

Resumo

A infecção pelo HIV é caracterizada pela coexistência da imunodeficiência, com depleção das células CD4⁺ e ativação crônica sistêmica do sistema imune inato e adaptativo. Pacientes com infecção pelo HIV e/ou AIDS têm o risco elevado de apresentar câncer, sendo o sarcoma de Kaposi (SK) o câncer de maior incidência e prevalência em indivíduos com HIV/AIDS. O objetivo do estudo em questão foi estabelecer a prevalência de SK em pacientes com AIDS atendidos na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em dois cortes temporais distintos (1985-1994 e 2005-2014). Foram selecionados 81 pacientes com AIDS, adultos de ambos os sexos, com diagnóstico de SK. As lesões de SK foram classificadas como localizadas ou disseminadas. Dos 81 pacientes analisados, a média de idade no momento do diagnóstico foi de 36 anos (\pm desvio-padrão 9,0), com mediana de 34. Quanto ao gênero, dos 81 pacientes, 76 (94%) são do sexo masculino e cinco (6%) do sexo feminino. O teste estatístico de Mann-Whitney apresentou um p-valor de 0,0029, indicando um maior número de casos para a década de 1985 a 1994. O SK na forma disseminada foi predominante em ambos os grupos. Houve uma diminuição significativa na prevalência de casos de SK desde o início da epidemia do HIV/AIDS até os dias atuais, provavelmente pelo uso dos antirretrovirais. Houve uma maior frequência da população masculina e de casos de SK na forma disseminada.

Descritores: Síndrome de imunodeficiência adquirida; Sarcoma de Kaposi; Prevalência.

Abstract

Clinical study of Kaposi's sarcoma in patients with HIV/AIDS, 1985-1994 and 2005-2014

HIV infection is characterized by the coexistence of immunodeficiency, with depletion of CD4⁺ t cells and systemic chronic activation of the innate and adaptive immune systems. Patients with HIV and/or AIDS have a high risk of cancer. Kaposi's sarcoma (KS) has the largest cancer incidence and prevalence in individuals with HIV/AIDS. The aim of the present study was to establish the prevalence of SK in AIDS patients treated at the Department of Infectious and Parasitic Diseases at the Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ in two different periods (1985-1994 and 2005-2014). Eighty one patients with AIDS, adults of both sexes, and diagnosed with Kaposi's sarcoma were selected. The KS lesions were classified as localized or disseminated. Among the 81 patients studied, the average age at diagnosis was 36 years (\pm standard deviation 9.0), with a median of 34 (20-59) years. Regarding the sex of

1. Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Departamento de Patologia e Laboratórios. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Endereço para correspondência:

Patologia Geral, FCM, UERJ
Rua Prof. Manoel de Abreu, 444, 4º andar
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20550-170.
E-mail: dmaldonadogc@gmail.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(Supl. 1):36-41

doi:10.12957/rhupe.2015.17924

Recebido em 03/06/2015. Aprovado em 15/07/2015.

the 81 patients, 76 (94%) were male and 5 (6%) were female. The Mann-Whitney statistical test showed a p-value of 0.0029, indicating a greater number of cases for the decade from 1985 to 1994. Disseminated KS was predominant in both groups. There was a significant decrease in the prevalence of KS since the beginning of the epidemic of HIV/AIDS to the present day, probably due to the use of antiretroviral therapy. There was a higher frequency of males and disseminated KS cases.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; Sarcoma, Kaposi; Prevalence.

Resumen

Estudio clínico del sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH/SIDA, 1985-1994 y 2005-2014

La infección por VIH se caracteriza por la coexistencia de inmunodeficiencia, con el agotamiento de células CD4⁺, y la activación crónica sistémica de los sistemas innato y adaptativo. Los pacientes con VIH y/o SIDA tienen alto riesgo de cáncer. El sarcoma de Kaposi (SK) es el cáncer con mayor incidencia en personas con VIH/SIDA. El objetivo del estudio fue establecer la incidencia del SK en pacientes con SIDA, atendidos en el Departamento de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital Universitario Pedro Ernesto/UERJ, en dos cortes temporales diferentes (1985-1994/2005-2014). Se seleccionaron 81 pacientes con SIDA, adultos de ambos sexos con diagnóstico de sarcoma de Kaposi. Las lesiones del SK se

clasificaron como de tipo localizado o disseminado. De los 81 pacientes estudiados, el promedio de edad al momento de realizarse el diagnóstico fue de 36 años (\pm desviación estándar 9,0), con una mediana de 34 (20-59). Según el sexo, los 81 pacientes: 76 (94%) eran hombres y 5 (6%) mujeres. El estadístico de prueba de Mann-Whitney test mostró un valor de p de 0,0029, lo que indica un mayor número de casos en la década de 1985 a 1994. La forma disseminada de SK ha sido predominante en

ambas series de tiempo. Hubo una disminución significativa en la prevalencia del sarcoma de Kaposi desde el comienzo de la epidemia del VIH/ SIDA hasta la actualidad, probablemente por el uso de la terapia antirretroviral. Hay una mayor frecuencia en el sexo masculino y casos de SK disseminado en nuestra muestra.

Palabras clave: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Sarcoma de Kaposi; Prevalencia.

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida como uma nova doença pelo Centers for Disease Control (CDC) no início da década de 80, quando aumentou o número de jovens homossexuais que sucumbiam a infecções oportunistas e formas raras de câncer,¹ tornando-se uma das mais devastadoras epidemias da história.

Seu agente etiológico, um retrovírus denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV), é transmitido por via sexual, intravenosa e percutânea. A maior parte (mais de 80%) dos portadores contrai o vírus por contato sexual, tornando-se então uma doença sexualmente transmissível (DST).²

A infecção pelo HIV é caracterizada pela disfunção imunológica crônica e progressiva devido ao declínio dos níveis de linfócitos CD4, impulsionada pela inflamação a qual estimula a proliferação celular e a transcrição do vírus.^{3,4}

Os portadores do vírus, quando não tratados, sucumbiam rapidamente devido à progressão da imunodepressão intensificada pelas infecções causadas por agentes oportunistas (bactérias, microbactérias, vírus, fungos e protozoários). Entretanto, o curso clínico desta doença foi dramaticamente alterado com a introdução da terapia com drogas antirretrovirais, em 1987, pelo uso de profilaxias para infecções oportunistas e revolucionado mais tarde, em 1996, pelo tratamento combinado de drogas - terapia antirretroviral de alta potência (HAART).^{5,6} Nos três anos que se seguiram, as incidências de hospitalização e mortalidade pela AIDS caíram de 60 a 80%.⁷ Os portadores do HIV passaram a ter maior sobrevida e não padeciam tanto das infecções oportunistas, passando a exibir outras afecções relacionadas ao grau de imunossupressão do hospedeiro, inclusive neoplasias.⁷

As pessoas com infecção pelo HIV e/ou AIDS têm o risco elevado de câncer.^{8,9} Em comparação com a população em geral, indivíduos infectados com HIV têm risco de 3.640 vezes maior de adquirir sarcoma de

Kaposi (SK), causado pelo vírus do herpes humano tipo 8 (HHV-8); o risco 77 vezes maior de desenvolver linfomas não Hodgkin (alguns dos quais são causadas por vírus Epstein-Barr); e um risco aumentado de seis vezes de câncer cervical causado por subtipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV).¹⁰ Estes tumores são conhecidos como formas definidoras de AIDS, com base no CDC. Pessoas infectadas pelo HIV têm ainda um risco aumentado de uma série de cânceres não definidores de AIDS,^{8,9,11} incluindo alguns associados a coinfeções (como o câncer anal e de orofaringe, relacionados à infecção por HPV, câncer de fígado, associado com a infecção pelo vírus da hepatite B e C, e o linfoma de Hodgkin, relacionado com a infecção pelo vírus Epstein-Barr).¹¹⁻¹³

O sistema imunológico protege o indivíduo contra o câncer através da remoção ou supressão das infecções por vírus oncogênicos e pela imunovigilância geral contra o câncer, um processo no qual a imunidade inata e adaptativa interage para reconhecer e destruir as células com mutações e potencial carcinogênico.¹⁴ Assim, nas condições de imunossupressão, como a AIDS, há aumento do risco de tipos específicos de câncer, mais comumente linfomas ou outros causados por vírus, uma vez que em pacientes imunocomprometidos essas células geneticamente alteradas não seriam destruídas pelo sistema imune, favorecendo o desenvolvimento de neoplasias.¹⁵

O sarcoma de Kaposi é um câncer que se desenvolve no tecido conjuntivo, como a cartilagem, o osso, a gordura, o músculo e vasos sanguíneos.¹⁶ No início da década de 80, o CDC comunicou a ocorrência de 26 casos de SK em homossexuais masculinos (20 em Nova York e seis na Califórnia). A ocorrência deste número de casos de SK durante um período de 30 meses entre jovens homossexuais foi considerada elevada e não usual. O curso clínico fulminante ocorrido em muitos desses pacientes também diferiu do descrito classicamente em pessoas idosas.¹⁷ O aspecto incomum e elevado da incidência desta forma de SK em homossexuais marcou o início da epidemia de AIDS e conduziu os médicos a

constatarem que uma nova doença tinha emergido.¹⁸ Atualmente, são reconhecidas quatro formas clínicas: a clássica, a endêmica da África, a iatrogênica e a epidêmica relacionada ao HIV.¹⁹

O estado imunológico do hospedeiro e o envolvimento dos linfonodos são fatores importantes no prognóstico do paciente. O SK pode ocorrer em até seis formas de apresentações clínicas, que são: a forma macular, a forma em placa, a nodular, a exofítica, a infiltrativa e a linfadenopática. As lesões do SK são altamente angiogênicas e, como resultado, são geralmente vermelhas, roxas, ou na cor marrom.⁴⁰ Podem ser desfigurantes quando envolvem a face e incapacitantes quando ocorrem nos membros inferiores. Em alguns casos, podem ser dolorosas, especialmente se causarem edema na pele próxima não afetada. A extensão das lesões do SK é predominante na pele, que é o órgão mais afetado, seguido por manifestações pulmonares e digestivas. A mortalidade do SK está associada a infecções oportunistas, a hemorragias gastrointestinais e a complicações pulmonares.^{16,20,22}

Ao se comparar as lesões da forma clássica com aquelas epidêmicas relacionadas ao HIV, observa-se que neste último grupo as lesões apresentam principalmente a forma disseminada, são menores em tamanho, menos violáceas, pouco infiltradas e, em alguns casos, nodulares. Ademais, os sítios de apresentação são mais variados na forma epidêmica relacionada ao HIV do que nas demais formas, havendo acometimento difuso da pele na grande maioria dos casos. Em mais de 60% é comum a presença de linfadenopatia generalizada no momento do diagnóstico, e cerca de 50% dos pacientes têm lesões em um ou mais sítios ao longo do tubo digestório.²⁰

A partir da introdução da HAART, em 1996, a incidência de formas de câncer definidoras de AIDS (especialmente SK) vem diminuindo⁶ devido à restauração imunológica conferida por este tipo de tratamento,²³ o que mudou dramaticamente o panorama de mortalidade e morbidade nestes pacientes.²⁴ Entretanto, houve aumento da incidência de outros tipos de câncer (não definidores) como o linfoma de Hodgkin, o câncer de bexiga, o câncer de pulmão, o câncer de pele não melanoma e o carcinoma hepatocelular.^{25,26}

O objetivo do estudo foi estabelecer a prevalência de sarcoma de Kaposi em pacientes com AIDS, atendidos na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em dois cortes temporais distintos (1985-1994 e 2005-2014).

Casuística e métodos

Foi realizado um corte temporal entre os anos de 1985 a 1994, abrangendo os primeiros anos de atendimento de pacientes com AIDS na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HUPE-UERJ, e um segundo corte temporal abrangendo 2005 a 2014. Foram selecionados 81 pacientes com AIDS, sendo estes adultos de ambos os sexos, com diagnóstico de sarcoma de Kaposi.

Foi obedecida uma rotina de diagnóstico com biópsia da lesão cutânea, radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada, endoscopia digestiva alta e/ou colonoscopia e biópsia de outros sítios, quando necessário. Optamos, como citado na literatura universal, pela denominação SK localizado para lesões cutâneas (até 25 lesões) e a partir daí como SK disseminado, sobretudo se houver acometimento visceral.²²

Após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi realizada a coleta de dados a partir de um protocolo preenchido, o qual é composto de dados demográficos e sociais, exames clínicos e laboratoriais. O livro de informações gerado ao início da epidemia foi utilizado para os casos iniciais. Todos os parâmetros foram inseridos em um banco de dados (Epi-info 7.1.5.0) e a análise estatística foi feita no *software* Bio Estat. 5.3.

Para análise da série temporal da década de 1985 a 1994 e da década de 2005 a 2014 foi utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney. O valor do erro alfa admitido foi de 0,05.

Resultados

Dos 81 pacientes analisados, a média de idade no momento do diagnóstico foi de 36 anos (\pm desvio-padrão 9,0), com mediana de 34. Quanto ao sexo, 76 pacientes são do sexo masculino e cinco são do sexo feminino.

A distribuição dos pacientes segundo a faixa etária é mostrada no gráfico 1, no qual os pacientes foram divididos de acordo com os cortes temporais. Foi observado que há mais casos no grupo correspondente ao corte temporal 1985-1994, com 63 pacientes, e predominância na faixa etária de 30 a 40 anos. O grupo de 2005-2014 é menor, contemplando 18 casos, com maior frequência na mesma faixa etária do grupo anterior. Os valores descritivos são mostrados na tabela 1. O teste estatístico de Mann-Whitney apresentou um p-valor de 0,0029, indicando um maior número de casos na década de 1985 a 1994.

Quanto à forma de apresentação clínica do SK de acordo com a extensão da lesão (Figura 1), a forma disse-

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

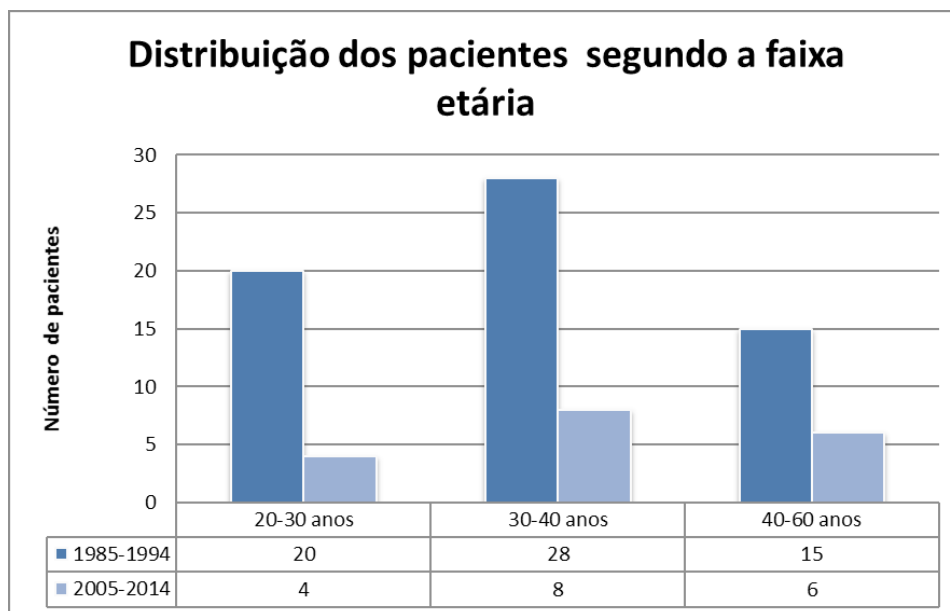
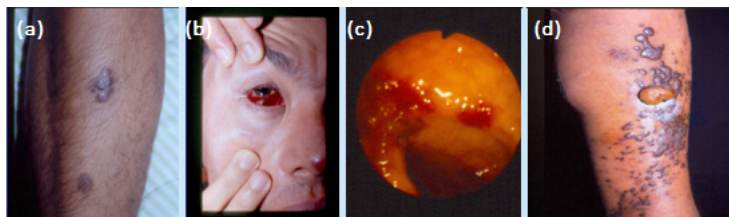


Figura 1. Formas clínicas de apresentação das lesões do sarcoma de Kaposi: (a) lesão na pele – localizada, (b) lesão na pele e conjuntiva – disseminada, (c) lesão no cólon – disseminada, e (d) lesão na pele – disseminada.



minada predominou em ambos os grupos, com valores percentuais de 73% (1985-1994) e 72% (2005- 2014).

Discussão

Desde o início da epidemia até os dias atuais o SK é o câncer de maior frequência em pacientes com HIV/AIDS. Está associado ao herpes vírus humano 8 (HHV8), que é prevalente nesta população, sendo apontado por diversos estudos como fator de risco-chave para esta neoplasia.^{27,28} Há maior incidência de homens com SK, principalmente homossexuais.²⁹ Estudos epidemiológicos realizados com esta clientela chegaram à conclusão que as práticas deste grupo são fatores de risco associados ao aumento do número de infectados pelo HIV e pelo HHV8.^{29,22}

Nosso estudo concorda com a literatura no que diz respeito à maior prevalência de homens com HIV/AIDS

e SK em comparação a mulheres. Houve uma proporção de 15 homens com HIV/AIDS e SK para cada mulher. Os estudos que demonstram associações do sarcoma de Kaposi em heterossexuais ainda são escassos, o que dificulta a discussão a respeito da relação entre o sexo, HIV/AIDS, SK e o HHV8.^{10,30,31}

Sabe-se que a inflamação crônica desempenha um papel fundamental na patogênese do SK. Estudos sugerem que o HHV8 regula negativamente as respostas mediadas pelas células Th1, através da supressão de interferons e da baixa expressão do complexo maior de histocompatibilidade do tipo 1 (MHC-1). Ao mesmo tempo, o vírus é capaz de hiperativar respostas das células Th2 através da secreção de citocinas pró-inflamatórias (incluindo a IL-6, a IL-10, a citocina viral vIL6 e o fator de crescimento de endotélio vascular), do aumento da proteína C-reativa, do estímulo à

Artigo original

Tabela 1. Descrição da idade nos cortes temporais de 1985-1994 e 2005-2014.

IDADE	1985-1994	2005-2014
Mediana	34	37
Média ± DP	36 ± 9,3	36,8 ± 7,7
Mínimo	20	24
Máximo	59	52
Teste de Mann-Whitney	0,0029	

expressão de moléculas da superfície celular, como a molécula de adesão intercelular 3 (que atua como sítio de inserção do vírus a novas células), e da quimiotaxia e extravasamento de linfócitos para o local da infecção. Este processo inflamatório sistêmico favorece o crescimento de células malignas de origem mesodérmica (ex.: células fusiformes ou *spindle cells*) e a angiogênese.³²⁻⁴⁰

Em pacientes com HIV/AIDS e SK, o tumor pode manter-se estável e sem repercussões significativas ou progredir, o que ocorre aproximadamente em metade dos pacientes, os quais evoluem para a forma disseminada com envolvimento cutâneo e visceral.^{22,33} Nosso estudo foi consoante com a literatura,^{20,22} encontrando predominância na manifestação disseminada em ambos os cortes temporais. Entretanto, outros autores sugerem que o uso dos antirretrovirais tem diminuído a incidência das lesões mais severas em consequência da restauração imunológica promovida pelos antirretrovirais.^{34,35}

Em relação à população de estudo, a média de idade de 36 anos no momento do diagnóstico do SK foi próxima à encontrada na literatura, indicando uma susceptibilidade desta clientela em desenvolver o SK nesta faixa etária.^{28,34,35}

Apesar da diminuição da prevalência do SK na população com HIV/AIDS, esta forma de neoplasia ainda se faz presente em grande parte dos pacientes que desenvolvem alguma forma de neoplasia.^{28,34,35} Uma explicação para isso é que, apesar da notória melhora do sistema imune gerada pelos antirretrovirais, estes não podem controlar os mecanismos de ação do HHV8, que é considerado um fator de risco para o surgimento de SK, pois a ocorrência da neoplasia não está associada diretamente com melhora do sistema imune. Outra possível explicação para esse fenômeno é que os antirretrovirais podem causar danos no genoma humano, aumentando o risco de desenvolvimento de neoplasias.³⁶⁻³⁹ Vários estudos exploraram a possibilida-

de da contribuição dos fatores genéticos do hospedeiro, incluindo polimorfismos de genes de resposta inflamatória e imunológica. Especula-se que o SK está associado a polimorfismos nos promotores da IL-6 e da FcγRIIIA, o que pode influenciar no desenvolvimento de SK em homens infectados pelo HIV. Estes dados sugerem que as variantes genéticas do hospedeiro, além de fatores ambientais e possivelmente as vias de infecção, podem contribuir para a oncogênese.³⁶

Conclusão

As informações obtidas a partir deste estudo indicam que houve uma diminuição significativa na prevalência de casos de sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV/AIDS atendidos na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HUPE-UERJ em dois cortes temporais distintos (1985-1994 e 2005-2014), provavelmente pelo uso de antirretrovirais. Há uma maior frequência da população masculina e de casos de sarcoma de Kaposi disseminado. Entretanto, é importante enfatizar que, mesmo tendo diminuído os casos de SK, esta ainda é uma forma de neoplasia frequente em pacientes com HIV/AIDS e o diagnóstico tem de ser pensado independentemente do sexo.

Referências

1. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2011;1(1).
2. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. Acute HIV-1 Infection. The New England Journal of Medicine. 2011; 364(20):1943-1954.
3. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. Current HIV/AIDS Reports. 2010;7(1):4-10.
4. Plaeger SF, Collins BS, Musib R, et al. Immune activation in the pathogenesis of treated chronic HIV disease: a workshop summary. AIDS Research and Human Retroviruses. 2012;28:469-477.
5. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AMM, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013 Dec;57(11):1638-1647.
6. Chen YCC, Li CYY, Liu HYY, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of cervical neoplasia among HIV-infected women: a population-based cohort study in Taiwan. AIDS (London, England). 2013, Dec.
7. Ribaud HJ, Kuritzkes DR, Gulick RM. A comparison of three initial antiretroviral AIDS regimens. New England Journal of Medicine. 2007;357(10):1056-57.
8. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. International journal of cancer Journal International du Cancer. 2008;123(1):187-194.

9. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *British Journal of Cancer*. 2009;100(5):840-847.
10. Center for Disease Control and Prevention. HIV surveillance – United States MMWR, 2011;60:689-693.
11. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
12. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97(6):425-432.
13. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009; 52(5):611-622.
14. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology*. 2011;29(1):235-271.
15. Morgan GJ, Linet MS, Rabkin CS. Immunologic factors. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford: Oxford University Press. 2006, p.549-561.
16. Costa EL, Venancio MA, Gamonal A. Sarcoma de Kaposi. *Revista do Hospital Universitário de Juiz de Fora*. 2006;329(3):77-84.
17. Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men – New York City and California. 1981, MMWR, 30:305-308.
18. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Seminars in Oncology*. 2000 Aug; 27(4):390-401.
19. Damásio OHE, Padilha MVQ, Enokihara MMSS, et al. Fatal outcome in classic Kaposi's sarcoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(3):375-379.
20. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L, Sat, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003 Mar;17(2):138-154.
21. Maskew M, Fox MP, Van Cutsem G, et al. Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi sarcoma: a cohort study. *PLoSOne*. 2013 Jun 5; 8(devil): 64392.
22. Schwartz, RA. Kaposi sarcoma – 27/06/2015. Disponível em: www.emedicine.com/derm/topic203.htm. Acesso em: junho de 2015.
23. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *The oncologist*. 2005;10(6):412-426.
24. Babiker AG, Emery S, Fätkenheuer G, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the strategic timing of antiretroviral treatment (START) study. *Clinical Trials (London, England)*. 2013;10(1 Suppl).
25. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Sep;21(18):3447-53.
26. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Feb;27(6):884-890.
27. Mbisa GL, Miley W, Gamache CJ, et al. Detection of antibodies to Kaposi's sarcoma associated herpesvirus: a new approach using K8.1 ELISA and a newly developed recombinant LANA ELISA. *Journal of Immunological Methods*. 2010;356:39-46.
28. Rohner E, Valeri F, Maskew M, et al. Incidence rate of Kaposi sarcoma in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Southern Africa: a prospective multicohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014 Dec 15;67(5):547-54.
29. Beral V, Bull D, Darby S, et al. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. *Lancet*. 1992;339:632-635.
30. Henke-Gendo C, Schulz TF. Transmission and disease association of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: recent developments. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2004;17(1):53-57.
31. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, et al; CASCADE Collaboration. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010 Jun 2;102(11):784-792.
32. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, et al. Biology of Kaposi's sarcoma. *European Journal of Cancer*. 2001;37:1251-69.
33. Pantanowitz L, Mullen J, Dezube BJ. Primary Kaposi sarcoma of the subcutaneous tissue. *World Journal of Surgical Oncology*. 2008;6:94.
34. Nelson BC, Borok MZ, Mhlanga TO, et al. AIDS-associated Kaposi sarcoma: outcomes after initiation of antiretroviral therapy at a university-affiliated hospital in urban Zimbabwe. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013 Oct;17(10):902-6.
35. Letang, E, Lewis, JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013.
36. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013 Sep;17(17):2354-65.
37. Bialkowska A, Bialkowski K, Gerschenson M, et al. Oxidative DNA damage in fetal tissues after transplacental exposure to 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT). *Carcinogenesis*. 2000;21:1059-62.
38. Fang JL, Beland FA. Long-term exposure to zidovudine delays cell cycle progression, induces apoptosis, and decreases telomerase activity in human hepatocytes. *Toxicological Sciences*. 2009;111:120-30.
39. Momot D, Nostrand TA, Ward Y, et al. Role of nucleotide excision repair (NER) in manifestation of zidovudine (AZT)-induced aneuploidy and centrosomal dysregulation. *Environmental Mutagen Society*. 2010; 51:704.
40. Louise Giffin and Blossom Damania. KSHV: Pathways to tumorigenesis and persistent infection. *Advances in Virus Research*. 2014;88:111-159.