

DOI: 10.33947/1982-3282-v16n2-4743

SARCOMA DE KAPOSÍ EM PACIENTE COM HIV/AIDS: REVISÃO DE LITERATURA**KAPOSÍ SARCOMA IN PATIENT WITH HIV/AIDS: LITERATURE REVIEW****SARCOMA KAPOSÍ EN PACIENTE CON VIH/SIDA: REVISIÓN DE LA LITERATURA**Vinicius Lodi Cordeiro Karabolsak¹, Jhonnathan Márcio Ribeiro da Silva², Andréa Regiani Alves³**RESUMO**

Introdução: A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS sigla em inglês para – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) é a manifestação clínica avançada decorrente de um quadro de imunodeficiência causado pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV – *Human Immunodeficiency Virus*) identificado em 1981. O Sarcoma de Kaposi é um câncer que se desenvolve nos tecidos conectivos como cartilagem, osso, gordura, músculo, vasos sanguíneos e tecidos fibrosos. Este tipo de tumor recebe o tratamento específico e diferencia para os indivíduos HIV + (soro positivo). **Objetivo:** Descrever os diferentes tipos de tratamento do Sarcoma de Kaposi para indivíduos HIV positivos. **Método:** Estudo de revisão de literatura com utilização dos seguintes descritores: AIDS. HIV. KS. Sarcoma de Kaposi em HIV/AIDS. Todos os artigos utilizados nesta revisão foram identificados de bases eletrônicas, as quais foram: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILLACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED). Houve corte temporal que incluiu manuscritos publicados de 1990 a 2020 e se correlacionava ao tema principal deste trabalho. **Resultados:** Foram inseridos nas análises 31 manuscritos que identificou que a análise dos trabalhos sobre o Sarcoma de Kaposi em pacientes com HIV/AIDS contribuem para um melhor entendimento dos mecanismos que estão envolvidos o desenvolvimento destes tumores com a DST, e, com isto, conseguimos elucidar os mecanismos que interagem o Sarcoma com o HIV/AIDS. **Conclusão:** Com base nos artigos reunidos aqui, conseguimos notar que o primeiro tratamento para do Sarcoma de Kaposi utilizava-se quimioterapia e radioterapia, e, com o avanço da ciência conseguimos adaptar e criar novos medicamentos antirretrovirais que buscam conter o desenvolvimento do Sarcoma e até mesmo do próprio HIV/AIDS.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Carcinógenos. Sarcoma de Kaposi.

ABSTRACT

Introduction: *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is the advanced clinical manifestation resulting from an immunodeficiency condition caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) identified in 1981. Kaposi's Sarcoma It is a cancer that develops in connective tissues such as cartilage, bone, fat, muscle, blood vessels and fibrous tissues. This type of tumor receives specific treatment and differentiates for HIV+ (seropositive) individuals. Objective: To describe the different types of treatment for Kaposi's Sarcoma for HIV-positive individuals. Method: Literature review study using the following descriptors: AIDS. HIV. KS Kaposi's sarcoma in HIV/AIDS. All articles used in this review were identified from electronic databases, which were: Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILLACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and National Library of Medicine (PUBMED). There was a time cut that included manuscripts published from 1990 to 2020 and correlated with the main theme of this work. Results: Thirty-one manuscripts were included in the analysis, which identified that the analysis of works on Kaposi's Sarcoma in patients with HIV/AIDS contributes to a better understanding of the mechanisms involved in the development of these tumors with STD, and, with this, we were able to elucidate the mechanisms that interact between Sarcoma and HIV/AIDS. Conclusion: Based on the articles gathered here, we were able to notice that the first treatment for Kaposi's Sarcoma used chemotherapy and radiotherapy, and, with the advancement of science, we were able to adapt and create new antiretroviral drugs that seek to contain the development of Sarcoma and even even HIV/AIDS itself.*

KEYWORDS: *Acquired Immunodeficiency Syndrome. Carcinogens. Sarcoma Kaposi.*

¹ Aluno do Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Univeritas UNG

² Biomédico Preceptor da Universidade Univeritas UNG (Coorientador)

³ Enfermeira Prof.^a Ms. Da Universidade Univeritas UNG (Orientadora)

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la manifestación clínica avanzada resultante de una condición de inmunodeficiencia causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) identificado en 1981. Sarcoma de Kaposi Es un cáncer que se desarrolla en los tejidos conectivos como cartílago, hueso, grasa, músculos, vasos sanguíneos y tejidos fibrosos. Este tipo de tumor recibe tratamiento específico y diferenciado para individuos VIH+ (seropositivos). **Objetivo:** Describir los diferentes tipos de tratamiento del Sarcoma de Kaposi para personas VIH positivas. **Método:** Estudio de revisión de la literatura utilizando los siguientes descriptores: SIDA. VIH. Kansas Sarcoma de Kaposi en VIH/SIDA. Todos los artículos utilizados en esta revisión fueron identificados a partir de bases de datos electrónicas, que fueron: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILLACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) y National Library of Medicine (PUBMED). Hubo un corte de tiempo que incluyó manuscritos publicados desde 1990 hasta 2020 y correlacionados con el tema principal de este trabajo. **Resultados:** Treinta y un manuscritos fueron incluidos en el análisis, lo que identificó que el análisis de trabajos sobre Sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH/SIDA contribuye a una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de estos tumores con ETS y, con ello, , pudimos dilucidar los mecanismos que interactúan entre el sarcoma y el VIH/SIDA. **Conclusión:** Con base en los artículos aquí reunidos, pudimos notar que el primer tratamiento para el Sarcoma de Kaposi utilizó quimioterapia y radioterapia y, con el avance de la ciencia, pudimos adaptar y crear nuevos medicamentos antirretrovirales que buscan contener el desarrollo. del sarcoma e incluso del propio VIH/SIDA.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Carcinógenos. Sarcoma de Kaposi

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus com genoma constituído por Ácido Ribonucleico de Cadeia Simples (ssRNA), pertencente Família *Retroviridae* e subfamília *Lentiviridae*, do grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que possuem como característica a enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do ssRNA viral para uma molécula de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), apresenta-se em formato esférico de 100nm a 200nm de diâmetro, cuja estrutura consiste de um nucleocapsídeo, dentro do qual estão protegidas suas informações genéticas, este nucleocapsídeo tem como característica uma dupla camada fosfolipídica originária da membrana plasmática de células contaminadas do hospedeiro^{1,2}. A presença da enzima HIV-integrase permite ao vírus integrar-se ao genoma do hospedeiro que auxilia a manter a carga viral reduzida no paciente contaminado³⁻⁸.

O primeiro vírus da HIV foi identificado em 1983 e denominado HIV-1 que foi isolado de pacientes sintomáticos, pelo pesquisador francês Luc Montaigner e Robert Gallo americano, entretanto, apenas três anos após a descoberta do primeiro vírus, em 1986 foi identificado um segundo vírus de HIV-2, portanto, o Comitê Internacional de Saúde determinou que o HIV era o responsável pela doença da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)^{6,7,9,10}. Os vírus HIV-1 e HIV-2 possuem grande capacidade mutagênica, adaptando-se às novas condições do ambiente humano, por conta disso, a variabilidade genômica apresenta importantes implicações para o diagnóstico, tratamento e prevenção do mesmo, assim, como para investigações epidemiológicas e desenvolvimento de vacinas, o que determina a necessidade de se estudar de forma aprofundada as variações genéticas do HIV^{1,11,12}.

Segundo Lazzaroto¹ a identificação da AIDS que ocorreu em 1981 foi um marco na história da humanidade, pois apenas dois anos depois foi-se possível identificar qual era o vírus responsável pela AIDS. A enfermidade causada pela infecção do vírus da HIV ocorre nas mais diferentes regiões do mundo e está correlacionada diretamente ao comportamento humano no individual e coletivo, desta forma, determina a

obrigatoriedade de existir o contato direto ou indireto com o órgão reprodutivo e/ou fluido contaminado. A AIDS destaca-se entre as moléstias infecciosas emergentes pela capacidade de causar danos graves na funcionabilidade das células de defesa do corpo, e, desde sua origem, cada uma de suas características tem sido exaustivamente discutida e estudada pela comunidade científica em busca de novas metodologias farmacológicas para tratar-lá¹³⁻¹⁵. O HIV pode ser transmitido pelas vias: sexo sem proteção com alguém soropositivo, parenteral ou vertical (da mãe para o seu feto ou recém-nascido durante o parto) e perfurocortante contaminado.

Como exposto por Fonseca o vírus do HIV infecta macrófagos, células dendríticas e principalmente os Linfócitos T auxiliares, que são os responsáveis por estimular a proliferação de outros leucócitos. As células do sistema de defesa podem apresentar um marcador fenótipo de superfície denominado CD4 (*Cluster of Differentiation*), que funciona como receptor de alta afinidade para a proteína gp120 do HIV, ao qual utiliza essa gp120 para adentrar a célula que contém CD4 em sua membrana^{10,16-18}.

Em contra partida, nosso sistema de defesa tem as células chamadas de citotóxicas, são elas os Linfócitos T CD8+ (Citotóxico) que contém como função primordial eliminar células do corpo humano infectadas por diversos vírus, por sua vez, ela é uma das únicas células do nosso sistema imunológico que consegue eliminar células infectadas pelo HIV^{19,20}.

O vírus do HIV-1 é o mais encontrado na população e possui mais proteínas virais que o HIV-2, por conta deste fator primordial de virulência ele é mais transmitido e também apresenta um desenvolvimento acelerado da doença, todavia, o HIV-1 é muito mais sensível ao tratamento com antirretrovirais. O HIV-2 produz menos proteínas, sendo assim, a sua transmissão é mais lenta e de menor probabilidade de contaminação, entretanto, ainda ocorre caso exposto ao patógeno, apresenta junto com o HIV-1 a progressão lenta até chegar na fase de AIDS e contém uma resistência maior a antirretrovirais. Em quantificação genética, compreendemos que quando o HIV-1 é comparado com o HIV-2 identificamos que seu código genético diverge em mais de 60% de um para o outro, essa informação detalha por si só como há a variabilidade genética entre vírus^{7,21-24}.

Nos Estados Unidos, 92% dos pacientes contaminados com HIV-1 são homens, porém, quando comparada com outro país, por exemplo, na África a população contaminada com o HIV-1 é proporcionalmente dividida entre homens e mulheres, embora deva-se considerar que o vírus está a mais tempo no território africano do que nos Estados Unidos. Na África acredita-se que o mesmo vírus da HIV é o responsável pela doença do corpo magro (*slim disease*), encontra partida, nos Estados Unidos há evidências que o HIV pode estar diretamente correlacionado a casos de desenvolvimento de Sarcoma de Kaposi (SK) por conta do HIV causar a AIDS e desta maneira diminuindo as defesas do corpo ao qual fica suscetível a qualquer enfermidade^{7,25-27}.

Conforme Costa¹⁰, o Sarcoma é um tipo de câncer que se desenvolve nos tecidos conjuntivos, como: cartilagem, ossos, tecido adiposo, músculo, vasos sanguíneos e/ou tecidos fibrosos; O SK foi assim chamado pelo Drº Moritz Kaposi que o descreveu pela primeira vez em 1987, por décadas o SK foi considerado uma doença rara que acometia na maior parte das vezes homens idosos do mediterrâneo ou de origem judaica, pacientes transplantados, homens adultos jovens e africanos. Entretanto com o surgimento da AIDS, a

maioria dos casos de SK tem se mostrado presente em associação direta com a infecção causada pelo HIV^{16,28,29}.

Apesar dos avanços cada vez maiores na compreensão dos mais variados aspectos do SK, ainda não existe um tratamento único e eficaz, ainda se é discutida um consenso sobre a abordagem terapêutica desta doença em indivíduos com AIDS, a escolha de um tratamento deve ser individualizada e levar em considerações vários fatores, como: gravidade do caso, extensão e localização das lesões, progressão, grau de comprometimento imunológico, efeitos colaterais dos medicamentos e até mesmo questões estéticas associadas a localização das lesões, abordagens diferentes podem ser utilizadas mesmo para pacientes com apresentações semelhantes da doença.^{11,12,31}. Este trabalho visa expor de maneira geral os tratamentos para SK em pacientes com HIV e suas dificuldades nos avanços científicos nestes tratamentos.

O SK é um tipo de tumor mais comumente associado à infecção causada pelo HIV, e pode ser classificada em quatro formas distintas: Clássico, endêmico (África), iatrogênico e epidêmico quando relacionado diretamente a AIDS. Desta forma, o SK clássico acomete tipicamente pacientes idosos do sexo masculino de origem mediterrânea e judeus do leste Europeu, apresenta-se como uma doença assintomática, com apenas lesões para-nodulares na pele e raramente apresenta envolvimento visceral³³⁻³⁵. A forma endêmica pode ser vastamente encontrada na região subequatorial da África entre jovens do sexo masculino e crianças na fase pré-puberal, e, pode promover um envolvimento sistêmico com progressão rápida da doença. Já a forma iatrogênica, inclui o SK induzido por corticosteroide e a forma pós-transplante, assim como na forma endêmica, pode apresentar envolvimento sistêmico. Quando desenvolvido SK associado ao AIDS é apresentado como a forma mais agressiva deste tipo de tumor, caracterizado pela presença de lesões na pele e vísceras com progressão variável^{16,36}.

Segundo Silva^{11,31,32} o período entre a infecção pelo HIV e o aparecimento dos primeiros sintomas da AIDS depende principalmente do estado de saúde geral do indivíduo, na ausência de tratamento específico, em 85-90% dos casos, o paciente evolui rapidamente para as infecções oportunistas, desta forma, características virais podem levar o hospedeiro e as infecções recorrentes, presumivelmente interagem para produzir variações clínicas em pessoas que não estejam recebendo terapia antirretroviral.

MÉTODO

Foi realizado um levantamento bibliográfico acerca do tema principal do trabalho utilizando os descritores: AIDS. HIV. KS. Sarcoma de Kaposi em HIV, nas bases de dados eletrônicas: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILLACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED). Foi utilizado o operador booleano “and” nas buscas no idioma Português Brasil. Como critérios de inclusão foi mantido uma orientação nas pesquisas para focar no objetivo deste trabalho, onde buscou-se manter o foco em manuscritos que descrevessem e abordassem o tema principal. Como critério de exclusão foi considerado os artigos que não contemplavam o escopo do objetivo desse estudo. Houve faixa temporal entre os anos 1990 e 2020 e não houve restrição de idiomas. Após busca, triagem e seleção dos artigos, os mesmos foram compilados e apresentados por similaridade e discutidos posteriormente com a literatura.

RESULTADOS

As buscas nas bases de dados resgataram 85 artigos que após triagem e seleção, 31 artigos foram incluídos nas análises. A triagem e seleção dos artigos estão expressos na figura 1.

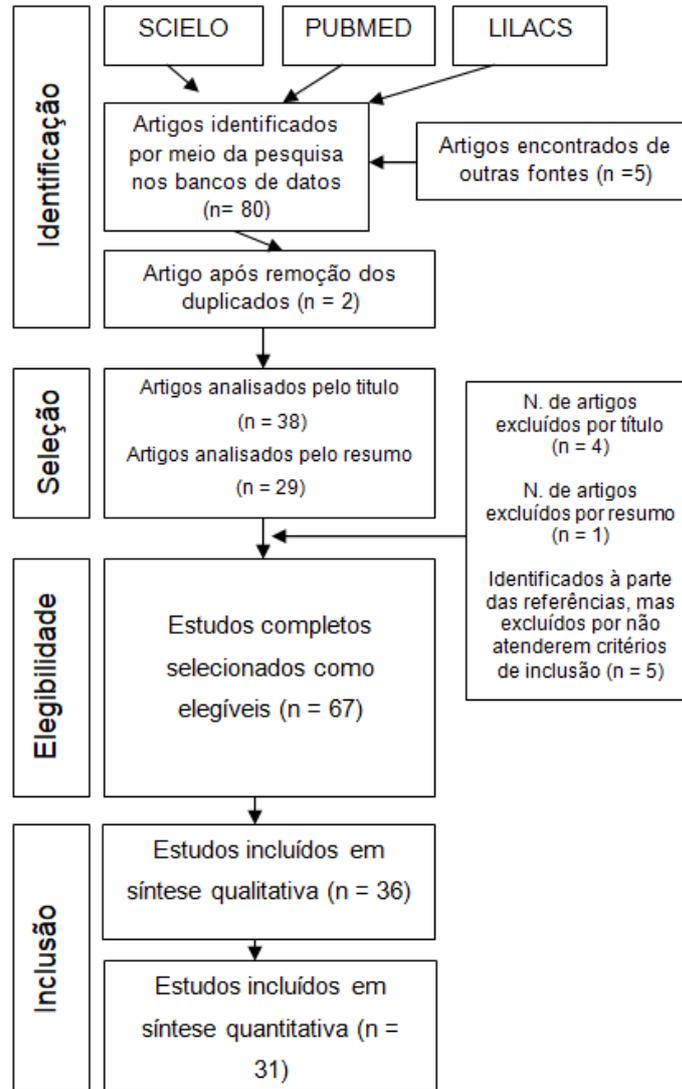


Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção dos manuscritos.

Elaboração: Os autores, 2021

Fluxo Prisma (adaptado Ref: GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol. Serv. Saúde, vol.24 no.2 Brasília April/June 2015)

O processo de replicação viral inicia-se quando o receptor GP120 do envelope do HIV âncora na membrana da célula CD4+ e, também aos receptores de quimiocinas (correceptor). Após a ligação com esse correceptor, ocorrerá a infusão viral mediada pelo receptor GP41, desta forma transportando o vírus do meio extracelular para o meio intracelular, expondo o nucleocapsídeo do HIV no citoplasma das células CD4+. Em segunda etapa conseguimos observar que, por conta do código genético do HIV ser formado por uma fita de ssRNA para se dar início na replicação do mesmo, a proteína transcriptase reversa inicia-se transcrevendo o

ssRNA em um Ácido Desoxirribonucleico de Cadeia Dupla (dsDNA) ao qual será integrado no DNA humano através da proteína integrase e a partir deste ponto o vírus poderá ficar latente no organismo por períodos variáveis até que seja iniciado o processo de replicação celular normal, para que assim o novo DNA do HIV seja transcrito em proteína e possa contaminar outras células no final de sua replicação, durante a replicação deste código genético, iremos encontrar as estruturas de virions, ao qual será o produto final da replicação^{10,16,37,38}.

Uma comparação genética entre o HIV-1 e HIV2 revela-nos uma significativa diferença na sequência de aminoácidos e em outras estruturas de funcionamento básicos, como por exemplo, a transcriptase reversa, o que sugere que algumas drogas eficazes sobre o HIV-1 não possam ser tão eficazes no HIV-2, incluindo neste grupo os inibidores de protease e de transcriptase reversa^{39,40}.

Segundo Brasil, diversos tipos de drogas compõem a terapia antirretroviral, por exemplo, o TARV e HAART, quando combinada com inibidores de transcriptase reversa, há o bloqueio da replicação do HIV no organismo do paciente já contaminado posteriormente ao vírus. Também fazem parte do coquetel, os derivados (ou análogos) de nucleotídeos (ITRN), tais como: Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T), Didanosina (ddl), Zalcitabina (ddC), Lamivudina (3TC), e Abacavir; Os não derivados de nucleotídeos (ITRNN) são: Delavirdina, Efavirenz e Nevirapina; o ITRN Tenofovir atua no sistema como um inibidor de nucleotídeo da transcriptase reversa, desta forma impossibilitando a transcrição do ssRNA em um dsDNA^{32,41-43}.

Entretanto, os inibidores de protease atuam no último estágio da formação do HIV, impedindo a ação da enzima protease, fundamental para a clivagem das cadeias proteicas produzidas pela célula infectada e que irão formar novos virions do HIV. Fazem parte desta classe de inibidores da protease: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir e a combinação Lopinavir/Ritonavir. Mais recentemente, foi acrescentado ao coquetel os inibidores de Infusão, como por exemplo, o Enfuvirtide (T-20), que atua impedindo a entrada do vírus do HIV nas células de defesa do organismo, e, desta forma, impedindo a sua replicação⁴⁴⁻⁴⁷.

No ano de 1872, Morris Kaposi descreveu uma nova patologia que acometia predominantemente idosos do sexo masculino, ao qual era característica por lesões múltiplas, hiperpigmentadas, nodulares e de ocorrência mais frequente nas extremidades dos membros inferiores. Inicialmente foi denominada “Sarcoma Hiperpigmentado, Múltiplo, Idiopático da pele”, e mais tarde, passaria a ser conhecido como Sarcoma de Kaposi (SK). No verão de 1981, o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos foi alertado sobre uma inexplicável alta na tendência deste SK em pacientes jovens, previamente saudáveis, do sexo masculino e de comportamento homossexual, sendo acometidos por pneumonia atípica causada pelo micro-organismo oportunista *Pneumocystis carinii* e com lesões cutâneas, vinhosas e nodulares, cujo estudo histopatológico revelou tratar-se de SK. O SK foi, portanto, uma das primeiras doenças cancerígenas reconhecida por estar presente em pacientes com soro positivo para HIV, juntamente com a principal doença oportunista *P. carinii*^{10,16,31,36,48}.

Conforme descrito por Fonseca, o SK habitualmente inicia-se como maculas violáceas na porção distal dos membros inferiores e progride de maneira lenta, podendo levar anos até evoluir para nódulos/placas e lesões tumorais^{16,49}. Por seu caráter multicêntrico, novas lesões podem surgir em outras áreas do corpo, com a progressão da doença, as lesões tornam-se mais endurecidas, acastanhadas e com

superfície irregular, podendo haver ulceração e edema Peri-lesional. O comprometimento mucoso está presente em cerca de 15% dos pacientes, enquanto o visceral é mais comum nos linfonodos e no sistema digestivo^{46,50}, onde, destas, as lesões se mostram muito agressivas, sendo que, em pouco mais de um ano, podem ocupar quase todo o membro inferior direito, com surgimento de lesões a distância. Com o passar dos dias, verifica-se uma progressão das lesões antigas e o aparecimento de nova lesão retro auricular⁵⁴.

A administração de Interferon-Alfa (IFN- α), isolado ou combinado com Zidovudina, tem apresentado uma eficiência elevada no tratamento do SK, com resposta parcial ou completa entre 30% e 70% dos casos. O IFN- α é um agente imunomodulador que tem ação no SK e na AIDS, devido seu efeito antiproliferativo de RNA viral e uma função imunológica importante para recrutarem de outras células de defesa^{40,45,50,51}.

Entretanto, a radioterapia sempre foi à primeira opção para tratamento do SK localizado, antes do aparecimento da forma associada a AIDS. Atualmente o tratamento local é o adotado para indivíduos com AIDS e lesões de SK cutâneas e/ou orais, pouco numerosas e sem envolvimento visceral. A mucosite (resposta inflamatória das membranas mucosas) é uma complicação frequente em pacientes que recebem radiação para tratar lesões localizadas na orofaringe e conseqüentemente, só é indicada a radioterapia para lesões orais sintomáticas. Lesões na linfa sintomática, edema peniano e em outras extremidades que apresentam sintomas podem ser indicadas a radioterapia localizada^{40,49,51}.

DISCUSSÃO

Segundo Volberding, a avaliação da resposta ao tratamento sistêmico para SK é geralmente dividida em: resposta completa, resposta parcial, não resposta ou progressão da doença. Resposta parcial é definida como diminuição de 50% ou mais do tamanho, número ou nodularidade das lesões, por pelo menos quatro semanas. A progressão da doença fica definida com o aumento de mais de 25% no tamanho, número ou nodularidade das lesões pré existentes, na vigência ou não do tratamento^{40,49,51}.

Embora a maioria dos estudos apresentem boas taxas de resposta, todos contêm uma limitação a qual está relacionada à resposta ativa ao tratamento, que é um passo importante em estudos clínicos, e com isso, a taxa de regressão da doença seria alcançada, pois em ensaios *in-vitro* as células alvo são mais facilmente destruídas que em ensaios *in-vivo*. Dentre os agentes quimioterápicos de uso sistêmico, os mais extensivamente estudados são os alcaloides da vinca (Vincristina e Vimblastina), a Bleomicina e as Antraciclinas (Daunorubicina e Doxorubicina). A monoterapia com Vincristina tem apresentado resposta parcial em aproximadamente 60% dos casos com duração média da resposta de quatro meses; não há descrição de resposta completa para este tipo de tratamento, a medicação proposta é de 2mg por semana de Vincristina, endovenoso durante duas a cinco semanas na fase inicial^{40,45,47,49,51}.

Conforme Brasil^{40,49,51} o mecanismo de ação do IFN- α não é conhecido com 100% de exatidão, porém observações feitas sobre sua função no organismo demonstra que contém uma ação antiproliferativa a células cancerígenas e partículas virais, visto que os sinais de melhora imunológica foram muito singela assumem que não apresenta um impacto ativo e eficaz na imunidade de pacientes soropositivos que utilizam a IFN- α . As melhores taxas de resposta imunológicas foram observadas em

indivíduos com CD4 acima de $200/\text{mm}^3$, o que representa uma limitação do uso do IFN- α , uma vez que apenas 5% dos pacientes têm uma contagem de CD4 acima desta faixa, no momento do diagnóstico de SK. Outro aspecto importante a ser observado no momento da escolha terapêutica é a incidência elevada de efeitos colaterais associados ao uso de IFN- α , tais como: febre, calafrios e mal-estar^{44,52}. Consequentemente, a dose a ser utilizado no início do tratamento deve ser baixa, no intuito de minimizar esses efeitos. O fato de o paciente apresentar SK associado a AIDS ser um indivíduo com uma imunodeficiência de base, causou certas relutâncias quanto ao uso de esquemas terapêuticos com drogas citotóxicas, pelo temor de se agravar a situação do paciente. Por isso, inicialmente, evitou-se o uso de droga combinadas, e, nas doses usuais, dá-se preferência a monoterapia ou à associação de fármacos com doses reduzidas, conforme instruções do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos⁵³.

Outros fármacos para tratamento sistêmico do SK associado a AIDS estão sendo pesquisados e testados, e em um estudo recentemente publicado comparado com estudo anteriores, avaliando componentes capazes de controlar o crescimento das células do SK associado a AIDS foi testada um destas substâncias produzidas a partir da parede celular da bactéria *Arthrobacter sp*, que foi denominada peptidoglicano polissacarídeo sulfatado (SPPG, sigla em inglês para *Sulfated Polysaccharide-Peptidoglycan*). Foi demonstrado que o SPPG foi capaz de inibir o crescimento das células fusiformes do SK associado a AIDS *in-vitro* e *in-vivo*, em experimentos com camundongos do tipo nude em concentrações não tóxicas^{55,56}. Recentemente, observou-se que a gonadotrofina coriônica humana causa inibição de crescimento de células de SK *in-vitro*, e duas mulheres com SK associado a AIDS tiveram a regressão completa das lesões durante a gravidez^{16,40}.

Recentemente foi constatado após observação de que a subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana tem ação antitumoral no SK, as pesquisas com uso dessas substâncias estão sendo realizadas com administração sistêmica, local e subcutânea em pacientes com a doença avançada pelo HIV, nos quais a quimioterapia e radioterapia foram contraindicadas ou ineficazes. Apesar de alguns poucos efeitos colaterais, o uso do beta-HCG proporcionou resposta parcial e estabilização das lesões em 50% dos casos estudados⁵⁸. A gravidade da infecção pelo HIV e das complicações associadas também devem ser levadas em consideração. Algumas reações específicas, como: neuropatia periférica, disfunção cardíaca ou pulmonar, doença hepática grave, podem vir a eliminar algumas opções terapêuticas. Quanto a expectativa de vida é extremamente curta devido as outras complicações relacionadas ao HIV, a palição dos sintomas locais deve nortear o tratamento. Entretanto, a simples contagem de CD4 baixa não deve ser justificativa para se evitar quimioterapia sistêmica, se esta estiver indicada^{9,16,50,59}.

Com isto, as medidas de sustentação adequadas, e esquemas profiláticos e terapia antirretroviral associados ao tratamento do SK associado a AIDS têm diminuído o risco de infecções oportunistas. Desta forma, a profilaxia diagnóstica e tratamento imediato das infecções oportunistas é fundamental como parte da estratégia terapêutica usada para o tratamento do SK. Por outra perspectiva, as infecções oportunistas além de estimularem a progressão do SK, podem causar retardos no tratamento das neoplasias^{16,25,26,59,60}.

CONCLUSÃO

A infecção do HIV provoca o desenvolvimento da AIDS, e estes se encontram entre as enfermidades infecciosas emergentes pela grande magnitude e extensão dos danos causados as populações. A vigilância da infecção pelo HIV e AIDS no Brasil engloba a notificação compulsória dos casos, e, a vigilância em populações que apresentam soropositivos e comportamento de risco, fazem com que os órgãos responsáveis por estas notificações e tratamentos ficam em alerta, sempre testando e acolhendo novos pacientes, com o intuito de diminuir os casos desta DST^{8,10,13,31}.

Houve uma progressiva expansão da epidemia de AIDS do litoral sudeste para as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte, considerando-se a distribuição espacial dos municípios com pelo menos um caso de AIDS registrado, para os períodos de 1980 a 1986, de 1987 a 1993 e de 1994 a 2001. Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 200, foram notificados à Coordenação Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde, 190.949 casos de AIDS. Desses casos, 6750 são crianças, 139.502 adultos masculinos e 44.697 adultos femininos, com registro de ocorrência de casos em quase todo o território nacional, a proliferação da AIDS, no entanto, não se mostra homogênea quanto as regiões de residência, sexo, idade, grau de escolaridade, nem no que se refere a categorias de transmissão. Pode ser observada maior concentração de casos nas regiões Sudeste e Sul, com taxas de incidência crescendo nos últimos anos em todo o país, de 8 para cada 100 mil habitantes em 1991 para 13,7 por 100 mil habitantes em 1998, com grande variação entre os diferentes estados da Federação. Contudo, dados vem aumentando cada vez mais entre jovens homossexuais^{41,63}.

Segundo o Portal Saúde^{10,37,65}, em 2015 o Brasil registrou um recorde no número de pessoas em tratamento de HIV/AIDS, 81 mil brasileiros começaram a se tratar no ano de 2014, um aumento de 13% em relação a 2014, quanto 72 mil pessoas aderiram aos medicamentos. De 2009 a 2015, o número de pessoas em tratamento no SUS aumento 97%, passando de 231 mil para 455 mil pessoas. Isso significa que, em 6 anos, o país praticamente dobrou o número de brasileiros que fazem uso de antirretrovirais.

Em relação contaminação e tratamento, o Brasil apresentou certos avanços, alcançando melhorias significativas em todos os indicadores federais presente dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) referente a HIV/AIDS, o percentual de brasileiros vivendo com HIV diagnosticado passou de 80% em 2012, para 83% em 2014. A ampliação do diagnóstico é uma das frentes da nova política de enfrentamento do HIV/AIDS, entre janeiro e setembro de 2014, foram realizados 5,8 milhões de testes no país. No mesmo período do último ano, foram efetuados 6,4 milhões de testes, um crescimento de 10% quando em comparação; Já a relação a segunda meta, a oferta de tratamento no Brasil passou de 44% de pessoas tratadas em 2012 para 62% em 2014, um aumento de 41% da população alvo. O total de brasileiros com acesso ao tratamento com antirretrovirais no país mais do que dobrou entre 2009 e 2015, passando de 231 mil pacientes para 455 mil, atualmente o SUS oferece, gratuitamente, 22 medicamentos para os pacientes soropositivos, dos quais, 11 são produzidos no Brasil, a rede nacional de assistência a HIV/AIDS conta com mais de 500 Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), e mais de 700 Serviços de Assistência Especializada (SAE), além de inúmeras Unidades Básicas de Saúde (UBS)^{10,36,65}.

Atualmente, a epidemia no Brasil está estabilizada, com uma taxa de detecção em torno de 19,7 casos a cada 100 mil habitantes, isso representa cerca de 40 mil casos novos ao ano^{10,32,36,65}.

Algumas pesquisas sugerem que antivirais ativos contra a família *Herpesviridae*, tais como Foscarnet e Cidofovir podem causar regressão no tamanho das lesões de SK e estudos controlados estão em andamento para comprovar a efetividade *in-vivo* deste mecanismo. Tendo como outras opções terapêuticas em estudo para controle do SK associado a AIDS são: derivados sintéticos da Heparina, análogos da vitamina D3 e fator 4 recombinantes de plaquetas humanas^{8,31,59,67}.

Conforme Porro^{50,56,59} a cada quinze dias a manutenção do tratamento é realizada com 1 a 2mg de Vimblastina continuamente, até que haja estabilização das lesões por um período de quatro semanas, ou até curar totalmente. Já o uso isolado de Vimblastina resulta em resposta parcial, que pode variar de 26 a 65% dos casos, com duração média da resposta de semanas a meses, o esquema medicamentoso proposto é de 4 a 8mg /semana, continuamente, geralmente inicia-se com doses de 4mg e gradativamente ocorre o aumento da dose para 6mg, se caso ocorra leucopenia com números abaixo de 2500/mm³ poderá ser suspenso o tratamento ou diminuído a dose para o valor mínimo até que haja a recuperação do sistema imunológico. Os principais efeitos colaterais da Vincristina e Vimblastina são, respectivamente, neuropatia periférica em 20% dos casos e mielossupressão. A mielossupressão causada pela Vimblastina merece atenção especial e pode ser um dos problemas graves para pacientes com AIDS, que já tem, sabidamente, uma medula óssea com reserva diminuída, tanto pela ação direta do HIV como pelo uso de outros agentes mielossupressores, como a Zidovudina e as Sulfas. Uma das alternativas é o uso concomitante de substâncias estimuladoras da mielopoiese. O risco de desenvolver neuropatia periférica também pode aumentar nos pacientes que fazem uso concomitante de Vincristina e Didanosina ou Zalcitabina, com objetivo de melhorar esses efeitos colaterais, tem sido proposto o uso alternado dessas drogas, sendo observada melhor tolerância e taxa de resposta intermediária em 43% dos casos. Estudos feitos com vinte e um pacientes, utilizando o seguinte esquema medicamentoso: 2mg de Vincristina em *bolus* EV, a cada quinze dias, intercalado com 0,1mg/kg de Vimblastina (Máximo de 8mg), a cada quinze dias também EV e em *bolus*, de modo que, a cada sete dias, o paciente receberia uma das drogas. Dos vinte e um pacientes, apenas 5% obtiveram resposta completa, 38% responderam parcialmente e 33% tiveram a doença estabilizada^{9,62-65}.

O uso de grandes variedades de fármacos utilizados pelos pacientes com AIDS traz também preocupações quanto ao risco potencial de interações medicamentosas, pacientes tratados com intervenções sistêmicas devem ser monitorizados e tratados para mielossupressão e precisam receber atenção especial em relação ao estado nutricional e controle da dor^{48,59-67}.

REFERÊNCIAS

1. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science*. 1998;280(5371):1884-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632381/>

2. Haedicke J, Brown C, Naghavi MH. The brain-specific factor FEZi is a determinant of neuronal susceptibility to HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;106(33):14040-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667186/>
3. Weiss RA. How does HIV causes AIDS?. *Science.* 1993;260(5112):1273-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493571/>
4. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu. Rev. Med.* 2009;60:471-84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947296/>
5. Lifson AR. Do alternate modes for transmission of human immunodeficiency virus exist? A review. *JAMA.* 1988;259(9):1353-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2963151/>
6. McGovern SL, Caselli E, Grigorieff N, Shoichet B. A common mechanism underlying promiscuous inhibitors from virtual and high-throughput screening. *J. Med. Chem.* 2002;45(8):1712-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931626/>
7. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S. et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Stat. Med.* 2003;22(4):573-93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12590415/>
8. Chan DC, Kim PS. HIV entry and its inhibition. *Cell.* 1998;93(5):681-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630213/>
9. Lazzarotto AR, Deresz LF, Sprinz E. HIV/AIDS and Concurrent Training: Systematic Review. *Rev. Bras. Med. Esporte.* 2010;16(2):1-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/3pdCzXhswRB6gbdYG6K9Ryh/abstract/?lang=pt>
10. Venancio AM, da Costa EL, Sarcoma de Kaposi. *UH Ver.* 2006;32(3):77-82. Disponível em: <https://periodicos.ujf.br/index.php/hurevista/article/view/21>
11. Silva LN, LG Filho, D, Ferreira DC. HIV infection and working patient activity: the ethic and legal relation in the vision of the work dentistry. *J. Brás. Doenças. Sex. transm.* 2007;19(1):35-44. Disponível em: <http://www.dst.uff.br/revista19-1-2007/6.pdf>
12. Ribeiro CCT, Slegers CW, Margotto SR, de Oliveira OMA. Síndrome de imunodeficiência adquirida perinatal. 2015. Disponível em: <http://paulomargotto.com.br/sindrome-de-imunodeficiencia-adquirida-perinatal/>
13. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic. *Ver. Soc. Bras. Med. Trop.* 2000;34(2):207-217. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/zBSKHBDyvfz7cLQp7fsSBg/abstract/?lang=pt>
14. Murphy RL, Phair JP. AIDS. *Compr. Ther.* 1988;14(1):3-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3277764/>
15. Sener B, Ustaçelebi S. AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome. *Mikrobiyol. Bul.* 1989;23(4):379-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2488947/>
16. Fonseca BAL, Bollela RV, Neto RJP. Sarcoma de Kaposi e Síndrome da imunodeficiência adquirida. *Virol. Med.* 1999;32(1):26-39. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7751>
17. Metlas R, Veljkovic V. HIV-1 gp120 and immune network. *Int. Rev. Immunol.* 2004;23(5-6):413-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15370273/>
18. Lien K, Mayer W, Herrera R, Rosbe K, Tugizov SM. HIV-1 proteins gp120 and tat induce the epithelial-mesenchymal transition in oral and genital mucosal epithelial cells. *PLoS. Nos.* 2019;14(12):e0226343. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869348/>

19. Abfaltere W, Athereya G, Fischer W, Funkhouser B, Gaschen B, Hraber P, et al. HIV Sequence Compendium 2008. Disponível em: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2008/frontmatter.pdf>
20. Warren JA, Clutton G, Goonetilleke N. Harnessing CD8+ T cells under HIV antiretroviral therapy. *Front. Immunol.* 2019;10:219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863403/>
21. Ferguson MR, Rojo DR, Lindern JJV, O'Brien WA. HIV-1 replication cycle. *Clin. Lab. Med.* 2002;22(3):611-35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244589/>
22. Mori L, Valent ST. Key players in HIV-1 transcriptional regulation: Targets for a functional cure. *Viruses.* 2020;12(5):529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403278/>
23. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. HIV-2 molecular epidemiology. *Infect. Genet. Evol.* 2016;46:233-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27530215/>
24. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS.* 1993;7(11):1401-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8280406/>
25. Duesberg P. HIV não é a causa da AIDS. *Ver. Lat. Psi. Fund.* 2008;11(1):98-104. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2330/233016513010.pdf>
26. Christo PP. Cognitive alterations associated with HIV-1 infection and AIDS. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010;56(2):242-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/BF5zwWCr5TSXhTY8szh96Nw/?lang=pt>
27. Reeves JD, Doms RW. Human immunodeficiency virus type 2. *J. Gen. Virol.* 2002;83(6):1253-65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12029140/>
28. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Cruz J, Sanmartín O, Serra-Guillén C, et al. Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and treatment. *Actas. Dermosifiliogr.* 2018;109(10):878-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262126/>
29. Dalgleish AG. Kaposi's sarcoma. *Br. J. Cancer.* 1991;64(1):3-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1854625/>
30. Touazani MA, Yddoussalah O. Kaposi's sarcoma of the penis in a HIV-Seronegative patient. *Pan. Afr. Med. J.* 2017;28:61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230263/>
31. Brasil. Instituto Nacional do Seguro Social. Resolução INSS/DC nº089, de 05 de abril de 2002. Aprova a Norma Técnica de Avaliação da Incapacidade Laborativa para fins de Benefícios Previdenciários em HIV/AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
32. Requejo HIZ. Worldwide molecular epidemiology of HIV. *Rev. Saúde Pública.* 2006; 40(2):331-45. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/YJspyTjNV859k3Swtj67JqP/?lang=en>
33. Okano JT, Sharp K, Valdano E, Palk L, Blower S. HIV transmission and source-sink dynamics in sub-Saharan Africa. *Lancet. HIV.* 2020;7(3):e209-e214. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066532/>
34. Visseaux B, Hingrat QL, Damond F, Charpentier C, Descamps D. Physiopathology of HIV-2 infection. *Virologie.* 2019;23(5):277-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826849/>
35. Ortblad KF, Baeten JM, Cherutich P, Wamwicwe JN, Wasserheit JN. The arc of HIV epidemics in sub-Saharan Africa: new challenges with concentrating epidemics in the era of 90-90-90. *Curr. Opin. HIV. AIDS.* 2019;14(5):354-65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31343457/>

36. Leão JC, Hinrichsen S, de Freitas BL, Porter SR. Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi. Rev. Assoc. Med. Bras. 1999;45(2):55-62. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WSKjTQfqp3qFvtBnSSLmPBp/?lang=pt>
37. Hollingsworth LR, Brown AM, Gandour RD, Bevan DR. Computational study of HIV gp120 as a target for polyanionic entry inhibitors: exploiting the V3 loop region. PLoS. One. 2018; 13(1):e0190658. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29346393/>
38. Granato MQ, Sousa IS, Rosa TLSA, Gonçalves DS, Seabra SH, Alviano DS. et al. Aspartic peptidase of *Phialophora verrucosa* as target of HIV peptidase inhibitors: blockage of its enzymatic activity and interference with fungal growth and macropahge interaction. J. Enzyme. Inhib. Med. Chem. 2020;35(1):629-38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037904/>
39. Sanjar FA. Queiroz BEUP, Miziara ID. Otolaryngologic manifestations in HIV disease: clinical aspects and treatment. Bras. J. Otorhinolaryngol. 2011;77(3). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjori/a/gyRhBGTRYsXJcrrhwdrgkqC/abstract/?lang=en>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e Hepatites B e C. PNDST/AIDS. Brasília-DF. 2004: p(56). Disponível em: WWW.aids.gov.br_final_0.pdf
41. Noble S, Faulds D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. Drugs. 1996;52(1):93-112. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8799687/>
42. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N. et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N. Engl. J. Med. 2016;375(9):830-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424812/>
43. Kandil S, Pannecouque C, Chapman FM, Westwell AD, McGuigan C. Polyfluoroaromatic stavudine (d4t) ProTides exhibit enhanced anti-HIV activity. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019;29(24):126721. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679972/>
44. Rodríguez-Torres M, Rodríguez-Orengo JF, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A. González-Lassalle E, Salgado-Mercado R. et al. Efficacy and safety of peg-IFN alfa-2^a with ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfectd patients who failed previous IFN based therapy. J. Clin. Virol. 2007;38(1):32-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17064957/>
45. Loureiro AI, Pinto CS, Oliveira AI, Calvário F, Carvalho A, Duarte R. Ulcerated lesion of the cecum as a form of presentation of gastrointestinal tuberculosis. Acta. Med. Port. 2011;24(2):371-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011613/>
46. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M. et al. Long-acting cabotegravir and Rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. N. Engl. J. Med. 2020;382(12):1112-23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130809/>
47. Wilson G, Wolff M. A decade of antiretroviral therapy? A profile of patients with 10 years of highly effective triple therapy. Rev. Chilena. Infectol. 2012;29(3):337-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23096476/>
48. Montaner S, Sodhi A, Ramsdell AK, Martin D, Hu J, Sawai ET. et al. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein-coupled receptor as a therapeutic target for the treatment of Kaposi's sarcoma. Cancer. Res. 2006;66(1):168-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397229/>
49. Ohe EMDN, Enokihara MMSS, Porro AM, Padilha MHVQ, de Almeida FA. Sarcoma de Kaposi clássico fatal. An. Bras. Dermatol. 2010;85(3):375-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/XhgPtdGC9s3khpYyHLVzdKH/?lang=pt&format=pdf>

50. Phair JP. Controle médico de pacientes infectados pelo HIV. *Periodontologia*. 2005;78-84. Disponível em: <https://www.scielo.iec.pa.gov.br/>
51. Volberding PA, Abrams DI, Conant M, Kaslow K, Vranizan K, Ziegler J. Vinblastine therapy for Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103(3):335-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4026082/>
52. Abraham S, Choi JG, Ortega NM, Zhang J, Shankar P, Swamy NM. Gene therapy with plasmids encoding IFN-beta or IFN- α 14 confers long-term resistance to HIV-1 in humanized mice. *Oncotarget*. 2016;7(48):78412-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729616/>
53. Papasavvas E, Azzoni L, Kossenkov AV, Dawany N, Morales KH, Fair M, et al. NK response correlates with HIV-1 decrease in Pegylated IFN- α 2a-treated antiretroviral therapy-suppressed subjects. *J. Immunol.* 2019;203(3):705-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253727/>
54. Yebra G, de Mulder M, Martín L, Rodríguez C, Labarga P, Viciano I, et al. Most HIV Type 1 Non-B infections in the Spanish Cohort of antiretroviral treatment-naive HIV-infected Patients (CoRIS) are due to recombinant viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(2):407-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3264155/>
55. Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, Rio CD, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA*. 2016;316(2):191-210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27404187/>
56. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. Anti-HIV effect of beta subunit of human chorionic gonadotropin (Beta hCG) in vitro. *Immunol. Lett.* 1995;44(1):13-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7536708/>
57. Vijayan KKV, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. *Front. Immunol.* 2017;8:580. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588579/>
58. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907868/>
59. Volderbind PA. Therapy of Kaposi Sarcoma in AIDS. *Semin. Oncol.* 1984;11:60-7. Disponível em: hivinsite.icsf.edu
60. Boletim Epidemiológico AIDS. 2006. Disponível em: http://www.aids.gov.br/boletim_epidemiologico/sitebol/pai.html
61. Coelho N. Expansão do tratamento da AIDS no Brasil, Goiás-GO. 2016. Disponível em: www.portalsaude.saude.gov.br
62. Dittmer DP, Krown SE. Target therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr. Opin. Oncol.* 2007;19(5):452-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762570/>
63. Facciola A, Rullo EV, Ceccarelli M, D'Aleo F, Di Rosa M, Pinzone MR, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients in the era of new antiretrovirals. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017;21(24):5868-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272026/>
64. Cordova E, Morganti L, Odzak A, Arcondo F, Silva M, Zylberman M, et al. Severe hypokalemia due to a possible drug-drug interaction between vinblastine and antiretrovirals in a HIV-infected patient with Hodgkin's lymphoma. *Int. J. STD. AIDS.* 2017;28(12):1259-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403692/>
65. Carneiro JR. *Epidemiologia: Contextos e pluralidade*. Rio de Janeiro: Fiocruz-RIO; 1978. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/p5=3b>

66. Oliveira FT, Nogueira FNA, Camurça V, Pessoa EG, Farias GMN. O perfil da AIDS nas 3ª e 7ª coordenadorias de saúde no Ceará. DST. J. Bras. Doenças. Sex. Transm. 2009;21(1):16-21. Disponível em: www.dst.uff.br/.../4-
67. Koche B, Hohman CB, Lima AC, Becker FL, Bonamigo RR. Sarcoma de Kaposi associado a corticoterapia sistêmica. Rev. Amrigs. 2010;54(2):202-5. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-685610>
68. Galvão TF, Pansani T de SA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol. Serv. Saúde. 2015;24(2). <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/document?vid=1ddffc87-6884-4bcd-9b48-6da8307eca80>