

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE ODONTOLOGIA**

LORENA NATHÁLIA RODRIGUES BORGES

**INFECÇÃO PELO HHV-8 E O
DESENVOLVIMENTO DE SARCOMA DE KAPOSÍ EM
PORTADORES DE AIDS**

**PATOS DE MINAS
2016**

LORENA NATHÁLIA RODRIGUES BORGES

**INFECÇÃO PELO HHV-8 E O
DESENVOLVIMENTO DE SARCOMA DE KAPOSÍ EM
PORTADORES DE AIDS**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial de avaliação da Disciplina: Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Me. Helvécio Marangon Júnior.

**PATOS DE MINAS
2016**

LORENA NATHÁLIA RODRIGUES BORGES

INFECÇÃO PELO HHV-8 E O
DESENVOLVIMENTO DE SARCOMA DE KAPOSÍ EM
PORTADORES DE AIDS

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 16 de novembro de 2016, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof.º Me Helvécio Marangon Junior
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof.º Me. Mayra Maria Coury de França
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof.º Me Marcelo Dias Moreira de Assis Costa
Faculdade Patos de Minas

INFECÇÃO PELO HHV-8 E O DESENVOLVIMENTO DE SARCOMA DE KAPOSI EM PORTADORES DE AIDS

Lorena Nathália Rodrigues Borges.¹

Me. Helvécio Marangon Júnior.²

RESUMO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma enfermidade que pode proceder de respostas pertinentes ao sistema imune em pacientes portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV), e a cavidade oral é um dos locais que essa doença se manifesta. Busca-se neste estudo analisar os possíveis mecanismos etiopatogênicos da infecção pelo HHV-8 e o desenvolvimento de Sarcoma de kaposi oral em portadores de HIV. Para tanto, foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica, utilizando-se artigos científicos disponíveis em endereços eletrônicos, como SCIELO, PEPSIC e PUBMED. As datas de publicações dos artigos abrangem o período de 1994 a 2015. Os dados teóricos analisados mostram que o HHV-8 encontra-se intimamente relacionado a todas as formas de SK. A infecção pelo HIV, porém, não é uma condição para o desenvolvimento do SK, pois ainda não foi detectado esse vírus no tecido neoplásico, fato que torna hipotético que o HIV exerça uma função ontogênica diretamente ligada à etiologia do SK. Ainda são desconhecidos os mecanismos capazes de aumentar a incidência de HIV de lesões orais associados ao vírus e várias são as suas possibilidades, mas, uma resposta imunitária sistêmica atenuada para HHV8, por exemplo, pode contribuir para o desenvolvimento de SK na cavidade oral. Compete ao cirurgião dentista buscar informações relativas às possíveis lesões bucais associadas à HHV-8, no se refere à sua aparência clínica, sintomas, diagnósticos e comportamento das lesões, pois, caso seja detectada uma lesão

¹ Aluna do Curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas - FPM.
E-mail: lorenanrb@yahoo.com.br

² Professor orientador Me do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Patos de Minas - FPM. E-mail: helveciomarangonjr@gmail.com

dessa natureza em sua clínica cotidiana, este estará preparado para encaminhar os pacientes aos tratamentos que se fizerem necessários.

Palavras-chave: HHV-8. Saúde Bucal. Sarcoma de Kaposi.

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma is a possible illness to proceed in immune system responses in patients with HIV and the oral cavity is one of the places that this disease manifests itself. Search in this study to analyze the possible mechanisms of this infection HHV-8 and Sarcoma development of oral Kaposi in patients with HIV. Therefore, a literature was developed using scientific articles available in electronic addresses, as SCIELO, PEPSIC and PUBMED. The dates of publications of articles covering the period 1999 to 2015. The theoretical data analyzed show that HHV-8 is closely related to all forms of SK. HIV infection, however, is not a condition for the development of the SK because it was not yet detected the virus in tumor tissue, a fact that makes hypothetical that HIV exert oncogenic function directly linked to the etiology of SK. There are still unknown mechanisms can increase the incidence of HIV oral lesions associated virus, and several are its possibilities, but a systemic immune response attenuated for HHV8, for example, may contribute to the development of in the oral cavity. It is for the dentist to seek information regarding possible oral lesions associated with HHV-8, in regard to their clinical appearance, symptoms, diagnosis and behavior of injuries because if an injury of this nature in their everyday practice is detected, this will be prepared to refer the patient to treatments that may be necessary.

Keywords:HHV-8. Kaposi's sarcoma. Management. Oral Health.

INTRODUÇÃO

Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um dos principais problemas de saúde global. Mais de 95% dos indivíduos infectados pelo HIV vivem nos países em desenvolvimento. Lesões orais relacionadas ao HIV são frequentes e afetam a qualidade de vida dos doentes. O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma das lesões orais procedentes da infecção por HIV. ⁽¹⁾

SK é a malignidade mais frequentemente associada ao HIV e possui quatro formas: Clássico, Endêmico, Iatrogênico e Epidêmico. O SK clássico acomete com maior frequência idosos do sexo masculino, procedentes do Mediterrâneo e judeus do leste Europeu, pode causar lesões paranodulares na pele e envolver as vísceras. O SK endêmico é largamente encontrado na região subequatorial da África entre crianças na fase pré-puberal e jovens do sexo masculino, pode ocorrer envolvimento sistêmico e a doença progride rapidamente. O SK iatrogênico se relaciona à imunossupressão, abrange o SK corticosteroide-induzido e o SK pós-transplante. O SK endêmico pode ter envolvimento sistêmico. O SK relacionado à AIDS (epidêmico) é a forma mais agressiva que envolve pele e vísceras com progressão variável. ⁽²⁾

O cirurgião-dentista deve estar alerta à saúde bucal de pacientes portadores de HIV, devendo observar possíveis condições periodontais relacionadas à supressão imunológica. Este profissional deve conhecer ainda as lesões bucais associadas à AIDS alusivas aos seus sintomas e ao comportamento das lesões. ⁽³⁾

A revisão de literatura acerca do SK e do mecanismo patogênico dessa neoplasia se justifica, pela necessidade eminente da coparticipação do cirurgião dentista para o diagnóstico precoce, dessa neoplasia na cavidade bucal, e também pela necessidade da atualização de conhecimentos relativos à patogênese e participação de um agente viral (HHV-8) na doença. Justifica-se também porque essa neoplasia (SK) representa a segunda doença neoplásica maligna mais comum em pacientes portadores do vírus HIV. Assim com diagnóstico precoce e encaminhamento destes doentes SK-HIV a equipe multidisciplinar da área da saúde, pode garantir a prevenção necessária de desenvolver esta neoplasia e outras como:

linfoma de Burkitt e carcinoma de células escamosas bucais; bem como a estimulação ao tratamento e acompanhamento com fidelidade pela equipe de saúde.

Este estudo teve o objetivo de analisar os possíveis mecanismos etiopatogênicos da infecção pelo HHV-8 e o desenvolvimento de Sarcoma de kaposi oral em portadores de HIV.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica que teve como objetivo analisar as contribuições teóricas de autores quanto à problemática em pauta. Primeiramente foi realizada uma leitura exploratória para selecionar as considerações de diferentes autores. A pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material composto de livros e artigos científicos. ⁽⁴⁾

O material selecionado para a preparação deste estudo encontra-se disponível em artigos científicos postados em endereços eletrônicos como, SCIELO, PEPsic e PUBMED. As datas de publicações dos artigos compreendem o período de 1994 a 2015. Para realizar as buscas utilizaram-se a combinação dos seguintes descritores: sarcoma de kaposi - achados imaginológicos – angiografia – patogenia-propedêutica e prognóstico.

REVISÃO DE LITERATURA

SARCOMA DE KAPOSÍ

SK é uma neoplasia vascular de baixo grau de origem endotelial, que afeta predominantemente tecido mucocutâneo, mas que também pode envolver linfonodos e órgãos internos. Os quatro subtipos clínico-epidemiológicos da doença são: Sarcoma de Kaposi endêmico (Africano), sarcoma de kaposi iatrogênico (ou

associado ao transplante), sarcoma de kaposi clássico e o sarcoma de kaposi associado ao HIV (epidêmico). As variantes de SK têm características clínicas e histopatológicas semelhantes, mas podem apresentar diferentes velocidades de progressão e diferentes desafios para o tratamento. ⁽⁵⁾

Sarcoma de Kaposi Africano Endêmico: O SK endêmico ocorre com mais frequência na África equatorial, nomeadamente a subsaariana. Afeta adultos e crianças, mas, é predominantemente prevalente no sexo masculino e não se encontra associado à imunodeficiência. As suas variáveis clínicas incluem nodular, florida, infiltrativa e linfadenopática. No caso das crianças, este pode evoluir fulminantemente. ⁽⁶⁾

Outro estudo revela que o SK Africano (Endêmico) ou endemia de Kaposi é uma doença que se desenvolve na população que vive na África central e equatorial. Tida como razoavelmente comum esta doença tornou-se responsável por cerca de 9% de todas as doenças malignas do Zaire e 4% em Uganda. A variante nodular é semelhante ao SK clássico, apesar de acometer, na maioria dos casos idades mais novas, pode afetar mais homens do que mulheres. Caracteristicamente, ocasiona lesões cutâneas de nódulos eritematovioláceos nos pés e nas mãos que não determinam sintomas e não se disseminam a outras partes do corpo. É raro o envolvimento visceral e a variante florida se diferencia por massas tumorais localmente invasivas. A infiltrativa tende a invadir estruturas subdérmicas, até mesmo ossos. A linfadenopática que acomete predominantemente as crianças, afeta três vezes mais meninos que meninas, distinguem-se por linfadenopatia generalizada, por vezes, provida de invasão visceral. O envolvimento cutâneo é incomum. Na maior parte dos casos, o prognóstico é ruim e leva à morte no prazo de três anos. ⁽⁷⁾

Sarcoma de kaposi clássico: O SK clássico é considerado uma doença rara, que evolui lentamente com curso benigno. Pode acometer respectivamente indivíduos entre 40 e 70 anos, do sexo masculino. Evidencia-se incidência diferenciada em diversas regiões, sendo mais frequente na Itália, Grécia, Turquia e Israel. Comumente, as lesões começam como máculas violáceas na porção distal dos membros inferiores, tendem a progredir lentamente, podendo levar de anos a décadas, podendo evoluir para placas, nódulos e lesões tumorais. Devido a sua natureza multicêntrica, podem surgir novas lesões em outras áreas. Na medida em que a doença evolui, as lesões vão se tornando mais duras, acastanhadas e com

superfície irregular, podendo ter edema perilesional e ulceração. Ocorre comprometimento mucoso em aproximadamente 15% dos pacientes, e o visceral é mais corriqueiro no sistema digestório e nos linfonodos, no entanto, dentre outros órgãos pode acometer também pulmão, fígado e coração. ⁽⁶⁾

Sarcoma de kaposi epidêmico: O SK é um tumor endotelial multicêntrico, de baixo grau de malignidade, sendo raro até o começo da epidemia de AIDS no mundo. Após o ano de 1981, sua incidência aumentou expressivamente. Avaliado como raro até o começo da epidemia de AIDS. Após o ano de 1981, as incidências aumentaram expressivamente, sobretudo em pacientes do sexo masculino que mantêm relações sexuais com homens, neste caso trata-se então do SK epidêmico associado ao HIV. ⁽⁶⁾

A infecção pelo HIV, porém, não é uma condição para o desenvolvimento do SK, pois estudos moleculares não detectaram esse vírus no tecido neoplásico, fato que torna hipotético que o HIV exerça uma função ontogênica diretamente ligada a etiologia do SK. Também, o HIV colabora de maneira mais genérica para o desenvolvimento e progresso do SK, devido à redução dos linfócitos CD4+, podendo acarretar uma depressão dos mecanismos imunológicos e, mais nomeadamente, estimular a produção exagerada de linfocinas e monocinas (citocinas) angiogênicas, cujos coeficientes encontram-se aumentados nos pacientes providos de infecção progressiva pelo HIV com tendência a aumentar ainda mais durante as infecções agudas oportunistas. ⁽⁸⁾

O sarcoma de Kaposi associado à AIDS ou epidêmico, portanto, pode acometer pessoas infectadas pelo HIV. O aspecto raro e brusco deste tipo de SK em homens mais jovens marcou o começo da epidemia de AIDS e levou os médicos a verificarem que uma nova doença tinha surgido. Algumas doenças que acometem mais repetidamente pessoas com AIDS são avaliadas como doenças definidoras de AIDS, ou seja, sua presença em uma pessoa infectada com o HIV é um sinal claro de que a doença AIDS se desenvolveu, logo o SK é uma delas. Na maior parte dos casos, o SK epidêmico ocasiona lesões difusas que podem eclodir em diferentes lugares do corpo, logo após o desenvolvimento da AIDS. ⁽⁷⁾

As lesões podem surgir na pele; na boca; podem comprometer nódulos linfáticos e outros órgãos, na maioria das vezes, o trato gastrintestinal, o pulmão, o fígado, e o baço. Determinadas pessoas com SK epidêmico não apresentam sintomas, principalmente se somente surgem lesões cutâneas. Porém, vários

pacientes, mesmo aqueles sem lesão de pele, apresentam nódulos linfáticos edemaciados, perda de peso e febre de origem indefinida. Acontece em aproximadamente 95% dos casos nos grupos de homo e bissexuais masculinos e em menos de 10% dos hemofílicos e usuários de drogas endovenosas.⁽⁷⁾

Em 1994, foi descoberta com relação à etiopatogenia do SK a coparticipação de um vírus do grupo herpes (HHV-8 ou SKHV). Passando a existir em três fatores mais envolvidos em sua etiopatogenia, a infecção pelo HIV, a infecção pelo HHV-8 e a função das citocinas. Após 1996, os pacientes infectados pelo HIV passaram a receber a terapia antirretroviral combinada (HAART), fato que resultou em diminuição expressiva na incidência de SK epidêmico.⁽⁶⁾

Ressalta-se ainda que, o SK moderado não provoca doença visceral sintomática; doença bucal significativa que possa interferir na mastigação ou deglutição; não apresenta edema importante; e, não é funcionalmente incapacitante ou capaz de provocar risco de vida. Enquanto isso, o SK severo provoca doença visceral sintomática, pulmonar ou gastrointestinal; lesões orais extensas que interferem na mastigação e deglutição; dor ou parestesia associada à lesão facial, genital e edema periférico ou tumores ulcerados; a doença é incapacitante; a progressão da doença é persistente apesar da terapia antirretroviral.⁽⁹⁾

Avanços importantes no conhecimento do Sarcoma de Kaposi foram alcançados, mas SK ainda é um dilema. A doença trata-se de uma desordem angioproliferativa classificada como sendo uma neoplasia intermédia devido às características clínicas de malignidade, mas ainda não se sabe se o SK poderia ser considerado uma verdadeira malignidade, ou uma proliferação reativa das células endoteliais e células fusiformes, ou ambos.⁽¹⁰⁾

Sarcoma de kaposi iatrogênico: O sarcoma de Kaposi iatrogênico ou imunodeprimido é observado em pacientes transplantados que fazem uso de medicamentos imunossupressores como ciclosporina, ciclofosfamida, corticoide e azatioprina. O tempo de desenvolvimento do tumor é de em média 16 meses após o início da terapia imunossupressora. São mais frequentes as manifestações tegumentares, as viscerais ocorrem em cerca de 25% dos casos e é raro o acometimento ganglionar. A supressão da terapêutica imunossupressora costuma se mostrar suficiente para a regressão do tumor.⁽⁷⁾

ETIOLOGIA PATOGÊNESE DO SK

O SK é a malignidade mais observada em pacientes infectados pelo HIV. Estudos epidemiológicos e fundamentados em técnicas de biologia molecular recomendam que um agente sexualmente transmissível, independentemente do HIV, pode estar envolvido na etiologia do SK, provavelmente como consequência da ação das células T reguladoras (células produtoras de proteínas), que supera as respostas imunes. O HHV-8 tem sido ainda apontado como agente causal na patogênese de outras desordens, de forma inclusive o mieloma múltiplo, multicentric Castleman's disease, bodycavity-based lymphoma. Além de outras condições não-proliferativas como sarcoidose e pênfigo vulgar, apesar de a maioria dos estudos sorológicos apontarem para uma soroprevalência em torno de 2 a 10%. O HHV-8 sugere, portanto, ser um vírus restrito às pessoas sob risco de desenvolver o SK, associado à imunossupressão.⁽¹¹⁾

Muitos avanços foram obtidos no entendimento do mecanismo etiopatogênico que envolve o sarcoma de Kaposi. Existem diversas teorias que envolvem a exposição a agentes infecciosos que não exclusivamente o HIV, crescimento tumoral associado a produtos do próprio HIV e participação de sinalizadores químicos associados (citocinas).⁽⁸⁾

Chang et al. (1994) relataram pela primeira vez a existência de traços de DNA parecidos com o da família herpesviridae em mais de 90% das lesões de sarcoma de Kaposi em portadores da AIDS. Tal vírus, atualmente, é conhecido como herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) e seu mecanismo de transmissibilidade está vinculado com a prática sexual. Acompanhamentos epidemiológicos atuais de populações demonstraram que a infecção pelo sarcoma de Kaposi é um evento precedente ao aparecimento do próprio sarcoma de Kaposi.⁽¹²⁾

Vários produtos moleculares sintetizados pelo HHV-8 apresentam notável homologia com receptores celulares humanos, enzimas que comandam o ciclo celular, e importantes quimiocinas que comandam a homeostase de mecanismos celulares e imunológicos. A proteína ciclina do HHV-8 homóloga à humana está associada com a inativação de produtos de genes supressores tumorais, interferindo

na parada do ciclo celular em G1, o que favorece como consequência à progressão tumoral.⁽¹³⁾

Além disso, o vírus HHV-8 é capaz de sintetizar quimiocinas pró-inflamatórias, interleucina-6 e fatores reguladores de interferon, assim como receptores homólogos da interleucina-8. A interleucina-6 viral homologa à humana trata-se de uma interleucina com marcada atividade pró-angiogênica, assim como o receptor da interleucina-8 é capaz de interferir na proliferação vascular local. O HHV-8 também é capaz de sintetizar moléculas de Bcl-2 similares à humana, uma proteína importante vinculada com a inibição do processo de indução de apoptose. Observa-se, portanto, a partir da análise de tais produtos homólogos aos humanos que o vírus HHV-8 adquiriu diferentes estratégias que burlam distintos mecanismos de proteção imunológica humana contra infecções virais como a parada do ciclo celular em G1, indução de apoptose e interferências em repostas celulares mediadas por células.⁽²⁾

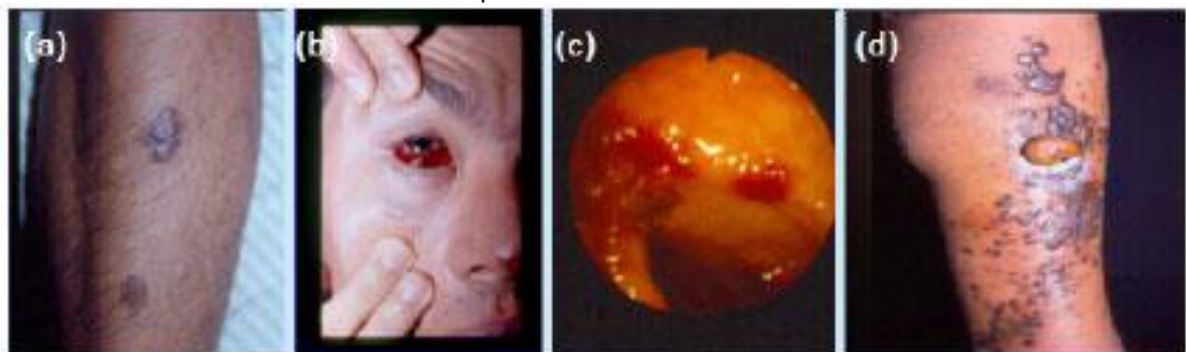
A infecção pelo vírus HIV não é um pré-requisito ao desenvolvimento do sarcoma de Kaposi, entretanto o HIV contribui de uma maneira direta para a progressão do sarcoma por consequência da diminuição do número de linfócitos CD4 o que gera um estado de imunossupressão associado, mas de maneira mais específica a infecção pelo HIV resulta na estimulação excessiva de produção de linfocinas e monocinas (citocinas) com atividades angiogênicas.⁽¹⁴⁾ Células fusiformes tumorais também são capazes de expressar diversas substâncias químicas angiogênicas, incluindo interleucinas-1 e 6.⁽¹⁵⁾

De acordo com o conhecimento desses mecanismos etiopatogênicos evidenciados, a propedêutica vinculada às lesões em portadores de sarcoma de kaposi vislumbra ao controle da replicação do HHV-8 pelo uso de agentes antivirais e antirretrovirais. No que se refere às estratégias de prevenção dessa neoplasia, a prática de sexo seguro se demonstra como importante conduta frente a prevenção não somente da contaminação pelo HIV mas também pelo HHV-8 e se constitui portanto em importante medida de saúde pública.^(16, 17)

No estudo desenvolvido por Maldonado em dois cortes temporais (1985-1994 e 2005-2014), foram selecionados 81 pacientes com AIDS, de ambos os sexos, adultos e com diagnóstico de SK, dentre eles, 76 são do sexo masculino e 5 do sexo feminino, sendo que a média de idade no momento do diagnóstico foi de 36 anos (\pm desvio-padrão 9,0), com mediana de 34. Ainda quanto a idade dos pacientes, os 63 pacientes correspondentes ao corte temporal 1985-1994 e os 18 pacientes do grupo

de 2005-2014 possuíam em sua maioria idade entre 30 e 40 anos. No que tange a forma de apresentação clínica da lesão do SK de acordo com sua extensão, em ambos os grupos a forma disseminada predominou, apresentando valores percentuais de 73% (1985-1994) e 72% (2005-2014). Analisando os cortes temporais estudados, observou-se que houve uma redução considerável nos casos de SK em pacientes com HIV/AIDS entre os dois períodos, o que segundo os autores, provavelmente se deve ao uso de antirretrovirais. ⁽¹⁸⁾

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. ⁽¹⁸⁾



Bandeira analisou o caso clínico de uma paciente de 45 anos, negra e dona de casa de Santo Tomé y Príncipe que apresentava febre e lesões na pele e foi diagnosticada com SK associada à infecção pelo vírus HIV. Segundo o relato da paciente, a mesma apresentava boa saúde até cinco meses atrás, quando trabalhava num país vizinho, o Gabão e começou a apresentar sintomas como febre, perda de peso, mal estar, perda de apetite, diarreia, manchas escuras na pele e feridas na boca. No exame físico realizado, a paciente tinha temperatura corporal de 39° C apresentava mucosa conjuntival hipercoloreada, boca rachada com lesões esbranquiçadas, presença de manchas hiperpigmentadas indolores de vários tamanhos e formas por todo o corpo, principalmente nos membros inferiores, hepatomegalia e esplenomegalia. ⁽¹⁹⁾

Figura 2 - Lábios rachados com lesões esbranquiçadas e manchas hiperpigmentadas nos membros⁽¹⁹⁾



Os exames complementares realizados na paciente apresentaram os seguintes resultados: hemoglobina 87g/dL; hematócritos 26,1 L/L; homossedimentação acelerada; leucócitos 4,2; teste positivo para HIV; contagem de CD4 menor que 200; cultura de fezes apresentou isolamento de Salmonela; as lesões da boca deram positivas para Cândida Albicans; e a biopsia da pele foi compatível com sarcoma de Kaposi. A doença evoluiu muito e a paciente teve reação adversa à nevirapina e aos demais medicamentos antirretrovirais, apresentaram crises generalizadas e em seguida entrou em coma até que faleceu.⁽¹⁹⁾

Figura 3 - Reação adversa a nevirapina⁽¹⁹⁾



O estudo de caso de um paciente de 26 anos, usuário de drogas que após internação compulsória em clínica de desintoxicação e início do tratamento com carbamazepina, fluoxetina e diazepam, apresentou quadro de úlceras orais, prurido no corpo e edema de face, principalmente nas pálpebras. A medicação foi suspensa e o quadro evoluiu, vindo a apresentar lesões violáceas, em varias partes do corpo, infiltradas, endurecidas, dolorosas, bem como odinofagia e dor abdominal. Através de exames realizados, constatou-se resultado de anti-HIV reagente, a tomografia de tórax evidenciou derrame pleural bilateral moderado, identificou-se lesão de aspecto tumoral em corpo e antro gástrico compatível com sarcoma de kaposi infiltrando mucosa gástrica, e a biópsia de lesão de pele foi compatível com sarcoma de kaposi. O quadro do paciente evoluiu, ele apresentou desnutrição, piora de leucopenia, plaquetopenia, da função renal e evoluiu para óbito. ⁽²⁰⁾

Figura 4 – Sarcoma de kaposi. ⁽²⁰⁾



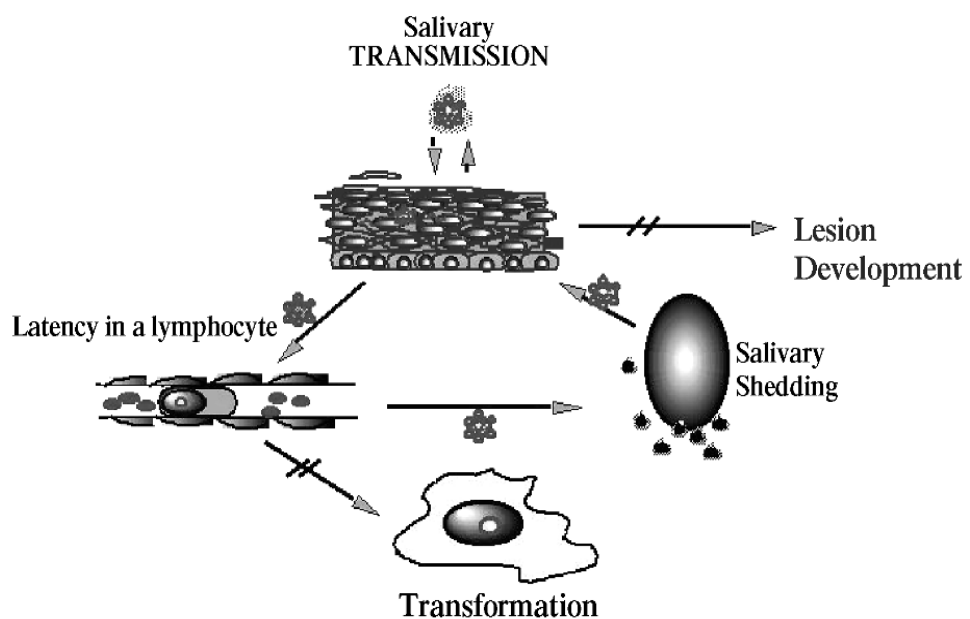
SK NA CAVIDADE ORAL

Lesões orais causadas por organismos oportunistas são excelentes indicadores do estado imunológico. O declínio das células CD4+T linfócitos torna a pessoa VIH-1 infectados, cada vez mais susceptíveis à infecção, por existir uma diversidade de patógenos orais oportunistas. Por conseguinte, existe maior tendência para a disseminação sistêmica de infecções orais em pacientes HIV-positivos. No imunocomprometido o ambiente complexo da boca apresenta um desafio significativo para a monitorização seletiva do HHV-8, que pode infectar a cavidade oral e passar por significativa reativação, de forma a desenvolver infecções e lesões virais orais. ⁽²¹⁾

Os herpesvírus são assíduos residentes patógenos na cavidade oral, e também conhecidos por causar doença oral significativa. O herpes vírus compromete potencialmente as pessoas imunossuprimidas e estão associados ao desenvolvimento de lesões bucais, como leucoplasia pilosa, e Sarcoma de Kaposi que são subconjuntos de linfomas e ulcerações associada à Síndrome da imunodeficiência Adquirida (AIDS). Na maioria das vezes, estes vírus são detectados na saliva, transmitida por via oral, e são capazes de se replicar no epitélio oral. ⁽²⁰⁾

A família de vírus do herpes inclui membros, como Vírus herpes simples (HSV), Citomegalovírus (HCMV), Vírus de Epstein Barr (EBV) e Herpes vírus-associado (HV). Periodicamente, estes vírus são eliminados na saliva, e, nos imunocomprometidos o EBV pode transformar seu DNA em tumor. As células infectadas sofrem expansão clonal e resultam no desenvolvimento de um tumor maligno. Comumente, há reativação ocasional com derramamento periódico e, durante a imunossupressão, ocorre o desenvolvimento da lesão (Figura 5). ⁽²⁰⁾

Figura 5- Os herpes vírus humanos são derramados na saliva e normalmente podem infectar o epitélio oral. O genoma viral é linear e se submete a replicação viral. A infecção da célula-alvo, o linfócito, o genoma viral, se estabelecem dentro da latência da célula e esta resulta em uma infecção persistente do hospedeiro. As células infectadas se transformam e passam por expansão clonal que resultam no desenvolvimento de malignidade. O vírus é eliminado na saliva e promove a reinfeção nas células epiteliais. A replicação estabelece uma infecção persistente e grave em indivíduos imunodeprimidos que pode resultar no desenvolvimento de leucoplasia pilosa. (Ilustração fornecida por J Webster-Cyriaque.)



Latency in a lymphocyte: latência em um linfócito
 Transformation: transformação

Lesion Development: desenvolvimento da lesão
Salivary Shedding: derramamento salivar⁽²⁰⁾

Ainda são desconhecidos os mecanismos capazes de aumentar a incidência de HIV em lesões orais associados ao vírus, e, várias são as suas possibilidades. Mas, por exemplo, uma resposta imunitária sistêmica atenuada para HHV8, pode contribuir para o desenvolvimento de SK na cavidade oral. E, a imunidade sistêmica reduzida para HPV pode levar ao aumento da incidência oral de lesões associadas ao HPV. Deste modo, a suscetibilidade de indivíduos infectados pelo HIV à infecção com o HPV é alta. A infecção pelo HPV está associada a um grupo multiforme nodular de hiperplasia oral ou lesões papulosas nesses indivíduos.⁽²⁰⁾

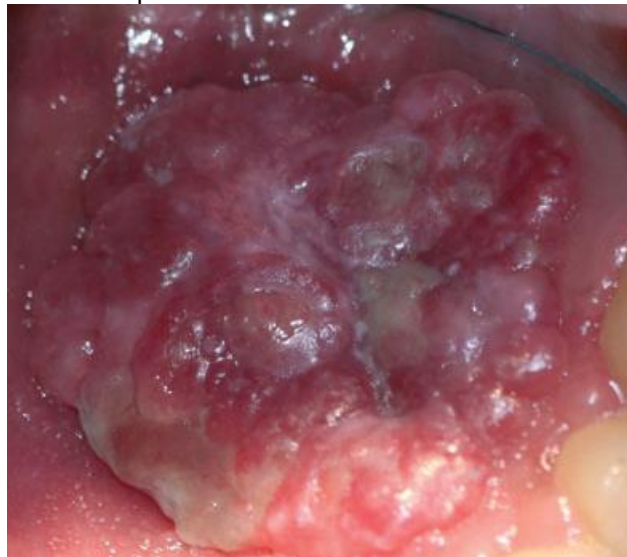
Provavelmente o HHV-8 tem preferência pela boca e orofaringe, essa susceptibilidade tem sido demonstrada, devido ao HHV-8 desempenhar um papel essencial na etiologia do SK. Mas, vale lembrar que, não existem dados sugestivos de que a realização de procedimentos de profissionais de saúde bucal e orofaringe em HHV8-soropositivos correm risco ocupacional de adquirir infecção por HHV8. Qualquer variante do SK pode afetar a boca, porém a cavidade bucal pode ser o sítio inicial da apresentação do SK em indivíduos HIV-positivos. Lesões de SK na boca são particularmente agressivas. Pode apresentar progressão lenta ou fulminante, e, pode ser unifocal ou multifocal. Uma lesão de SK pode começar como uma única mácula ou com várias máculas (Figura 2). Estas podem evoluir para pápulas, nódulos ou última instância para exofíticas que pode se tornar massas ulceradas (Figuras 6 e Figura 7).⁽⁵⁾

As lesões podem variar de cor de rosa, para roxo-azulada, à marrom profunda, e variam de tamanho podendo ter de vários milímetros a centímetros. Frequentemente o SK afeta o paladar, em seguida, a gengiva e a língua. Mas, o SK-AIDS oral, raramente afeta o assoalho da boca ou a superfície ventrolateral da língua. No começo, as lesões SK orais são inicialmente assintomáticas, porém quando avançadas se tornam dolorosas. Posteriormente, pode se tornar infecciosas e podem interferir na fala e na mastigação, ou ainda causar disfagia. As dores dependem do fato de as lesões serem ulceradas, traumatizadas pelos dentes opostos ou serem secundariamente infectadas. Lesões gengivais de SK podem ser exacerbadas pela doença periodontal pré-existente e tendem a agravar a doença periodontal, para gengivite ou periodontite necrosantes.⁽⁵⁾

Figura 6 - Lesões maculares no dorso da língua em paciente com uma contagem de células T CD4 + de 101 células/mm³. Múltiplas lesões de pele foram presentes nas mãos e pernas este paciente estava em terapia anti-retroviral altamente ativa.⁽⁵⁾



Figura 7 - Lesão exofítica com contagem de células T CD4 + de 107 células / mm³. Paciente em terapia anti-retroviral altamente ativa.⁽⁵⁾



A Figura 8 (A) por via oral multifocal sarcoma de Kaposi SIDA () lesões na gengiva bucal dos dentes 13 a 17 e a mucosa do lábio superior 34 numa yearold mulher com uma contagem de células T CD4 + de 64 células / mm³. (B) As lesões rapidamente se tornou alargada e exofítica.⁽⁵⁾



O SK gengival pode causar reabsorção do processo alveolar subjacente, levando a mobilidade dentária e, até mesmo, a perda do dente, como efeito de pressão direta do SK, ou devido à liberação de mediadores biológicos. A destruição do osso alveolar causada pela doença periodontal inflamatória induzida por placa bacteriana, pode ser difícil de diferenciar da destruição óssea causada por SK. O SK-AIDS raramente surge na mandíbula.⁽⁵⁾

DIAGNÓSTICO DE SK

O diagnóstico de SK é fundamentado em achados clínicos e nos exames histopatológicos, por meio de detecção de a LANA-1 antígeno do HHV-8. Os testes sorológicos para a detecção de a-1 LANA são promissores. As imagens podem ser utilizadas para exames de lesões internas, como a tomografia computadorizada, focos pulmonares e endoscopia digestiva alta ou colonoscopia para analisar possível envolvimento gastrointestinal. E assim vem sendo largamente cogitado que o HHV-8

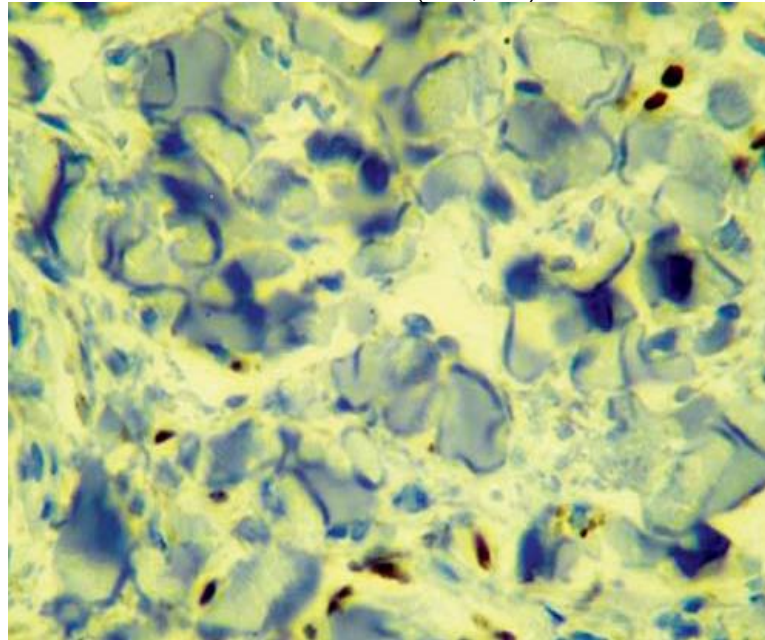
é a causa mais corriqueira de lesões malignas e de transmissibilidade em pacientes com AIDS. ⁽²²⁾

A transmissão do HHV-8 por meio da saliva vem suscitando debates ao longo dos últimos anos. Homossexuais masculinos são mais sensíveis ao HHV-8, bem como relações sexuais desprotegidas e usuários de drogas facilita a transmissão do vírus. A doença começa como violáceas ou máculas e pápulas nas mãos e nos pés. Ao longo dos anos progride para os braços e pernas, que é o local mais comum, com posterior progressão para placas e nódulos. As lesões começam bem pequenas, não coçam e são ligeiramente dolorosas. Pode envolver vísceras, mucosas, tronco, membros, mucosa oral, e lesões viscerais gastrointestinais e pulmonares. ⁽²²⁾

A diferença entre SK e uma diversidade de tumores benignos e malignos e de condições inflamatórias, não é tão fácil de ser vista, dado a aposição das alterações histológicas que geram dúvidas para a confirmação do diagnóstico. A descoberta do HHV-8 em todas as formas de SK possibilitou realizar a detecção viral para o diagnóstico tumoral. O uso do anticorpo monoclonal anti-HHV8-LNA-1 permite identificar o anticorpo para o HHV-8 em tecido fixado, esta é uma forma eficaz e de baixo custo para distinguir o SK. A detecção do HHV-8 é particularmente útil para fazer o diagnóstico do SK inicial evidenciado por lesões neoplásicas, cujas alterações não são reveladas imediatamente (Figura 7). Em casos assim, o processo inflamatório é o principal diagnóstico diferencial a ser levado em conta. ⁽²³⁾

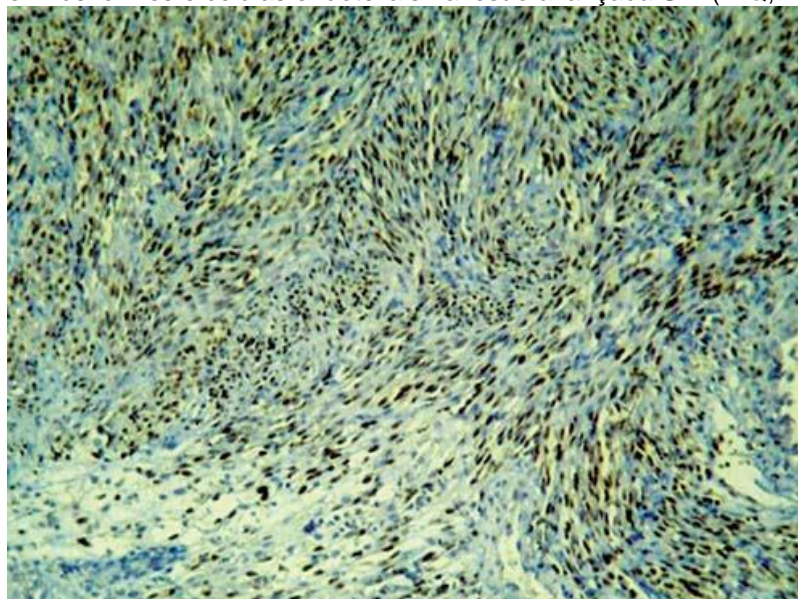
Outras alterações histopatológicas, como ulceração, linfedema e infecções secundárias podem alterar a histopatologia característica, dificultando o diagnóstico da detecção viral. Determinadas variantes histopatológicas também oferecem dificuldades adicionais para realizar o diagnóstico. O SK granuloma likepiogênico é distinguido pela proliferação de formações capilares constituídas em lóbulos com um colarete epidérmico, sem agregados de células fusiformes sólidas (Figura 5). A positividade do HHV-8 fornece o diagnóstico de SK mas, áreas angiomatosas de lesões SK podem ser confundidas com hemangiomas em biópsias de superfície. O SK angiosarcoma anaplásico pode ser confundido, devido a sua capacidade de invadir o tecido subcutâneo sólido. Agregados de células fusiformes, bem como tumores malignos e benignos que simulam dermatofibroma e a leiomiossarcoma, podem mascarar a natureza do SK. ⁽²³⁾

Figura 9 - Imuno-histoquímica - lesão SK inicial. A positividade para o antígeno HHV-8-LNA-1 em células endoteliais como se observa lesão inicial SK. (IHQ, 40x).⁽²³⁾



O SK em seus estágios iniciais é uma proliferação não-clonal de células endoteliais que evolui para uma verdadeira doença clonal.⁽²⁴⁾

Figura 10 - Imuno-histoquímica - lesão avançada SK. Positividade para o antígeno HHV-8-LNA-1 como observado em fusiformes e células endoteliais na lesão avançada SK. (IHQ, 40x).⁽²³⁾



Em estágios mais avançados da doença HIV-SK, as células na população policlonal se submetem a um processo clonal maior, em que se desenvolvem clones independentes. Portanto, uma lesão nodular-exofítica com exibição de HIV-SK avançada, estabelece todos os possíveis padrões de clonalidade: policlonal, oligoclonal e monoclonal. O curso clínico da doença agressivo, particularmente algumas lesões avançadas o HIV-SK pode ser explicado pela sua evolução monoclonal ou oligoclonal (Figura 10).⁽²⁵⁾

Enquanto que as lesões de HIV-SK menos agressivas, permanecem na fase policlonal da patogênese. Assim sendo, existem diferenças histopatológicas nas fases policlonal, oligoclonal, e nas lesões monoclonais de HIV-SK. Porém, não se pode excluir a possibilidade de que o HIV-SK pode surgir de uma única célula neoplásica progenitora, capaz de se desenvolver em uma população monoclonal de células. As apresentações das células monoclonais na pele, mucosa oral, podem levar às múltiplas lesões HIV-SK.⁽²⁵⁾

Um diagnóstico presuntivo da lesão oral HIV com base na aparência clínica e comportamento da lesão podem ser satisfatórios para determinadas lesões benignas. Mas, lesões ulcerativas preocupantes exigem diagnóstico definitivo, geralmente baseado em histopatologia.⁽²⁶⁾

Constata-se ainda, que um diagnóstico definitivo de SK oral é realizado por meio de biópsia.⁽⁰⁵⁾

TRATAMENTO

O tratamento para o SK é comumente paliativo e envolve a aplicação de vimblastina intralesional, criocirurgia e interferon-alpha. Bem como, os inibidores da protease, são recomendados como prováveis agentes envolvidos na remissão do SK associado ao HIV e na supressão do herpesvírus humano tipo 8 das células mononucleares do sangue periférico. Cita-se ainda que o HHV-8 encontra-se fortemente associado a todas as formas de SK, multicentric Castleman's disease

ebody cavity-based lymphoma. Ainda, não há tratamento definitivo para o Sarcoma de Kaposi.⁽¹¹⁾

Em outro estudo, verifica-se que os objetivos do tratamento de SK incluem palição dos sintomas, controle da doença, redução de edema e redução do estresse psicológico. Existem várias modalidades disponíveis para o tratamento oral de SK-AIDS. A terapêutica local inclui excisão cirúrgica, quimioterapia intralesional, esclerosante intralesional, agentes e terapia fotodinâmica, e terapia sistêmica que inclui a quimioterapia. O tratamento local é a primeira escolha para todas as formas de SK epidemiológicos bucais, exceto para SK-AIDS, porque o tratamento local apresenta menores efeitos colaterais e complicações do que a terapia sistêmica, que na maior parte dos casos, pode ser favoravelmente administrado em ambulatórios.
(05)

Em indivíduos HIV-positivos o desenvolvimento do SK oral, é mais difícil de controlar, se comparado as demais variantes epidemiológicas de SK bucal. Lesões com SK-AIDS orais são mais bem geridas por meio de terapia sistêmica. Apesar de as células tumorais serem radiosensíveis, a radioterapia, para o tratamento do SK oral em pessoas com HIV positivo, é desaconselhável, pois pode causar mucosite grave que, em alguns casos, pode ser fatal. Atualmente, as antraciclinas e os taxanos lipossomais, são a espinha dorsal da terapia citotóxica sistêmica para SK. Casos de SK-AIDS devem ser tratados com quimioterapia citotóxica sistêmica na fase inicial maculo papular. O HHV8 em fase lítica é susceptível a medicamentos antivirais (e.g. ganciclovir). A maior parte das células em lesões orais de SK, em fase latente, que não resolver completamente após a quimioterapia sistêmica, pode ser removido cirurgicamente.⁽⁵⁾

PAPEL DO CIRURGIÃO-DENTISTA NA GESTÃO DA SAÚDE BUCAL

O cirurgião-dentista exerce um papel importante na gestão da saúde bucal de pacientes portadores da doença AIDS, sua função abrange a vigilância e a gestão da mucosa oral, devendo estar alerta para gengivas atípicas e possíveis condições periodontais associadas à supressão imunológica. Este profissional deve ter conhecimento sobre as lesões bucais associadas à AIDS, sobretudo ao SK, no

que se refere a sua aparência clínica, aos seus sintomas e ao comportamento das lesões. Vários tipos de tratamentos e abordagens podem ser adotados, sendo a resposta antecipada ao tratamento importante para o controle das doenças bucais e a manutenção da saúde bucal. ⁽³⁾

Assim sendo, os cirurgiões dentistas devem “promover e proteger a saúde bucal, prevenir agravos, realizar diagnóstico, tratar, acompanhar, reabilitar e manter a saúde bucal dos indivíduos, famílias e grupos específicos”. Este profissional pode desenvolver intervenções centralizadas na promoção da saúde, de modo a incluir ações individuais e coletivas, fundamentadas na educação, prevenção e detecção precoce das lesões de mucosa, para todas as faixas etárias, norteadas ao controle dos fatores e condições de risco, podendo ainda estimular o exame periódico da cavidade bucal pelos profissionais de saúde visando à detecção precoce de doenças neoplásicas ou proliferativas. ⁽²⁷⁾

CONCLUSÃO

O HHV-8 pode causar doenças clinicamente significativas, provavelmente por meio de mecanismos de controle celular capazes de modificar o sistema imunológico. Ainda não foi definido o percurso exato de transmissão do HHV-8. Mas, há necessidade de se desenvolver métodos que visem restringir ou eliminar a infecção pelo HHV-8, que encontra-se intimamente relacionado a todas as formas de SK, pois, ainda não há tratamento definitivo para esta enfermidade.

Torna-se importante que a prática médica busque novas formas para detectar, diagnosticar e tratar pacientes imunodeprimidos com HIV-SK orais, visando aperfeiçoar os cuidados de saúde a este público.

Ao cirurgião dentista, cabe buscar informações referentes às lesões bucais associadas à HHV-8, no tocante a sua aparência clínica, aos seus sintomas, diagnósticos e ao comportamento das lesões, de modo a detectar e encaminhar pacientes aos fins que se fizerem pertinentes.

REFERÊNCIAS

- 1 Ranganathan K., Hemalatha R. Oral Lesions in HIV Infection in Developing Countries: an Overview *Adv Dent Res* 19:63-68, April, 2006.
- 2 Leão JC et al. Herpes vírus humano-8 e Sarcoma de Kaposi. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 45(1):55-62, 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301999000100011>. Acesso em: 15 jun. 2016
- 3 Lauren L. Patton, DDS et al. Oral Lesions Associated with Human Immunodeficiency Virus Disease *Dent Clin N Am* 57: 673–698, 2013.
- 4 Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 3 ed. São Paulo: Atlas, 1991. Disponível em: <<http://www.scribd.com/doc/13259802/Como-Elaborar-Projetos-de-Pesquisa-ANTONIO-CARLOS-GIL-Editora-Atlas>>. Acesso em: 01 mar. 2016.
- 5 Pantanowitz L. et al. HIV-associated Kaposi sarcoma. *J Oral Pathol Med.* 42: 201–207, 2013.
- 6 Ohe E. et al. Sarcoma de Kaposi clássico fatal. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* Rio de Janeiro; 85(3) Jun. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962010000300014> Acesso em: nov. 2015.
- 7 Costa EL. et al. Sarcoma de Kaposi. *HU Revista. Centro de Estudos do Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora.* 33(3): 77-84. jul./set. 2006.
- 8 Fonseca B. et al. Sarcoma de Kaposi e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Características desta Associação, Incluindo Novos Conceitos sobre Patogênese e Tratamento. *Simpósio: Virologia Médica I. Medicina, Ribeirão Preto,* (32): 26-39. jan./mar. 2005.
- 9 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults, 2014.
- 10 Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra, G Martínez-Mata, G. Kaposi's sarcoma of the head and neck: A review. *V. Oral Oncology* 46: 135–145, 2010.

11 Leão JC et al. Human herpes virus 8 (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 57(4):175-186, 2002.

12 Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med.* 2;338(14):948-54, . Apr.1998.

13 Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowska T, Godden-Kent, Paterson H, Weiss RA, Mittnacht S. Cyclin encoded by herpesvirus. *Nature.* Aug 1;382(6590):410, 1996.

14 Barillari G, Buonaguro L, Fiorelli V, Hoffman J, Michaels F, Gallo RC, Ensoli B. Effects of cytokines from activated immune cells on vascular cell growth and HIV-1 gene expression. Implications for AIDS-Kaposi's sarcoma pathogenesis. *J Immunol.* Dec 1;149(11):3727-34, 1992.

15 Ensoli B, Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld P, Larsson L, Beaver B, Wong-Staal F, Gallo RC. AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. *Science.* 1989 Jan 13;243(4888):223-6.

16 Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Hlai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS.*10(10):1101-5, sep. 1996

17 Martin JN, Donald EG, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *The New England Journal of Medicine.* 948-954, Abr. 1998.

18 Maldonado GC, Júnior ONT, Arnóbio A, Alfradique GR, Ornelas, MH, Lima DB. Estudo clínico de sarcoma de kaposi em pacientes com hiv/aids, de 1985-1994 e 2005-2014. v.14 - Controle do câncer: novos horizontes. 2015. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=535>. Acesso em: set. 2016.

19 Bandeira ME. Sarcoma de Kaposien una paciente de Santo Tomé y Príncipe. *Medisan.*17(10):7037, 2013.

20 Cazzola L, Itajahy L, Prota LE; Taublib P; Galvão S. Sarcoma de Kaposi disseminado: relato de caso.

21 Hille JJ. et al. Mechanisms of expression of HHV8, EBV and HPV in selected HIV-associated oral lesions. *Viral infections – mechanisms of expression. Oral Diseases* 8(Suppl. 2):161-168, 2002.

22 Tiussi RM. et al. Kaposi's Sarcoma: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - Vitória - Espírito Santo – Brazil. *Na BrasDermatol.* 87(2):220-7, 2012

23 Pereira PF. Immuno histochemical detection of the latent nuclear antigen-1 of the human herpes virus type 8 to differentiate cutaneous epidemic Kaposi sarcoma and its histological simulators. *Detecção imuno-histoquímica do antígeno nuclear latente-1 do herpesvirus tipo 8 para diferenciar o sarcoma de Kaposi epidêmico cutâneo de seus simuladores histológicos. Rev.Bras Dermatol.* 88(2):243-46, 2013.

24 Teo CG. Conceptual Emergence of Human Herpesvirus 8 (Kaposi's Sarcoma-associated Herpes virus) as an Oral Herpes virus. *Adv Dent Res* 19:85-90, April, 2006.

25 Patton LL. Oral Lesions Associated with. Human Immunodeficiency Virus Disease. *Dent Clin N Am.* 57:673–698, 2013.

26 Brasil. Ministério da Saúde Departamento de Atenção Básica. *Cirurgião Dentista, Saúde Bucal / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica.* – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

27 Feller L. et al. HIV-associated Kaposi sarcoma: pathogenic mechanisms. *Medunsa Oral Health Centre, Faculty Of Dentistry, University Of Limpopo South, Africa. Surg Med Pathol Oral Radiol Endod;* 104:521-9, 2007.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, motivo de minha existência e que tem me reerguido, sustentado, me dando força e guiando meus passos, em prol deste objetivo de concluir esta graduação em odontologia.

Agradeço também à minha Mãe Elisabeth H. R. Borges, pelo apoio, compreensão, carinho e principalmente incentivo a continuar, nos momentos em que a tarefa estava árdua. Ao Meu pai Natal C. Borges *in memoriam* que esteve comigo no início desta jornada, me apoiando e também me incentivando com muito carinho, e que hoje onde estiver, creio brindar comigo desta conquista.

Agradeço aos demais familiares por compreenderem às vezes minha ausência em reuniões de família, por motivo de trabalhos, provas, clínicas e demais atividades necessárias e estabelecidas pela instituição de ensino Faculdade Patos de Minas (FPM).

Agradeço à meus amigos, dentre os quais não poderia deixar de citar Elizabeth Lopes, Andrea Ribeiro, Bruna Buezzo, Vanessa Gonçalves e Stefane Braga pelo companheirismo, prestatividade, apoio e compreensão.

Agradeço à meus mestres de graduação bem como colegas de sala, que me ensinaram algo e contribuirão para meu aprendizado e crescimento pessoal, social e profissional.

Agradeço em especial à meu orientador MS. Helvécio Marangon Junior pela paciência, respeito, auxílio, transmissão de conhecimentos e informações, e incentivo para esta pesquisa bibliográfica.

Ainda através deste agradeço em especial aos docentes, MS. Mayra França e MS. Marcelo Dias, que aceitaram meu convite, para compor minha banca e contribuir de forma significativa na avaliação de minha pesquisa e na minha apresentação, pois sempre me incentivaram a prosseguir até à reta final.

A todos estes meu muito Obrigado!!

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito”. Chico Xavier.