

# SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO A INFEÇÃO PELO VIH

A. MOTA MIRANDA, M.H. GOMES, R. MARQUES, C. ABREU, A.P. TAVARES, H. LECOUR  
Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital S. João.  
Faculdade de Medicina do Porto. Porto.

## RESUMO

Os autores revêm os aspectos epidemiológicos e clínicos de 45 doentes com sarcoma de Kaposi. Esta neoplasia foi a mais frequente doença oncológica diagnosticada em 552 doentes com SIDA observados num Serviço de Doenças Infecciosas num período de 12 anos. Em 30 (67%) doentes constituiu a manifestação inaugural da síndrome. Atingiu predominantemente o sexo masculino e homossexuais, sendo a localização cutâneo-mucosa a forma de apresentação mais habitual. O atingimento visceral foi diagnosticado em 13 (29%) doentes. Na maioria dos casos, o sarcoma de Kaposi surgiu em doentes com doenças oportunistas, concomitantes ou prévias, acompanhou-se de manifestações sistémicas e de grave imunodepressão, aspectos indicadores de prognóstico desfavorável. Faleceram 35 doentes, conquanto só em cinco o sarcoma de Kaposi tenha sido responsável pela morte. Nos restantes, as infecções oportunistas foram a principal causa do óbito. Os avanços da terapêutica anti-retrovírica poderão contribuir para um melhor prognóstico da doença, reduzindo a importante morbilidade que apresenta esta neoplasia nos doentes com SIDA.

## SUMMARY

### AIDS - associated Kaposi sarcoma

Kaposi's sarcoma is the most common neoplasm in AIDS patients. In a 12-year period, 45 (8%) cases were diagnosed in 552 patients with AIDS. Epidemiological and clinical aspects are reviewed. The disease occurred predominantly in males and homosexuals. In 30 (67%) patients it was the first manifestation of AIDS. Skin and/or oral disease was the most frequent manifestation observed in our patients; 13 (29%) had visceral involvement. Previous or concomitant opportunistic diseases, systemic illness and severe immunosuppression were present in the majority of the patients. Opportunistic infections were the cause of death in 30 patients; in five others, Kaposi's sarcoma was responsible for death. Advances in antiretroviral therapy were of benefit for patients submitted to chemotherapy and may contribute to a reduction in morbidity with this neoplasm.

## INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi e a pneumonia por *Pneumocystis carinii* constituíram as primeiras doenças oportunistas que alertaram para a ocorrência da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), descrita pela primeira vez em 1981 nos Estados Unidos da América do Norte<sup>1</sup>.

Este tumor é uma neoplasia vascular que atinge preferencialmente a pele e as mucosas, podendo, por vezes, infiltrar vários órgãos. A sua descrição data de 1872 e deve-se a Moriz Kaposi, médico de nacionalidade húngara, que denominou essa entidade de hemangiosarcoma

pigmentado multifocal idiopático. Nessa altura não despertou grande interesse, dada a sua ocorrência esporádica. Esta forma da doença, também chamada clássica, era rara e de feição benigna, atingindo sobretudo o adulto do sexo masculino com mais de 40 anos e de descendência mediterrânica ou judaica<sup>2</sup>.

Entretanto, outras formas da doença foram encontradas. Entre 1950-60 foram descritas as formas endémicas, mais agressivas, predominantes em países da África equatorial e atingindo uma população mais jovem, em 1970 as formas iatrogénicas ou pós-trans-

plantas, observadas em doentes com imunodepressão secundária a transplantação ou tratamento imunossupressor, e na década de 80 o sarcoma de Kaposi associado à SIDA. A agressividade desta forma, com frequente invasão ganglionar e visceral, particularmente, do aparelho digestivo, pulmão, fígado, baço e rins, e a desfiguração que pode originar, são características que a distinguem das outras formas de sarcoma de Kaposi e, concomitantemente, contribuem para a elevada morbidade e mortalidade de algumas das apresentações desta neoplasia<sup>2</sup>.

Apesar da sua incidência ter diminuído nos anos imediatos à eclosão da pandemia da SIDA, não deixa de ser relevante a sua importância. Assim, os autores fazem a revisão epidemiológica e clínica dos casos de sarcoma de Kaposi diagnosticados num Serviço de Doenças Infecciosas num período de 12 anos.

#### DOENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os dados demográficos e os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de 45 doentes com sarcoma de Kaposi observados entre 1985 e 1997.

O modo de contágio foi pesquisado por inquérito ao doente, avaliando o comportamento sexual, toxicodependência ou transfusão de sangue ou dos seus derivados e, neste caso, investigado esse risco de transmissão por identificação da dádiva de sangue e do dador, de maneira a provar a contaminação sanguínea.

O diagnóstico do sarcoma baseou-se em critérios clínicos ou em estudo histológico de tecidos colhidos por biópsia, e o da infecção pelo VIH na pesquisa de anticorpos específicos por ELISA, confirmados por Western-blot ou técnica similar.

A SIDA foi definida pela ocorrência de doenças oportunistas ou de outras entidades clínicas, de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

O estadiamento da neoplasia foi baseado no sistema classificativo TIS, considerando-se as características anatómicas das lesões (T), estado imunológico (I) e doença sistémica concomitante ou prévia (S) (*Quadro I*). O prognóstico foi avaliado em baixo e alto risco, de acordo com critérios clínicos, imunológicos e terapêuticos (*Quadro II*).

O estudo da imunidade celular compreendeu a realização de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada (Multiteste IMC) e contagem de linfócitos T CD4+ por citometria de fluxo.

#### Quadro I - Sistema classificativo TIS

<b>T: tumor primário</b>	
T1	Lesões confinadas à pele e/ou gânglios linfáticos e/ou doença mínima da cavidade oral
T2	Lesões extensas da cavidade oral e/ou gastrointestinal ou de outras vísceras
<b>I: sistema imunológico</b>	
I0	T CD4/mmc $\geq$ 200
I1	T CD4/mmc $<$ 200
<b>S: doença sistémica</b>	
S0	Ausência de infecção oportunista ou outra manifestação relacionada com a infecção pelo VIH; ausência de sintomas B*
S1	Ocorrência de infecção oportunista ou outra manifestação relacionada com a infecção pelo VIH; presença de sintomas B
S2	Ocorrência de infecções oportunistas ou outras manifestações relacionadas com a infecção pelo VIH; com ou sem sintomas B

\* febre, sudação nocturna, emagrecimento superior a 10% do peso corporal

#### Quadro II - Avaliação do prognóstico do sarcoma de Kaposi

Baixo risco	Alto risco
Doença limitada	Doença extensa
Ausência de infecção oportunista prévia	Infecção oportunista prévia
Ausência de sintomas B	Sintomas B
Ausência de edema	Edema da face ou das extremidades
Linfócitos T CD4/mmc $\geq$ 200	Linfócitos T CD4/mmc $<$ 200
Lesões de SK $<$ 25	Lesões de SK $>$ 25
Lento desenvolvimento das lesões de SK: $<$ 10/mês	Rápido desenvolvimento das lesões de SK: $>$ 10/mês
Sem atingimento pulmonar	Atingimento pulmonar
Tolerância à zidovudina	Intolerância à zidovudina
Antigénio p24 $<$ 35pg/ml	Antigénio p24 $>$ 35pg/ml

O estudo virológico foi baseado no teor sanguíneo de ARN VIH-1, determinado por biotecnologia molecular - Polymerase Chain Reaction (PCR).

A resposta terapêutica foi apoiada nos critérios do

ACTG, sendo considerados quatro tipos de resposta: completa, parcial, doença progressiva e estável (*Quadro III*).

*Quadro III - Critérios de resposta terapêutica*

Tipo de resposta	Características
Completa	ausência de lesão residual detectável
Parcial	diminuição de 50% no número de lesões achatamento completo de 50% das lesões nodulares redução de 50% na área das lesões sem novas lesões ou atingimento visceral e sem aparecimento ou agravamento de edema perilesional
Doença progressiva	nova localização ou agravamento de lesões viscerais novas lesões mucocutâneas em número superior a 10 aumento de 25% no número das lesões alteração de mácula para nódulo em mais de 25% das lesões
Doença estável	qualquer resposta não incluída nos critérios dos grupos anteriores

## RESULTADOS

Num período de 12 anos foram observados 1445 doentes com infecção pelo VIH, dos quais 552 com SIDA. O diagnóstico de sarcoma de Kaposi foi estabelecido em 45 (3%) casos.

A distribuição da neoplasia por ano de diagnóstico revelou a ocorrência de sete (15%) casos no primeiro quinquénio do estudo, 22 (49%) no segundo e 16 (36%) entre 1995 e 1997 (*Quadro IV*).

*Quadro IV - Sarcoma de Kaposi por anos de diagnóstico*

Anos	Doentes com SK	
	n	%
1985-1989	7	15
1990-1994	22	49
1995-1997	16	36
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

Os doentes tinham idades entre 14-62 anos ( $\bar{x}$ : 35,3±9,7), sendo 41 (91%) do sexo masculino e quatro (9%) do sexo feminino. O tipo de vírus foi o VIH-1 em 40 (89%) doentes e o VIH-2 em cinco (11%).

O risco apurado foi a homo-bissexualidade em 19

(42%) casos, seguindo-se a heterossexualidade em 12 (27%) e a toxicod dependência em 10 (22%); a transfusão de sangue foi o modo de transmissão do vírus em três doentes, não tendo sido identificado risco de contágio em um (*Quadro V*).

*Quadro V- Risco de contágio da infecção pelo VIH*

Risco	n	%
Homo-bissexualidade	19	42
Heterossexualidade	12	27
Toxicod dependência	10	22
Transfusão de sangue	3	7
Desconhecido	1	2
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

A forma de apresentação clínica foi cutâneo-mucosa (oral e/ou conjuntival) em 27 (60%) doentes, tendo nove (20%) destes atingimento visceral: cinco pulmonar, dois gástrico, um esofágico e um outro laríngeo; 12 (27%) doentes tinham comprometimento cutâneo, dois (4%) pulmonar e gástrico concomitante, um gástrico, um hepático, um ganglionar e um da mucosa oral (*Quadro VI*).

*Quadro VI - Formas de apresentação clínica*

Forma de apresentação clínica	n	%
Cutâneo-mucosa	27	60
Com atingimento pulmonar	5	
Com atingimento gástrico	2	
Com atingimento esofágico	1	
Com atingimento laríngeo	1	
Cutânea	12	27
Pulmonar e gástrica	2	5
Gástrica	1	2
Hepática	1	2
Ganglionar	1	2
Oral	1	2
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

O sarcoma de Kaposi foi a manifestação diagnóstica de SIDA em 30 (67%) doentes, tendo nos restantes 15 (33%) surgido após estabelecida a síndrome. Nestes casos, o diagnóstico definidor foi a tuberculose e a candidíase esofágica em cinco cada, e a pneumonia por *P. carinii*, a toxoplasmose cerebral, a meningite criptocócica, a leucoencefalopatia multifocal progressiva e a síndrome de emaciação em um cada.

Em 35 (78%) doentes havia história de candidíase oral ou de outra doença oportunista ou de sintomas B - febre, sudação nocturna, emagrecimento e diarreia crónica.

Todos os doentes estavam anérgicos e a média dos linfócitos T CD4+ em 44 dos doentes foi de 81,7/mm<sup>3</sup> ( $\bar{x}$ : 7-337; 81,7±80,1); quatro doentes tinham linfócitos T

CD4+ > 200/mm<sup>3</sup> ( $\bar{x}$ :204-337; 286,7±57,6). Em 14 doentes a viremia no momento do diagnóstico do tumor variou entre 518 e 1.320.836 cópias/ml ( $\bar{x}$ : 283.955 ± 376.745).

Catorze (31%) doentes não fizeram tratamento específico da neoplasia: 11 tinham formas cutâneo-mucosas que no momento do diagnóstico não foram considerados elegíveis para terapêutica e em três, com doença cutânea, ganglionar e hepática em um cada, o diagnóstico foi baseado no estudo necrótico em dois e no terceiro estabelecido por estudo histológico hepático três dias antes da ocorrência da morte, conquanto o resultado tivesse sido conhecido posteriormente. Nestes três doentes as causas dos óbitos foram linfoma primário do sistema nervoso central, tuberculose e leucoencefalopatia multifocal progressiva. Nos restantes 11 doentes com sarcoma de Kaposi muco-cutâneo, a doença manteve-se estável em dez por um período que variou entre três dias e 36 meses ( $\bar{x}$ :8,9±11,1 meses). Destes, oito faleceram por intercorrência infecciosa oportunista três dias a 36 meses ( $\bar{x}$ :8,0±12,4 meses) após o diagnóstico da neoplasia, continuando dois em observação médica 12 e 13 meses após o seu diagnóstico; no outro doente, houve progressão da doença, com ocorrência da morte dois meses mais tarde, devida a linfoma primário do sistema nervoso central.

O tratamento do sarcoma de Kaposi foi instituído a 31 (69%) doentes, sendo o esquema terapêutico inicial o interferão  $\alpha$ -2b em 13 (42%), a daunorubicina lipossômica em 12 (39%) e a vincristina e vinblastina de modo alternado em seis (19%).

Em 14 (45%) doentes houve progressão da doença, condicionando mudança da quimioterapia em nove. Todos faleceram entre um e 36 meses ( $\bar{x}$ :13,7±12,7 meses) após o diagnóstico da neoplasia, tendo a morte surgido em consequência de infecção oportunista em sete, da evolução do próprio sarcoma em cinco, de cirrose hepática em um, não tendo a causa do óbito sido determinada num outro, em virtude de ter abandonado o seguimento médico. Nove (64%) destes 14 doentes tinham atingimento visceral, laríngeo, pulmonar e/ou gástrico.

Em dez (32%) doentes houve estabilização da doença por um período de seguimento que variou entre um e 50 meses ( $\bar{x}$ :22,1±16,2 meses); em dois destes a neoplasia manteve-se estável após um período inicial de progressão, revertida com a mudança do tratamento citostático. Desses dez doentes, oito faleceram por infecção oportunista um a 50 meses ( $\bar{x}$ :23,9±16,9 meses) após o seu diagnóstico; um continua em

observação médica ao fim de 26 meses e num outro é desconhecida a evolução a partir do quarto mês, por entretanto ter abandonado a consulta.

Em sete (23%) doentes houve regressão do sarcoma de Kaposi. Cinco tinham formas cutâneas ou mucocutâneas, tendo dois também atingimento visceral, pulmonar e gástrico respectivamente. O tempo de seguimento variou entre 12 e 39 meses ( $\bar{x}$ :22,3±10,7 meses). Todos, excepto um que faleceu por micobacteriose disseminada, foram submetidos a terapêutica com daunorubicina lipossômica e tratamento anti-retrovírico que incluiu a associação de um inibidor da protease com dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

Faleceram 35 (78%) doentes, incluindo os três em que o diagnóstico foi feito por estudo necrótico e por exame histológico de fragmento de tecido hepático. A morte surgiu após um seguimento que variou entre três dias e 50 meses ( $\bar{x}$ :15,3±15,0 meses). Nove (20%) doentes continuam em tratamento entre 12 e 35 meses ( $\bar{x}$ :18,1±8,5 meses) e um (2%) abandonou a consulta após quatro meses de seguimento médico.

## DISCUSSÃO

O sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais frequente nos doentes com SIDA, em particular, nos homossexuais masculinos, conforme também foi verificado na nossa casuística em que 19 (42%) dos doentes tinham esse comportamento sexual. Contudo, embora mais raramente, ocorre ainda em toxicod dependentes e em outros doentes que contraíram a infecção pelo VIH por outros meios de contágio, consoante por nós também verificado, pois 12 (27%) doentes eram heterossexuais, 10 (22%) toxicómanos e três (7%) tinham sido contaminados através de transfusões de sangue<sup>3,4</sup>.

Como se referiu esta neoplasia foi uma das primeiras manifestações que permitiram a descrição da SIDA, surgindo nos primórdios da epidemia em cerca de 40-45% dos doentes<sup>1,5</sup>. No entanto, a sua evolução sofreu importantes modificações ao longo do curso da epidemia, com uma diminuição franca do número de novos casos nos primeiros anos e uma estabilização nos anos mais recentes, variando a prevalência actual entre 10-12%<sup>6,7</sup>. No nosso estudo, apesar do aumento relativo do número de casos, não houve relação proporcional com a evolução da epidemia da SIDA. De facto, observou-se uma diminuição da sua incidência, passando de 10% no primeiro quinquénio para 6% no triénio 1995-97

(Quadro VII). No entanto, essa redução não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2:0.432$ ).

Quadro VII - Casos de sarcoma de Kaposi observados no Serviço de Doenças Infecciosas (1985-1997)

	Casos de SIDA (n)		Com SK		Sem SK	
1985-1989	72		7	10%	65	90%
1990-1994	233		22	9%	211	91%
1995-1997	247		16	6%	231	94%
<b>Total</b>	<b>552</b>		<b>45</b>	<b>8%</b>	<b>507</b>	<b>92%</b>

Estudos recentes atribuem a etiologia do sarcoma de Kaposi a um novo vírus da família *Herpesviridae*, denominado *Herpes* humano tipo 8. De facto, a identificação nos três tipos de sarcoma de Kaposi de sequências de ADN do vírus *Herpes* e o aparecimento de anticorpos específicos são indícios que permitem supor ser a doença provocada por esse agente<sup>8-15</sup>. A infecção das células endoteliais vasculares pelo vírus *Herpes* humano tipo 8 parece ser a responsável pela patogenia da doença. A replicação do vírus nessas células determina uma proliferação celular, de modo directo ou através de mediadores, como citocinas<sup>18,19</sup>.

Em contraste com a forma endémica do sarcoma de Kaposi, o tumor tem nos doentes com infecção pelo VIH

maior agressividade e evolução imprevisível<sup>3,4</sup>.

Esta doença neoplásica atinge predominantemente os jovens e o sexo masculino, de acordo com a distribuição etária e sexual da SIDA. De facto, a maioria dos nossos doentes - 29 (64%) - tinha idade compreendida entre 19-39 anos (30,2±4,5) e 41 (91%) eram do sexo masculino (M/F=10/1).

Embora a maior parte das descrições de sarcoma de Kaposi esteja associada ao VIH-1, mencione-se também a sua ocorrência em doentes infectados pelo VIH-2, consoante observamos na nossa casuística, pois cinco (11%) doentes tinham infecção por esse vírus.

O sarcoma de Kaposi, os linfomas não hodgkinianos e o carcinoma invasivo do colo do útero são as únicas doenças oncológicas definidoras da SIDA. Habitualmente, não são as manifestações inaugurais, sendo mais comum surgirem após estabelecida a síndrome. No nosso estudo, o sarcoma de Kaposi foi registado em 45 (8%) doentes de um total de 552 com SIDA, sendo em 30 (67%) a primeira manifestação. Nos restantes 15 (33%) doentes haviam já sido diagnosticadas outras doenças oportunistas definidoras: tuberculose e candidíase esofágica em cinco cada, e pneumocistose, toxoplasmose cerebral, criptococose meníngea, leucoencefalopatia multifocal progressiva e síndrome de emaciação em um cada. No *Quadro VIII* mostram-se as doenças

Quadro VIII - Doença oportunista diagnóstica de SIDA - casos observados no Serviço de Doenças Infecciosas

Doença oportunista	Doentes sem SK n=507		Doentes com SK n=45	
	nº	%	nº	%
Tuberculose	224	44	5	11
Pneumocistose	77	15	1	-
Candidíase esofágica	54	11	5	11
Toxoplasmose cerebral	39	8	1	-
Criptococose meníngea	30	6	1	-
Síndrome de emaciação	20	4	1	-
Doença citomegálica	13	3	-	-
Micobacteriose por <i>Mycobacterium avium</i> complexo	10	2	-	-
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	8	2	1	-
Encefalopatia pelo VIH	7	1	-	-
Sepsis por <i>Salmonella</i> spp.	7	1	-	-
Criptosporidiose crónica	6	1	-	-
Pneumonia bacteriana recorrente	3		-	-
Isosporidiose crónica	2	1	-	-
Histoplasmose cerebral	1		-	-
Sarcoma de Kaposi	-	-	30	67
Linfoma não hodgkiniano	6	1	-	-
Carcinoma invasivo do colo do útero	1	-	-	-
<b>Total</b>	<b>507</b>	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

oportunistas diagnósticas de SIDA em doentes com e sem sarcoma de Kaposi, verificando-se ser entre nós a tuberculose a infecção oportunista mais comum em ambos os grupos.

A apresentação clínica do sarcoma de Kaposi difere consoante a localização, sendo os locais mais atingidos a pele, a mucosa da cavidade oral e da conjuntiva, o aparelho gastrointestinal, o tracto respiratório e os gânglios linfáticos, mais raramente o cérebro.

As lesões apresentam-se sob a forma de máculas, nódulos ou placas duras e de cor vermelha ou violácea (*Figuras 1 e 2*), conquanto em indivíduos de tez escura

possam ser hiperpigmentadas. Não são dolorosas e não desaparecem com a vitro-pressão, sendo as suas dimensões variadas, habitualmente entre 0,5-2 cm. A sua distribuição é simétrica, localizando-se de preferência no nariz, pênis, cabeça e pescoço.

Inicialmente, podem verificar-se pequenas lesões maculares, não salientes, simulando equimoses. Em fases avançadas as lesões tornam-se confluentes, constituindo extensas massas tumorais que se distribuem por toda a superfície corporal, particularmente face e extremidades inferiores. De facto, a doença tende a progredir com o decorrer do tempo, formando-se novas lesões que se tornam mais exuberantes e que podem atingir extensas áreas, causando então dor e incapacidade funcional. A obstrução linfática que origina é causa de edema, por vezes intenso, com predomínio nos membros inferiores e face. Assim, pode ser causa de desfiguração importante, com as consequências psicossociais inerentes a uma patologia já de si estigmatizante.

O aspecto macroscópico dessas lesões é muito sugestivo e, embora não específico, é critério de diagnóstico, caso a observação seja feita por médico com experiência. Contudo, dada a similitude com outras doenças cutâneas, sobretudo a angiomatose bacilar, deve recorrer-se, sempre que possível, à biópsia cutânea para estudo histológico e confirmação do diagnóstico.

As características histológicas mais relevantes são constituídas por células fusiformes, fendas vasculares irregulares, rede de fibras reticulares e de colagénio, infiltração de macrófagos, linfócitos, plasmócitos, extravazamento de glóbulos rubros e depósitos de hemossiderina.

O atingimento das mucosas oral e conjuntival é, de igual modo, frequente. Na cavidade bucal (*Figura 3*) as lesões podem ter localização diversa, formando tumores que podem causar obstrução oro-faríngea, dificultando a alimentação e a respiração. A sua evolução também não



Fig. 1 - Sarcoma de Kaposi. Lesões múltiplas no dorso e membros superiores



Fig. 2 - Sarcoma de Kaposi: lesão única no cavalo poplíteo



Fig. 3 - Sarcoma de Kaposi na abóbada palatina

é previsível, podendo a doença manter-se estável por vários meses ou, de modo súbito, progredir rapidamente. A invasão do globo ocular, quando a doença tem localização conjuntival, reveste particular gravidade, dado o compromisso visual que pode acarretar.

No nosso estudo as formas cutâneas e/ou mucosas, sem evidência clínica de compromisso visceral, foram observadas em 31 (69%) doentes, exibindo em alguns deles características deformantes e incapacitantes. Excepto em quatro doentes, cujos linfócitos T CD4+ variaram entre 204 e 337/mm<sup>3</sup> ( $\bar{x}$ :286,7±57,6), todos os restantes 27 tinham imunidade gravemente comprometida (linfócitos T CD4+ <200/mm<sup>3</sup>). Em 23 doentes havia doença oportunista prévia ou simultânea e/ou apresentavam manifestações sistémicas.

O comprometimento visceral pode afectar qualquer órgão, sendo o aparelho digestivo o mais frequente atingido, mencionando-se ser registado em 40% dos doentes com lesões cutâneas<sup>20</sup>. Habitualmente não tem tradução clínica, conquanto possa provocar obstrução, perfuração e hemorragia<sup>21</sup>. Por esse facto, poderá passar despercebido e não ser diagnosticado, dada necessidade de recorrer a métodos invasivos para estabelecer o seu diagnóstico, circunstância que poderá explicar o baixo número de casos com localização digestiva observados na nossa casuística, pois em apenas seis (13%) dos nossos doentes foi diagnosticada essa focalização. Todos tinham grave imunodepressão, traduzida por linfócitos T CD4+ entre 10-121 ( $\bar{x}$ :44,8±39,1). Também a sua ocorrência foi observada em doentes com infecções oportunistas e acompanhada de sintomas B.

O pulmão é também um alvo da doença, revestindo maior gravidade e causa de elevada mortalidade. Geralmente, tem tradução clínica, sendo a tosse, o bronco-espasmo e a dispneia as manifestações mais usuais, conforme observamos na nossa casuística em que sete (16%) doentes tinham atingimento deste órgão. O sarcoma de Kaposi pulmonar ocorre em fases avançadas de depressão imunológica, habitualmente quando os linfócitos T CD4+ são inferiores a 200/mm<sup>3</sup>, como verificamos nos nossos sete doentes que, além de estarem anérgicos, tinham linfócitos T CD4+/mm<sup>3</sup> entre 10-121 (79,0±43,9). O atingimento cutâneo e/ou mucoso concomitante é frequente, com lesões em número superior a 50, aspecto também observado em cinco (71%) dos nossos doentes<sup>22</sup>.

O diagnóstico com outras doenças oportunistas do pulmão não é fácil, sendo necessário o recurso a exames invasivos, incluindo biopsia pulmonar, para seu esclarecimento. No entanto, a presença de lesões endobrôn-

quicas de coloração violácea é típica e considerada de valor diagnóstico se houver atingimento de outros locais<sup>22</sup>.

O padrão radiológico reticulo-nodular é o mais típico. Contudo, estão também referidos infiltrado intersticial idêntico ao da pneumocistose, derrame pleural e adenopatias hilares<sup>22-25</sup>.

O cintilograma pulmonar pelo gálio é útil no esclarecimento do sarcoma de Kaposi do pulmão, por não haver captação de gálio pelas células tumorais<sup>23</sup>.

A evolução da doença é rápida e progressiva, com uma sobrevida média entre dois e seis meses, ocorrendo a morte por insuficiência respiratória<sup>22,23,25</sup>.

Na maioria dos casos, o sarcoma de Kaposi não é causa de morte, sendo as infecções oportunistas as responsáveis pela mortalidade da doença; no entanto, apresenta importante morbidade, sobretudo em fases avançadas da doença. É contudo, previsível poder vir a ser uma importante causa de morte nesses doentes, atendendo à melhoria dos cuidados médicos e à sua maior sobrevida.

A avaliação da doença deve apoiar-se no exame clínico, seleccionando-se 3-5 lesões para comparação, e em estudos radiológico pulmonar, hematológico, metabólico, hepático e renal, contagem de linfócitos T CD4+ e carga vírica. Outros estudos serão condicionados pelas queixas do doente ou pelos dados objectivos do exame físico.

Nos doentes infectados pelo VIH é pois fundamental a observação cuidada da pele e da mucosa oral, no sentido de se estabelecer o diagnóstico com precocidade, idealmente por biopsia das lesões.

A Comissão Oncológica do AIDS Clinical Trials Group (ACTG), sob o patrocínio do National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID), desenvolveu critérios de avaliação da doença, estadiamento clínico e resposta ao tratamento que são propostos para protocolos terapêuticos, de modo a poder ter-se uma noção da eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos<sup>26</sup> (*Quadro III*).

O registo das características das lesões, nomeadamente dimensões, coloração, saliência das lesões e existência de edema, não deve ser descurado, assim como o atingimento visceral, edema e áreas atingidas.

A terapêutica visa controlar o atingimento visceral e o edema e, em circunstâncias particulares, tem também uma finalidade estética. Deve fazer-se um planeamento adequado do tratamento, pois a progressão do tumor e a sobrevida estão sobretudo dependentes da deficiência imunológica<sup>27,28</sup>.

A instituição do tratamento vai depender do curso da

doença, se se trata de doença localizada e estável ou lentamente progressiva ou de doença extensa e progressiva. Na primeira situação o tratamento local e a vigilância clínica são suficientes, enquanto no segundo caso pode justificar-se a radioterapia ou a terapêutica com alfa interferão ou com citostáticos, em monoterapia ou em combinação.

O tratamento local tem objectivo estético, eliminando as lesões desfigurantes, causadoras de desconforto individual e social.

A radioterapia, em dose única ou fraccionada, é eficaz no tratamento de lesões da face, lesões dolorosas das regiões plantares e do palato, e na redução do edema linfático provocado pelo tumor, conforme tivemos oportunidade de verificar em quatro doentes submetidos a este tratamento, apesar de algumas dificuldades na sua aceitação, relacionadas com complicações locais ou receio de mais agravar a imunidade, situações estas que não são impeditivas da realização desta terapêutica<sup>29</sup>.

A aplicação tópica de nitrogénio líquido ou crioterapia e a vinblastina intralesional, na dose de 0,2 mg/ml, podem ser aconselhadas no tratamento de lesões de pequenas dimensões. Estas formas de tratamento são eficazes, de fácil aplicação, inócuas e de baixo custo, podendo ser usadas em regime ambulatorio. Apenas, refira-se a dor que pode surgir com a aplicação de vinblastina<sup>30,31</sup>.

A excisão cirúrgica é outra alternativa de fácil execução e inócua, mas com resultados clínicos transitórios, dado não ser possível a excisão completa da lesão na maioria dos casos. Está limitada à exérese de lesões plantares, pregas cutâneas, áreas de flexão-extensão e conjuntivas. A dificuldade de cicatrização e a infecção secundária são complicações associadas a esta técnica.

A quimioterapia pode ser usada em regime de monoterapia ou com associação de fármacos<sup>32-34</sup>.

O alfa-interferão tem acção antivírica e antiproliferativa, podendo ser utilizado no tratamento do sarcoma de Kaposi se a doença estiver limitada e ainda existir função imunológica conservada, avaliada em contagens de linfócitos T CD4+ entre 200-500/mmc<sup>35</sup>. As doses mais eficazes situam-se entre 30-36 MU/dia, administradas por via SC. A toxicidade sistémica, hematológica e hepática é um óbice ao seu uso. Doses de 5 MU/dia, em associação com anti-retrovíricos, são melhor toleradas e com efeito antitumoral e antivírico<sup>36</sup>. Treze dos nossos doentes foram submetidos a este tratamento, conquanto nenhum tolerasse as doses elevadas aconselhadas. Em sete houve estabilização da doença por um período que variou entre 1-50 meses (25,6±17,5) e num outro verifi-

cou-se regressão das lesões, não se tendo observado recrudescência durante os 39 meses de seguimento médico.

A vinblastina foi um dos primeiros fármacos a ser utilizado no tratamento do sarcoma de Kaposi. A dose inicial de 4 mg será aumentada semanalmente, de modo a manter-se uma contagem de leucócitos superior a 2500/mmc. A dose média habitual é de 6 mg, sendo a toxicidade hematológica o principal efeito adverso<sup>37</sup>.

Outras alternativas são a vincristina, o etoposídeo, a doxorubicina, a bleomicina e o paclitaxel (taxol). Os resultados dos diferentes estudos são sobreponíveis, com respostas terapêuticas variando entre 20-30%<sup>32,33</sup>. A sua selecção é baseada num contexto individual, de acordo com a situação clínica e a toxicidade dos diferentes fármacos.

A monoterapia com as formulações lipossómicas de daunorubicina, 40 mg/m<sup>2</sup> ou de doxorubicina, 20 mg/m<sup>2</sup>, cada duas a três semanas, são opções terapêuticas eficazes e com muito menor toxicidade, permitindo outros tratamentos, sobretudo o recurso aos anti-retrovíricos, hoje considerados fundamentais no tratamento do doente com infecção pelo VIH. De facto, a toxicidade da quimioterapia, idêntica ou potenciada por esses fármacos, impede o seu uso e, portanto, o domínio da doença indutora da imunodeficiência, circunstância tornada possível com o uso destas novas apresentações. A resposta terapêutica conseguida com esta medicação situa-se entre 30-95%<sup>32,33</sup>. Assim, foi usada daunorubicina lipossómica em 12 doentes, tendo-se verificado regressão das lesões em seis, com ausência de progressão da doença por um período que variou entre 12-35 meses (19,5±8,5). Saliente-se que todos eles foram submetidos a tratamento anti-retrovírico intensivo, incluindo dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor da protease.

O tratamento combinado com qualquer um dos agentes usados em monoterapia pode ser utilizado em esquemas de várias associações. A eficácia é sobreponível, devendo adaptar-se a estratégia de acordo com as particularidades do doente e da doença. A sua finalidade tem por objectivo melhorar a eficácia, reduzindo a toxicidade. No *Quadro IX* mostram-se as várias possibilidades de tratamento do sarcoma de Kaposi.

No nosso estudo seis doentes foram tratados com a associação de vincristina e vinblastina com periodicidade semanal alternada; em três a doença manteve-se estável entre 4-26 meses e nos restantes três houve progressão da doença que motivou a prescrição de outra terapêutica.

A associação de qualquer destes esquemas de trata-

## Quadro IX - Tratamento do sarcoma de Kaposi

Tratamento local	Quimioterapia sistémica	
	Monoterapia	Administração
Radioterapia	Interferão*: 30-36 MU/SC	Diária
Nitrogénio líquido (crioterapia)	Vinblastina: 0,1 mg/kg/IV	Semanal
Vinblastina intra-lesional	Vincristina: 2,0 mg/IV	Semanal
Cirurgia	Doxorubicina: 20 mg/m <sup>2</sup> /IV	Semanal
	Etoposídeo: 150 mg/ m <sup>2</sup> /IV	3 dias cada 3-4 semanas
	Bleomicina: 10-15 U/ m <sup>2</sup> /IV	Cada 2 semanas
	Daunorubicina: 40 mg/m <sup>2</sup>	Cada 2-3 semanas
	Doxorubicina: 20 mg/m <sup>2</sup>	Cada 2-3 semanas
	Paclitaxel (taxol): 100-135 mg/ m <sup>2</sup> /IV	Cada 2 semanas
	<b>Combinada</b>	
	Vincristina 2,0 mg + Vinblastina 0.1 mg/kg	Alternado cada semana
	Vincristina 2,0 mg + Bleomicina 15 U/ m <sup>2</sup>	Cada 2 semanas
	Vincristina 2,0 mg + Bleomicina 10 U/ m <sup>2</sup> + Doxorubicina: 15 mg/m <sup>2</sup>	Cada 2 semanas

\* em associação com anti-retrovíricos

mento com anti-retrovíricos é hoje prática corrente, de modo a tentar reduzir-se a replicação vírica e a retardar a disfunção imunológica. O recurso aos factores de crescimento hematopoiético deve ser utilizado, de modo a controlar a toxicidade hematológica da quimioterapia, permitindo o uso das doses máximas dos diferentes medicamentos.

Sendo ainda a neoplasia mais frequente nos doentes com SIDA, apesar de não ser causa habitual de morte, o sarcoma de Kaposi é causador de importante morbidade por poder originar incapacidade funcional e desfiguração. Conquanto o seu tratamento não seja curativo, tem por finalidade reduzir o edema facial e das extremidades, eliminar a dor, aliviar as queixas gastrointestinais e minimizar o risco de atingimento pulmonar, sua focalização mais grave, objectivos que em parte podem ser alcançados com os actuais protocolos terapêuticos.

## BIBLIOGRAFIA

- FRIEDMAN-KEIN A, LAUBENSTEIN L, MARMOR M et al.: Centers for Disease Control: Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Carinii Pneumonia Among Homosexual Men-New York City and California. *MMWR* 1981; 30:305-8
- SAFAI B: Kaposi's Sarcoma and Acquired Immunodeficiency Syndrome. in *Tumors in HIV Infection. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. Fourth edition, Edited by Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellman, and Steven A. Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers. 1997; 295-317
- SAFAI B: Pathophysiology and Epidemiology of Epidemic Kaposi's Sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 2 (3):7-12
- MITSUYASU RT, GROOPMAN JE: Biology and Therapy of Kaposi's Sarcoma. *Semin Oncol* 1984; 11:53-9

- HYMES KB, CHEUNG TL, GREENE JB et al: Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men: A Report of Eight Cases. *Lancet* 1981; 2:598-60
- SELIK RM, CHU SY, WARD JW: Trends in Infections and Cancers Among Persons Dying of HIV Infection in the United States from 1987 to 1992. *Ann Intern Med* 1995; 123:933-6
- LYTER DW, BRYANT R, THACKRAY R et al: Incidence of Human Immunodeficiency Virus-Related and Non-Related Malignancies in a Large Cohort of Homosexual Men. *J Clin Oncol* 1995; 13:2540-6
- BLASIG C, ZIETZ C, HAAR B et al: Monocytes in Kaposi Sarcoma Lesions are Productively Infected by Human Herpes Virus 8. *J Virol* 1997; 71:7963-8
- GOEDERT JJ, KEDES DH, GANEM D: Antibodies to Human Herpesvirus 8 in Women and Infants Born in Haiti and the USA. *Lancet* 1997; 349:1368
- KEDES DH, GANEM D, AMELI N et al: The Prevalence of Serum Antibody to Human Herpesvirus 8 (Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus) Among HIV-Seropositive and High Risk HIV-seronegative Women. *JAMA* 1997; 277:478-81
- MOORE PS, KINGSLEY LA, HOLMBERG SD et al: Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus Infection prior to the Onset of Kaposi Sarcoma. *AIDS* 1996; 10:175-80
- MOORE PS, GAO SJ, DOMINGUEZ G et al: Primary Characterization of a Herpesvirus Agent Associated with Kaposi's Sarcoma. *J Virology* 1996; 70:549-58
- KEDES DH, OPERSKALSKI E, BUSCH M et al: The Seroepidemiology of Human Herpesvirus 8 (Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus): Distribution of Infection in KS Risk Groups and Evidence for Sexual Transmission. *Nature Med* 1996; 2:918-24
- BOSHOFF C, SCHULZ T, KENNEDY M et al: Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus Infects Endothelial and Spindle Cells. *Nat Med* 1995; 1:1274-8
- WHITBY D, HOWARD MN, TENANT-FLOWERS M et al: Detection of Kaposi Sarcoma Associated Herpes Virus in Peripheral Blood of HIV-Infected Individuals and Progression to Kaposi Sarcoma. *Lancet* 1995; 346:799-802
- HUANG YQ, LI JJ, KAPLAN MH et al: Human Herpesvirus-like Nucleic Acid in Various Forms of Kaposi's Sarcoma. *Lancet* 1995; 345:759-61
- MOORE PS, CHANG Y: Detection of Herpesvirus-like DNA Sequences in Kaposi's Sarcoma in Patients With and Without HIV

- Infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1181-5
18. STASKUS KA, ZHING W, GEBHARD K et al: Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Gene Expression in Endothelial (Spindle) Tumor Cells. *J Virol* 1997; 71:715-9
  19. MILES SA: Pathogenesis of HIV-Related Kaposi's Sarcoma. *Curr Opin Oncol* 1994; 6:497-502
  20. FRIEDMAN SL, WRIGHT TL, ALTMAN DF: Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Endoscopic and Autopsy Findings. *Gastroenterology* 1985; 89:102-8
  21. FRIEDMAN SL: Gastrointestinal and Hepatobiliary Neoplasms in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:465-86
  22. GILL PS, AKIL B, COLLETTI P et al: Pulmonary Kaposi's Sarcoma: Clinical Findings and Results of Therapy. *Am J Med* 1989; 87:57-61
  23. KAPLAN LD, HOPEWELL PC, JAFFE H et al: Kaposi's Sarcoma Involving the Lung in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1:23-30
  24. DAVIS SD, HENSCHKE CI, CHAMIDES BK et al: Intrathoracic Kaposi Sarcoma in AIDS Patients: Radiographic-Pathologic Correlation. *Radiology* 1987; 495-500
  25. OGNIBENE FP, STEIS RG, MACHER AM et al: Kaposi's Sarcoma Causing Pulmonary Infiltrates and Respiratory Failure in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:471-5
  26. KROWN SE, METROKA C, WERNZ JC: Kaposi's Sarcoma in the Acquired Immune Deficiency Syndrome: A proposal for Uniform Evaluation, Response, and Staging Criteria. *J Clin Oncol* 1989; 7:1201-7
  27. VADHAN-RAJ S, WONG G, GENECCO C et al: Immunological Variables as Predictors of Prognosis in Patients with Kaposi's Sarcoma and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cancer Res* 1986; 46:417-25
  28. TAYLOR J, AFRASIABI R, FAHEY JL et al: Prognostically Significant Classification of Immune Changes in AIDS with Kaposi's Sarcoma. *Blood* 1986; 67:666-71
  29. HILL DR: The Role of Radiotherapy for Epidemic Kaposi's Sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14 (suppl 3): 1207
  30. TAPPERO J, BERGER TG, KAPLAN LD et al: Cryotherapy for Cutaneous Kaposi's Sarcoma Associated with AIDS: A Phase 2 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:839-46
  31. CONANT MA et al: Intralesional Vinblastine (Velban) Treatment of Lesions of Kaposi's Sarcoma (Abstract). Fifth International Conference on AIDS, Montreal, TBP, 1989, Vol 21, p. 335
  32. MERLE A, SANDE, PAUL A VOLBERDING W: Malignancies Associated with AIDS. Kaplan LD, Northfelt DW. In: *The Medical Management of AIDS*. B Saunders, Fifth Edition. 1997; 413-39
  33. KAPLAN LD, NORTHFELT DW: Neoplasia and HIV Infection. In: *Management of the HIV-Infected Patient*. Edited by Suzanne Crowe, Jennifer Hoy, John Mills. 1996; 366-72
  34. LILENBAUN RC, RATNER L: Systemic Treatment of Kaposi Sarcoma: Current Status and Future Directions. *AIDS* 1994; 8:141-51
  35. ABRAMS DI, VOLBERDING PA: Alpha Interferon Therapy of AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14:43-7
  36. KROWN SE, GOLD JWM, NIEDZWIECKI et al: Interferon-Alpha with Zidovudine: Safety, Tolerance and Clinical and Virologic Effects in Patients with Kaposi Sarcoma Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 112:812-21
  37. VOLBERDING PA, ABRAMS DI, CONANT MA et al: Vinblastine Therapy for Kaposi's Sarcoma in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103:335-8