

CATARINA TENÓRIO DE LIMA

**SARCOMA DE KAPOSI: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS,
ESTADIAMENTO INICIAL E DESFECHO EM PACIENTES
COM AIDS ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA DE RECIFE/PE
NO PERÍODO DE 2004 A 2014**

RECIFE/PE

2015

CATARINA TENÓRIO DE LIMA



**SARCOMA DE KAPOSI: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS,
ESTADIAMENTO INICIAL E DESFECHO EM PACIENTES
COM AIDS ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA DE RECIFE/PE
NO PERÍODO DE 2004 A 2014**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e parasitárias

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Vera Magalhães da Silveira

Co-orientador: Prof^º Dr^º Paulo Sérgio Ramos de Araújo

RECIFE/PE

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

L732s Lima, Catarina Tenório de.
Sarcoma de kaposi: características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho em pacientes com aids atendidos em centro de referência de RECIFE/PE no período de 2004 a 2014 / Catarina Tenório de Lima. – Recife: O autor, 2015.
107 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Sarcoma de Kaposi. 2. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 3. HIV. 4. Neoplasias. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2015-060)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

CATARINA TENÓRIO DE LIMA

No dia 26 de fevereiro de 2015, às 08h30, na Sala de Aula do PPGMEDTROP - no Bl. A, Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE -, os Membros Doutores: a **Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho** (Presidente da Banca – UFPE), a **Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura** (UFPE) e a **Pesquisadora Dra. Carla Limeira Barreto** (HUOC/SES-PE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguiram a mestranda **CATARINA TENÓRIO DE LIMA** sobre a sua Dissertação intitulada “SARCOMA DE KAPOSÍ: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS, ESTADIAMENTO INICIAL E DESFECHO EM PACIENTES COM AIDS ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA DE RECIFE/PE NO PERÍODO DE 2004 A 2014”, a qual foi orientada pelo **Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira** (UFPE) e coorientada pelo **Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo** (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do mestrando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

APROVADA

Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

APROVADA

Pesquisadora Dra. Carla Limeira Barreto

APROVADA

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Pesquisadora Dra. Carla Limeira Barreto



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Profº Drº Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profº Drº Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Profº Drº Francisco de Souza Ramos

DIRETOR CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profº Drº Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADORA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Profª Drª Valdênia Maria Oliveira de Souza

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL**

Profª Drª Vera Magalhães da Silveira

DOCENTES

Profª Drª Ana Catarina de Souza Lopes

Profª Drª Ana Lúcia Coutinho Domingues

Profª Drª Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Profº Drº Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Profº Drº Fábio André dos Santos Brayner

Profª Drª Heloísa Ramos Lacerda

Profª Drª Maria Amélia Vieira Maciel

Profª Drª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profª Drª Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Profª Drª Marli Tenório Cordeiro

Profª Drª Rejane Pereira Neves

Profº Drº Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Profª Drª Valdênia Maria Oliveira de Souza

Profª Drª Vera Magalhães da Silveira

Profª Drª Vlaúdia Maria Assis Costa

A meu filho Cauã e a todas as pessoas que sempre estiveram
ao meu lado me apoiando nos momentos mais difíceis de minha jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelos ensinamentos de fé e sabedoria divina ao longo de nossas vidas.

A minha família, em especial minha mãe pelo carinho e incentivo em toda minha evolução pessoal e profissional.

As minhas tias Alba e Alvanete pelo exemplo de sabedoria transmitido em cada palavra.

Ao meu marido Luiz Henrique pelo companheirismo, dividindo lágrimas e sorrisos.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Vera Magalhães pelos importantes ensinamentos científicos, incentivo e tranquilidade em todos os momentos deste trabalho.

Ao meu co-orientador Prof^o Dr^o Paulo Sérgio pelo seu apoio e dedicação na condução dos pacientes, essencial na realização deste estudo.

Aos amigos do CEJA, a toda a equipe de irmãos, pelas orações e cuidados dispensados a nós em tantas situações.

Ao meu irmão Iêdo pela sua compreensão, apoio e estímulo em todos momentos de minha vida.

Aos preceptores da Residência médica de Infectologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, agradeço por todos os ensinamentos.

Aos professores da Pós-graduação em Medicina Tropical da UFPE, pelos conhecimentos transmitidos que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

A Walter Galdino, secretário da Pós-graduação em Medicina Tropical da UFPE pela paciência e atenção dispensada a todos.

Aos queridos amigos da Pós-graduação pelo conforto nas horas difíceis.

RESUMO

O sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna multifocal resultante da proliferação anormal do endotélio vascular, que ocorre principalmente em indivíduos com deficiência do sistema imunológico, sendo o câncer mais comumente associado à aids. Nos países emergentes, o SK permanece ainda como um grave problema de saúde pública e elevada taxa de mortalidade mesmo em pacientes que apresentam a forma cutânea da doença. Outros fatores agravantes nestes países são: o acesso tardio à terapia antirretroviral (TARV), o diagnóstico do SK em fase avançada da neoplasia e a não disponibilidade aos agentes antineoplásicos. Em Pernambuco, apesar da elevada taxa de detecção (22/100.000 habitantes) de casos de aids registrados no Siscel/Siclon, não existem dados do SK publicados. Este estudo objetiva descrever as principais características clínico-laboratoriais, o estadiamento inicial e o desfecho do SK em pacientes com aids atendidos em Centro de Referência de Recife-PE no período de 2004 a 2014, além de descrever quais as infecções oportunistas mais frequentes. Trata-se de um estudo descritivo com caráter analítico, retrospectivo, do tipo série de casos, onde foram analisados os prontuários de pacientes maiores 18 anos com aids e que apresentaram o diagnóstico histopatológico de SK. Foram incluídos 22 indivíduos, sendo 20 homens e 2 mulheres. Setenta e dois por cento dos indivíduos eram jovens e adultos jovens com idade que variava entre 18-39 anos. Muitos destes pacientes (54,4%) tiveram diagnóstico recente de HIV, com contagem de células T-CD4+ <200 cél/mm³ (77,3%) e 15 dos 22 pacientes não faziam uso de TARV. Quanto à classificação das lesões: 36,4% apresentavam lesões exclusivamente cutâneas, algumas disseminadas; 54,5% além do envolvimento da pele, a doença se estendia para mucosas, linfonodos e órgãos; e apenas 9% dos indivíduos durante a investigação tinham acometimento exclusivamente visceral, sem lesões de pele ou mucosas. O órgão mais acometido foi o estômago (53,3%), e na maioria das vezes, os pacientes eram assintomáticos. O estadiamento inicial foi baseado no *AIDS Clinical Trial Group Oncology Committee*, onde a descrição de Alto Risco foi mais frequente (86,4%). Não observamos associação significativa na relação entre o estadiamento inicial e o uso de TARV. Dos 22 pacientes, apenas cinco (22,7%) tratou o SK exclusivamente com TARV, enquanto 17 (77,3%) realizaram tratamento com quimioterapia. Quanto ao desfecho dos casos de SK, 40,9% dos pacientes obtiveram remissão completa. Entre os casos estudados, oito tiveram desfecho letal (36,5%). Apesar do diagnóstico tardio do SK associado à aids na população estudada, inclusive com risco desfavorável no momento do estadiamento, encontrou-se mortalidade menor do que a reportada em outros estudos e que pode estar relacionado ao acesso a serviço de saúde especializado.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. HIV. Neoplasias.

ABSTRACT

The Kaposi sarcoma (KS) is a malignant multifocal neoplasm that results from the abnormal proliferation of the vascular endothelium occurs mainly in immunocompromised individuals. This type of cancer is most commonly associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In developing countries, KS remains a serious public health problem, with a high mortality rate even in patients presenting with the cutaneous variant of the disease. Other aggravating factors in these countries are late access to antiretroviral therapy (ART), diagnosis of KS in advanced stages of the cancer, and unavailability of antineoplastic agents. Despite the high rate of detection (22/100.000 inhabitants) of AIDS cases recorded in Siscel/Siclón in Pernambuco, there is not published data of the SK. The aims of this study were to describe the main clinical and laboratory characteristics, initial staging, and outcome of KS in AIDS patients examined at the Reference Center of Recife-PE between 2004 and 2014, and to describe the most frequent opportunistic infections. This case series is a descriptive, character analítico, retrospective study in which the medical records of older than 18 years AIDS patients who presented with a histopathological diagnosis of KS were reviewed. Twenty-two individuals (20 men and 2 women) were included in this study. Seventy-two percent of the individuals were young and young adults aged between 18 and 39 years. Many of these patients (54.4%) had been recently diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) infection, with CD4+ T-cell counts <200 cells/mm³ (77.3%) and 15 of the 22 patients did not undergo ART. Regarding the classification of lesions, 36.4% of the patients presented with exclusively cutaneous lesions, some of which were dispersed. In 54.5% of the patients, the disease had spread beyond the skin to include mucous membranes, lymph nodes, and organs; only 9% of the subjects presented with an exclusively visceral involvement, without skin or mucosal lesions, during the course of this research. The most frequently affected organ was the stomach (53.3%), in which case most of the patients were asymptomatic. The initial staging was in accordance with the AIDS Clinical Trial Group Oncology Committee staging system, whereby 5 of 7 patients who were undergoing ART and 14 of 15 patients who were not undergoing ART were classified to be at high risk of KS. No significant association between initial staging and the use of ART was observed. Of the 22 patients, only 5 (22.7%) were treated exclusively with ART for KS, whereas 17 (77.3%) underwent chemotherapy. Regarding the outcome of KS, 40.9% of the patients achieved complete remission. Among the patients studied, oito (36,5%) had fatal outcomes. Despite the late diagnosis of KS associated with AIDS in the population under study, including the unfavorable risk at the time of staging, the mortality was lower than that reported in other studies, which can be related to the current patients having access to a specialized health service.

Key words: Kaposi's sarcoma. Acquired Immunodeficiency Syndrome. HIV. Neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Incidência do sarcoma de Kaposi no Brasil no período de 1982 a 2009. 22
- Figura 2** - Estadiamento do SK adaptado pelo AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee –ACTG. 27
- Figura 3** - Conduta Terapêutica no SK associado à aids. 30

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Características laboratoriais dos pacientes com sarcoma de Kaposi vivendo com HIV/AIDS, atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014. 49
- Tabela 2 -** Principais manifestações clínicas dos pacientes com sarcoma de Kaposi vivendo com HIV/AIDS, atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014. 51
- Tabela 3 -** Características relacionadas ao tratamento do sarcoma de Kaposi dos pacientes vivendo com HIV/ AIDS atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014. 52
- Tabela 4 -.** Associação do estadiamento e desfecho dos casos de sarcoma de Kaposi e uso de TARV dos pacientes vivendo com HIV/AIDS atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014. 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SK	-	sarcoma de Kaposi
TARV	-	Terapia antirretroviral
SIRI	-	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
Aids	-	Síndrome da Imunodeficiência adquirida
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
CDC	-	Centro de Controle de Doenças e Prevenção
HHV-8	-	<i>Herpesvírus humano tipo 8</i>
ACTG	-	<i>AIDS Clinical Trial Group Oncology committee</i>
IFN- α	-	Interferon-alfa
HC-UFPE	-	Hospital das Clínicas- Universidade Federal de Pernambuco
PCR	-	Reação em cadeia de polimerase
DHL	-	Desidrogenase láctica
TGO/TGP	-	Glutâmico-oxalacética/Glutâmico-pirúvica
HB	-	Hemoglobina
INR	-	Razão de Normatização Internacional
WHO	-	World Health Organization
KSHV	-	HHV-8 associado ao SK
HSH	-	Homens que fazem sexo com homens
SIM	-	Sistema de informação sobre a mortalidade
SINAM	-	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SISCEL	-	Sistema de controle de exames laboratoriais
SICLOM	-	Sistema de controle logístico de medicamentos antirretrovirais
Tat	-	Proteína de trans-ativação do HIV
PLD	-	Doxurrubicina peguilada lipossomal
DNX	-	Daunorrubicina lipossomal
ABV	-	Adriamicina-bleomicina-vincristina
BV	-	Bleomicina-vincristina
GICAT	-	Grupo italiano cooperativo de aids e tumores
ICONA	-	Coorte italiana de pacientes virgens de tratamento com antirretroviral
IP	-	Inibidor de protease
ITRRN	-	Inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Introdução	19
2.2 Epidemiologia	20
2.3 Etiopatogenia	22
2.4 Apresentação clínica	24
2.5 Estadiamento e prognóstico	26
2.6 Tratamento	29
2.6.1 Terapia local	30
2.6.2 Terapia sistêmica	31
2.6.2.1 <u>TARV</u>	31
2.6.2.2 <u>Agentes antivirais para o HHV-8</u>	32
2.6.2.3 <u>Agentes antineoplásicos</u>	33
2.6.2.4 <u>Resposta a quimioterapia</u>	35
2.6.2.5 <u>Imunoterapia</u>	36
3 OBJETIVOS	37
3.1 Geral	38
3.2 Específicos	38
4 METODOLOGIA	39
4.1 Desenho do estudo	40
4.2 Local do estudo	40
4.3 População do estudo	40
4.3.1 Critérios de elegibilidade	40
4.3.1.1 <u>Critérios de inclusão</u>	40
4.3.1.2 <u>Critérios de exclusão</u>	41
4.4 Definição e categorização das variáveis	41
4.5 Métodos de coleta	45
4.6 Análise dos dados	45

4.7 Limitações metodológicas	47
4.8 Considerações éticas	47
5 RESULTADOS	48
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICES	70
APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados	71
APÊNDICE B - Artigo em português	76
APÊNDICE C - Artigo em inglês	89
ANEXOS	103
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética	104
ANEXO B - Escala Performance de Karnofsky	107

1.Introdução

1 Introdução

O sarcoma de Kaposi (SK) associado à aids permanece um grave problema de saúde pública nos países emergentes com elevada taxa de mortalidade mesmo em pacientes que apresentam a forma cutânea da doença (STEFAN *et al.*, 2011). Antes do advento da terapia antirretroviral (TARV), o SK era cerca de 20.000 vezes mais comum nos pacientes com aids que na população em geral (ENGELS *et al.*, 2006). Atualmente a incidência do SK reduziu dramaticamente nos EUA e Europa, contudo, permanece como o segundo tumor nos pacientes infectados pelo HIV no mundo inteiro, sendo o câncer mais comum na África Subsaariana (África negra) (GBABE *et al.*, 2014; FERLA *et al.*, 2013; LUCIA *et al.*, 2011;). Chu *et al.* (2010) em uma coorte na África do Sul com 215 pacientes revisou qual a apresentação clínica mais comum da neoplasia e quais os fatores de risco para a mortalidade. Verificou que as lesões mais frequentes eram localizadas em cavidade oral (65%) e em membros inferiores (56%), E 25% destes pacientes não faziam uso de TARV. Os fatores de risco que contribuíram para a alta taxa de mortalidade estavam associados ao atraso no diagnóstico do HIV, o acesso tardio à TARV, a presença de SK em fase avançada e a falta de tratamento sistêmico com quimioterápicos.

A TARV tem sido usada com sucesso no tratamento do SK em fases mais iniciais, reduzindo assim a mortalidade pela neoplasia. Nos países desenvolvidos apesar da redução da incidência do SK em pacientes com aids avançada, o SK continua sendo diagnosticado em pacientes com carga viral indetectável e células T-CD4+ acima de 300 células/mm³ (LODI, 2010; ULDRICK; WHITBY, 2011), como também relacionado a Síndrome da reconstituição imunológica (IRIS) (LACOMBE, 2013; LETANG *et al.*, 2012).

Do ponto de vista clínico, o grau de acometimento do SK é variável, mas na maioria das vezes cursa com alta morbidade e mortalidade (SULLIVAN; PANTANOWITZ; DEZUBE, 2009). A descrição das características clínicas tem sido objeto de estudo de vários autores (TIUSSI *et al.*, 2012; CUERVO; CORTÉS; GUALTERO, 2006; YOSHIOKA *et al.*, 2004), entretanto, há poucas pesquisas acerca do estadiamento na ocasião do diagnóstico e desfecho destes pacientes. Stebbing *et al.* (2006) observando apenas a forma clínica visceral entre 319 pacientes com SK que apresentaram células T-CD4+ com discreta variação entre 197 e 157 céls/mm³, concluíram que não houve diferença no desfecho desta forma clínica, quando comparada com o grupo que apresentava exclusivamente lesões cutâneas.

No Brasil são escassos os trabalhos em pacientes com SK associado à aids (RAMOS-DA-SILVA *et al.*, 2006; KELLER *et al.*, 2001) e as poucas pesquisas conduzidas não permitem identificar se existe uma variabilidade quanto aos aspectos clínicos, qual o estadiamento inicial e desfecho destes pacientes nas diferentes regiões do país. Yoshioka *et al.* (2004), em pesquisa com 177 pacientes na região sudeste do país, observaram que o SK ocorreu principalmente em homens (94,4%) com média de idade de 37 anos. A apresentação clínica predominante foi de lesões cutâneas. Lesões em mucosa oral e/ou doença visceral estavam presentes em 33,6%. A contagem de células T-CD4+ era baixa (< 220 cél/mm³) em 60,8% dos indivíduos, entretanto os pacientes que apresentaram uma remissão completa mostraram uma melhora do sistema imunológico após 1 ano de TARV. No Nordeste, um trabalho retrospectivo realizado no ano de 2008 em hospital de referência para HIV/aids na Bahia, apenas descreveu o SK como importante causa de óbito, seguido de Neurotoxoplasmose e Criptococose (AMORIM *et al.*, 2011), o que ressalta a complexidade e a gravidade da neoplasia entre os pacientes com aids.

Em Pernambuco, apesar da elevada taxa de detecção (22/100.000 habitantes) de casos de aids registrados no Siscel/Siclón, não há dados acerca da frequência do SK associado à aids (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV-AIDS, 2014). Além disso, nos últimos anos observamos um aumento do número de casos de SK em pacientes com aids, principalmente de casos graves com envolvimento visceral e T-CD4+ baixo em centro de referência de Recife. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar os pacientes com aids diagnosticados com SK, analisando as características clínico-laboratoriais e estadiamento do mesmo na ocasião do diagnóstico. Pretende-se, ainda, estudar quais as infecções oportunistas mais frequentes e o desfecho destes pacientes, contribuindo para um melhor entendimento da doença entre a equipe multidisciplinar que realiza o tratamento destes doentes.

2.Revisão da literatura

2 Revisão da literatura

Seguem algumas considerações ao tema do estudo

2.1 Introdução

A aids causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi reconhecida como doença em 1981 pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) em função de uma série de casos inexplicados de SK e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em homens que fazem sexo com homens (HSH) ocorridos em diversas cidades dos Estados Unidos (SOUZA, 2000; CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1981). Os pacientes infectados com o HIV tem um aumento significativo do risco de desenvolver câncer comparado com a população em geral. O SK é uma neoplasia maligna multifocal resultante da proliferação anormal do endotélio vascular, tanto dos vasos sanguíneos como dos linfáticos, que ocorre principalmente em indivíduos com deficiência imunológica (MORAES *et al.*, 2012), sendo o câncer mais comumente associado à aids (CORRIÇA; CALDAS, 2009). O agente etiológico do SK, o Herpesvírus Humano tipo 8 (HHV-8) foi identificado em lesões do SK por Chang, Cesarman e Pessin (1994). A prevalência da soropositividade mundial do HHV-8 excede a incidência do SK, sugerindo que existem outros co-fatores que podem estar implicados no desenvolvimento da doença (RADU; PANTANOWITZ, 2013).

O SK foi descrito inicialmente pelo dermatologista vienense Morris Kaposi, no ano de 1872. A nova patologia acometia predominantemente, idosos, do sexo masculino, com lesões múltiplas, hiperpigmentadas, nodulares e de ocorrência mais frequente nas extremidades dos membros inferiores. Inicialmente, foi denominada de ‘sarcoma hiperpigmentado múltiplo idiopático da pele’ (KAPOSI, 1982). Desde então foram descritas quatro formas clínicas de apresentação da doença. A descrição feita por Morris Kaposi, no século passado, caracteriza a ‘forma clássica do SK’, bastante rara, sendo mais prevalente na América do Norte e Europa, acometendo homens idosos descendentes de judeus do leste Europeu ou de povos da região do Mar Mediterrâneo. A forma endêmica do SK, presente no Continente Africano, principalmente nas regiões ao sul do Deserto do Saara é também relativamente rara, porém mais agressiva, e acomete adultos jovens e crianças negras. Em meados da década de setenta, com o advento dos transplantes renais e o uso de imunossupressores, bem como com o surgimento de tratamento poliquimioterápico para as neoplasias, observou-se um aumento

importante na incidência de SK, diretamente associado à imunodeficiência severa. Essa forma passou a ser denominada de iatrogênica (FONSECA; BOLLELA; NERO, 1999).

No início da década de oitenta uma forma similar do SK, mais agressiva, muitas vezes associada à pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* passou a ser observada em adultos jovens, do sexo masculino, homossexuais ou bissexuais, sendo denominada de forma epidêmica do SK, que ocorre em indivíduos infectados pelo HIV (FRIENDMAN-KIENA, 1981). Devido ao aumento dos casos de aids em algumas regiões geográficas tais como África do sul, o SK tem atingido proporções epidêmicas nessas partes do mundo. Os pacientes da África Subsaariana acometidos pelo SK associado à aids tem mostrado que a rápida progressão da neoplasia resulta em uma diminuição da expectativa de vida em menos que seis meses (CAMPBELL *et al.*, 2003). No mundo ocidental, o SK associado à aids continua sendo um problema, mesmo com o declínio da incidência após a introdução da TARV (VON ROENN, 2003; LEDERGERBER; TELENTI; EGGER, 1999).

Com a introdução da TARV, a incidência destas neoplasias relacionadas com a infecção pelo HIV tem mostrado um decréscimo (CUERVO; CORTÉS; GUALTERO, 2006). Entretanto, apesar do sucesso da TARV na redução da incidência do sarcoma de Kaposi, os indivíduos infectados pelo HIV que respondem ao tratamento, continuam sendo diagnosticados com essa neoplasia (LODI, 2010). O SK pode ser diagnosticado em qualquer fase da infecção pelo HIV, embora ocorra mais comumente na fase avançada da imunodepressão, especialmente com carga viral elevada (VANNI, 2006). Mas, recentemente a doença tem sido descrita em indivíduos com células T-CD4+ $>300/\text{mm}^3$ e carga viral indetectável (CHAN; PAKIANATHAN, 2011; ULDRICK; WHITBY, 2011; KROWN; LEE; DITTMER, 2008), e com a presença da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) (LACOMBE, 2013; LETANG *et al.*, 2012).

2.2 Epidemiologia

Por mais de meio século o sarcoma de Kaposi, conhecido como SK clássico foi considerado doença rara, que acometia idosos do sexo masculino. Por meio da análise de dados epidemiológicos de cinco diferentes grupos populacionais, surgiram novos caminhos para a melhor compreensão desta neoplasia. Nos últimos 30 anos, outras apresentações de SK

foram identificadas com a descrição de três novos tipos além do SK clássico: SK endêmico africano, SK iatrogênico (após transplante) e o SK epidêmico, associado à aids (BUONAGURO *et al.*, 2003).

O HHV-8 associado ao SK (KSHV) é um dos vírus oncogênicos atualmente mais conhecido (CAI *et al.*, 2010). A prevalência da infecção do KSHV está estimada em cerca de 1,3-4,4% nas regiões do sudeste da Ásia e em regiões do Caribe. Na África Subsaariana a infecção é muito comum, com taxas de soropositividade acima de 50%. Na Europa a prevalência é cerca de 20-30%, com as mais baixas taxas na Espanha e Grécia e maiores na Itália (20,4%). A variedade de prevalência prevista na população geral dos EUA se encontra entre 1,5-7% (De SANJOSE *et al.*, 2009). Os países em que o SK era endêmico antes da epidemia da aids, observaram um aumento dramático da incidência do SK associado ao HIV. Atualmente o SK é um dos mais comuns cânceres em alguns países da África Subsaariana, onde ocorrem 89% da totalidade dos casos de SK (FERLA *et al.*, 2013).

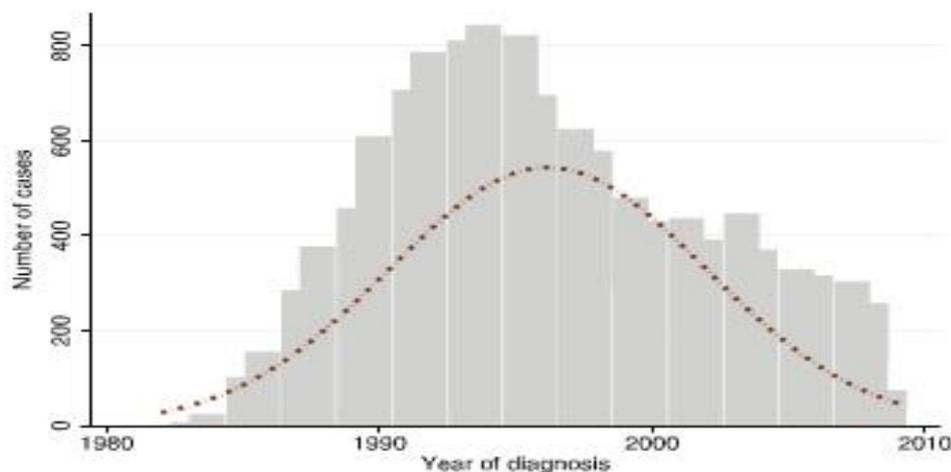
A incidência do SK na população geral é cerca de 1 para 100.000, enquanto nos indivíduos infectados pelo HIV é cerca de 1 para 20, alcançando o valor de 1 para 3 em homens que fazem sexo com homens infectados pelo HIV antes da introdução da TARV. Quase 50% dos indivíduos que adquiriram a infecção do KSHV com uma infecção pelo HIV pré-existente desenvolvem SK. Esta observação sugere que um sistema imune já debilitado pode desenvolver uma carga viral mais alta do KSHV, com subsequente desenvolvimento do SK (FERLA *et al.*, 2013). A relação do sexo masculino e feminino é de 20:1 (GODOY, 2007).

A principal via de transmissão do KSHV é através da saliva, estudos evidenciaram que o KSHV pode se replicar *in vitro* em células epiteliais derivadas da cavidade oral (MESRI; CESARMAN; BOSHOFF, 2010). Considerando a elevada prevalência do KSHV em homens que fazem sexo com homens (HSH), sugeriu-se que pode haver transmissão sexual (ULDRICK; WHITBY, 2011). A transmissão do KSHV através da transfusão sanguínea é documentada, embora rara. Isto ocorreu menos frequentemente quando doadores tinham níveis mais altos de anticorpos. Em receptores de transplantes, o SK pode ser a consequência de uma nova infecção de doadores infectados pelo KSHV ou reativação do KSHV nos receptores infectados, como consequência da imunossupressão. Alguns estudos sugerem que usuários de drogas injetáveis não tem alto risco de infecção pelo KSHV, enquanto outros tem mostrado que este risco ocorre, especialmente com o uso prolongado das drogas. Diversas pesquisas tem explorado a contribuição dos fatores genéticos, incluindo o polimorfismo

genético dos genes de resposta inflamatória (ULDRICK; WHITBY, 2011; MESRI; CESARMAN; BOSHOFF, 2010).

Em 2013, uma pesquisa realizada no Brasil descreveu a distribuição dos casos de SK em cinco regiões geopolíticas desde o início da epidemia da aids com um total de 11.768 pacientes, cujos dados foram obtidos Banco de dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAM) e do Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM) no período de 1982 a 2009 (Figura 1). A maioria dos casos estava na região sudeste (68%) e a região nordeste ficou com a maior proporção entre as mulheres diagnosticadas com SK. A média de idade do diagnóstico do SK foi de 35, com discretas diferenças entre as regiões (SARACENI *et al.*, 2013).

Figura 1 – Incidência do sarcoma de Kaposi no Brasil no período de 1982 a 2009.



Fonte: Saraceni *et al.* (2013).

2.3 Etiopatogenia

A etiologia do SK não está bem estabelecida. Fatores genéticos, hormonais e imunológicos, assim como agentes infecciosos, podem todos estar implicados. Existem evidências de estudos epidemiológicos, sorológicos e moleculares que o SK está associado com infecção pelo HHV-8 (MARTINEZ; MCADAMS; YOUENS, 2008; GODOY, 2007; KANMOGNE, 2005). O papel do HHV-8 na patogênese dessa entidade ainda é desconhecida. A demonstração do envolvimento do HHV-8 na patogênese do SK pode ser explicada por alguns fatores: 1- Elevada soroprevalência de anticorpos anti-HHV-8 em pacientes com SK;

2- Associação temporal da infecção HHV-8 e desenvolvimento do SK; 3- Detecção de DNA do HHV-8 em células tumorais, especificamente no ciclo lítico dos genes; 4- Transformação de proteínas, fatores apoptóticos e citocinas inflamatórias por genes do HHV-8, que tem certa homologia com genes humanos; 5- HHV-8 estimulando a proliferação endotelial microvascular das células e 6- Impacto de certas drogas antivirais na incidência do SK.

A lesão do SK inicia-se em um contexto de desequilíbrio imune caracterizado por ativação de células T-CD8+, células T-CD4+, macrófagos, aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e de tipo Th1 (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-2, IFN- γ) (ENSOLI *et al.*, 2001). Estas citocinas induzem o recrutamento de células circulantes para os tecidos, através de moléculas quimiotáticas e de adesão, levando a produção de fatores angiogênicos (MARTINEZ; MCADAMS; YOUENS, 2008; RESTREPO *et al.*, 2006). A participação das citocinas na reativação do HHV-8 e o papel desempenhado por esse herpesvírus no desenvolvimento do SK ainda é algo não totalmente esclarecido. Enquanto alguns trabalhos demonstram a ação das citocinas na reativação do HHV-8 (CHANG *et al.*, 2000), outros sugerem a ação das mesmas como resposta imune contra o herpesvírus (POZHARSKAYA; WEAKLAND; OFFERMANN, 2004).

O desenvolvimento do SK associado ao HHV-8, aliado à proliferação das células endoteliais e fusiformes induzidas por citocinas, atuando em conjunto com algum estado de comprometimento imune, representam condições multifatoriais efetivas e importantes para a oncogênese dessa neoplasia (SGADARI *et al.*, 2003). O HIV é um co-fator na reativação do HHV-8. A interação entre o HIV e HHV-8 foi demonstrado por Huang *et al.* (2001) em nível molecular. Um produto do gene do HHV-8 (K1E2) interage de maneira sinérgica com a proteína de trans-ativação do HIV (Tat) ativando a expressão do genoma do HIV. Por outro lado, as proteínas Tat e Vpr do HIV aumentam a expressão intracelular do HHV-8. Com base em tais evidências, especula-se que agentes antivirais, antirretrovirais e imunoestimuladores possam ser úteis no manejo do SK (GLESBY *et al.*, 1996; MONOCROFT *et al.*, 1996).

O comportamento mais agressivo do SK é observado em indivíduos com aids quando comparado com outros estados de imunodeficiência, em virtude da depleção das células T-CD4+, acarretando uma depressão dos mecanismos imunológicos e, mais especificamente, estimulando a produção excessiva de linfocinas e monocinas (citocinas) angiogênicas, cujos níveis estão aumentados nos pacientes com infecção progressiva pelo HIV e aumentam mais durante as infecções oportunistas agudas (BARILLARI *et al.*, 1992; ROSEMBERG, 1991).

2.4 Apresentação clínica

A apresentação clínica do SK nos pacientes com aids varia desde uma forma leve a uma doença sistêmica grave e fulminante, que cursa com alta morbidade e mortalidade (CUERVO; CORTÉS; GUALTERO, 2006; AVERSA, 2005). A pele e as mucosas são mais frequentemente acometidas. As lesões podem variar desde pápulas e nódulos violáceos ou avermelhados até lesões vegetantes e eventualmente necróticas, que podem ser localizadas ou acometer vários sítios de pele e mucosas. Associado às lesões cutâneas, pode ainda ocorrer um prejuízo da drenagem linfática, resultando em grande edema em membros inferiores e face (NOY, 2003; SCHMID, 2003).

Embora as manifestações primárias do SK sejam as lesões muco-cutâneas, o envolvimento visceral ocorre em mais de 50% dos pacientes. A propagação de lesões extracutâneas é uma manifestação comum no paciente com aids. O SK na cavidade oral é particularmente comum em 35% dos casos e pode ser o sintoma inicial da doença (FERLA *et al.*, 2013). O palato é o mais frequentemente envolvido, seguido da gengiva. Na região da cabeça e nuca, qualquer sítio pode estar envolvido, incluindo as glândulas salivares (PANTANOWITZ *et al.*, 2004) ou laringe, neste caso o paciente pode apresentar como sintoma, obstrução das vias aéreas (SCHIFF *et al.*, 1997).

O envolvimento visceral mais comum inclui o trato gastrointestinal e pulmões. O SK gastrointestinal tem sido reportado em 40% dos casos e em 80% nas autópsias, podendo ocorrer na ausência de doença cutânea, ser assintomático ou causar perda de peso, dor abdominal, náuseas, vômitos ou hemorragias (FERLA *et al.*, 2013) As lesões do SK podem infiltrar a vesícula e a árvore biliar, resultando em um quadro clínico de icterícia obstrutiva semelhante à observada na colangite esclerosante. O linfedema associado com o tumor, tipicamente manifestado nas extremidades inferiores ou face, parece ser causado por uma obstrução secundária dos vasos linfáticos. A dor durante a marcha pode estar presente nos casos de lesões que envolvam os pés.

O SK pulmonar é o segundo sítio extracutâneo mais frequente, e ocorre mesmo na ausência de lesões de pele (15%). Pode ser difícil de ser distinguido de infecções oportunistas e os sintomas incluem dispnéia, tosse importante não produtiva, dor torácica e menos frequentemente febre; broncoespasmo e hemoptóicos (DANZIG *et al.*, 1991). Derrame pleural com hipoxemia e insuficiência respiratória aguda que requer assistência ventilatória

mecânica tem sido reportada (CADRANEL; NACCACHE; WISLEZ, 1999). As lesões pulmonares podem ser assintomáticas, diagnosticadas apenas com achados radiológicos. Quando o paciente apresenta derrame pleural, este frequentemente é hemorrágico ou exsudativo (ABOULARIA, 2000). Em casos mais raros, a linfadenopatia pode ser a única manifestação da doença, que requer uma biópsia do linfonodo (TIUSSI *et al.*, 2012; PANTANOWITZ; DEZUBE, 2008). Embora nenhum órgão seja poupado de ser envolvido pelo SK, uma série de autópsias descreveu o envolvimento do SK nos linfonodos, pâncreas, coração e sistema nervoso central (IOACHIM *et al.*, 1995).

A TARV é uma condição para a melhora clínica dos casos de SK, raramente pode induzir uma Síndrome de reconstituição imune (SIRI), que cursa com gravidade variável e relato de alguns casos fatais (STOVER *et al.*, 2012). Na literatura, o SK relacionado com a SIRI é raramente reportado quando comparado com outras doenças mais comuns, tais como tuberculose, meningite por *Cryptococcus neoformans*, infecção por *Mycobacterium avium-intracellularee*, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Mais comumente, o início da TARV ou quimioterapia resulta em regressão do SK (PANTANOWITZ *et al.*, 2004).

A história natural do SK pode seguir vários caminhos, o tumor pode se manter estável, com poucas lesões, sem repercussões, ou progredir. Aproximadamente metade dos pacientes acabam evoluindo para doença progressiva com disseminação das lesões cutâneas e envolvimento visceral (LUNDGREN *et al.*, 1997). Apesar do SK ser uma doença agressiva, a maioria dos pacientes vão à óbito por outras causas, principalmente por infecções oportunistas (FONSECA; BOLLELA; NERO, 1999). Um estudo com 112 pacientes, sessenta e cinco (58,03%) morreram neste período por infecção oportunista e oito casos (7,14%) atribuídos diretamente ao SK, que na maioria, tinha infiltração pulmonar do tumor, o que piorou sensivelmente o prognóstico (FREDERICK *et al.*, 1985; KRIGGEL, 1984).

Stefan *et al.* (2011) em estudo retrospectivo no período de 1998 a 2009 em hospitais da África do Sul, descreveu que as lesões de pele estavam presentes em 36 dos 63 casos de SK (57,14%), seguido de lesões em linfonodos, 28 casos (44,44%). A média da contagem de células T-CD4+ foi de 440 cél/mm³. Apenas 14 pacientes (20%) estavam fazendo uso de TARV na época do diagnóstico. Trinta e dois (45,71%) dos 63 pacientes sobreviveram apenas 4 meses, a mortalidade permaneceu elevada a despeito da TARV e dos agentes anti-neoplásicos.

2.5 Estadiamento e prognóstico

Não existe uma classificação aceita universalmente para avaliar o SK epidêmico. O que tem sido proposto é uma avaliação dos parâmetros laboratoriais em conjunto com os achados clínicos. A maioria dos pacientes com SK não morrem da doença, mas sim de outros fatores envolvidos na mortalidade destes pacientes. O curso clínico do SK, a seleção do tratamento e a resposta à terapia escolhida estão fortemente influenciados pelo grau de imunodeficiência e a ocorrência de infecções oportunistas. O estadiamento de lesões neoplásicas tem como finalidade proporcionar informações prognósticas, ser um guia terapêutico e simplificar a avaliação de dados.

O sistema mais amplamente utilizado no SK foi o desenvolvido pelo *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee* (ACTG) do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (Figura 2) que divide os pacientes em dois grupos de risco (Alto risco e Baixo risco) de acordo com a extensão clínica do tumor (T), o estado imunológico, baseado na contagem de células T-CD4+ (I), e na gravidade da doença sistêmica causada pelo HIV, associada ou não a infecções oportunistas ou doenças sistêmicas, como também a performance status do paciente (S) (KROWN; METROKA; WERNZ, 1989). Na era pré-TARV, o ACTG classificava os pacientes em baixo risco e alto risco com base na análise de todos os parâmetros descritos (Tumor (T), Sistema Imunológico (I) e Doença sistêmica (S)).

Figura 2 - Estadiamento do SK adaptado pelo AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee –ACTG.

ACTG – Classificação do sarcoma de Kaposi	
Baixo risco(0)	Alto risco(1)
(Se todos os critérios forem seguidos)	(Se um deles for aplicado)
<p>1.Tumor (T): 0</p> <ul style="list-style-type: none"> - SK limitado à pele e/ou Linfonodos - Mínima lesão oral 	<p>1.Tumor (T): 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - SK gastrintestinal ou em outra víscera - SK oral extenso - Edema ou ulceração associada ao tumor
<p>2.Sistema Imune (I): 0</p> <ul style="list-style-type: none"> -T-CD4+ ≥ 200cél/mm3 	<p>2.Sistema Imune (I): 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - T-CD4+ ≤ 200 cél/mm3
<p>3.Doença sistêmica (S): 0</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sem história prévia de infecção oportunistas -Ausência de sintomas “B”* -Performance Status (PS) >70** 	<p>3.Doença sistêmica (S): 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - História prévia de infecção oportunistas - Presença de sintomas “B”* - Performance Status(PS) < 70** - Outras doenças relacionadas ao HIV (neuroológicas, linfoma, etc)
<p>*Sintomas “B”: febre, sudorese noturna, perda de peso de mais de 10%, diarreia persistente por mais de duas semanas.</p> <p>**PS= Escala de Karnofsky (anexo)</p>	

Fonte: Krown *et al.* (1989)

Em 2003, um grupo italiano publicou uma pesquisa com objetivo de avaliar os novos fatores prognósticos e validar o estadiamento do SK associado à aids na era-TARV. Foram coletados dados epidemiológicos e clínicos, estadiamento e tempo de sobrevida de 211 pacientes com diagnóstico de SK associado à aids que participaram de duas coortes prospectivas sobre o HIV: O grupo italiano cooperativo de aids e tumores (GICAT) e a Coorte italiana de pacientes virgens de tratamento com antirretrovirais (ICONA). A análise multivariada mostrou que a extensão do tumor e as doenças sistêmicas estavam correlacionadas com a sobrevivência, enquanto que a contagem das células T- CD4+ não era um fator preditor de sobrevivência. A análise da interação entre o estágio do tumor e doenças sistêmicas classificava o paciente em duas categorias de risco para óbito: Alto risco (**T1S1** - SK visceral E presença de infecções oportunistas prévias e/ou presença de sintomas B e/ou Performance status de Karnofsky <70 e/ou outras doenças relacionadas ao HIV) e Baixo risco (**T0S0** - SK cutâneo e/ou com mínima lesão oral E ausência de infecção oportunista prévia e/ou ausência de sintomas B e/ou Performance status de Karnofsky > 70; **T1S0** - SK visceral E ausência de infecção oportunista prévia e/ou ausência de sintomas B e/ou Performance status de Karnofsky > 70; **T0S1** - SK cutâneo ou com mínima lesão oral E história prévia de infecções oportunistas e/ou presença de sintomas B e/ou Performance status de Karnofsky <70 e/ou outras doenças relacionadas ao HIV) (NASTI *et al.*, 2003).

Em outro estudo, o tempo de sobrevida foi avaliado no grupo de alto risco e baixo risco e verificaram que os pacientes com classificação T1S1, a sobrevida era significativamente mais baixa (38 meses) em comparação com aqueles pacientes com classificação T0S0, T1S0 e T0S1. A taxa de sobrevida de três anos para os pacientes com T1S1 era de 53%, significativamente menor que a taxa de sobrevida para os pacientes com T0S0 (88%), T1S0 (80%) e T0S1 (81%) (FERLA *et al.*, 2013).

O SK tem prognóstico variável. Máculas e nódulos isolados podem permanecer anos inalterados, como também podem ter um curso rapidamente progressivo com envolvimento de linfonodos e vísceras. Com a introdução da TARV, houve melhora significativa do prognóstico (NOY, 2003). O diagnóstico de SK baseia-se na biópsia de uma lesão suspeita, em que são observadas células fusiformes e endoteliais, extravasamento de eritrócitos, macrófagos carregados de hemossiderina e, nos casos iniciais, infiltrado de células inflamatórias. Diferentemente da maioria das neoplasias malignas, em que o comprometimento dos linfonodos implica disseminação metastática e prognóstico sombrio,

pode-se observar o comprometimento dos linfonodos em um estágio muito inicial do SK, sem significado clínico especial.

2.6 Tratamento

Os benefícios do uso da TARV são indiscutíveis e pelo fato de induzir uma regressão do tumor, torna-se difícil distinguir quais os efeitos antitumorais dos antirretrovirais daqueles induzidos pelos agentes quimioterápicos (CHEUNG; PANTANOWITZ; DEZUBE, 2004; WANG; PANTANOWITZ, 2013). Além disso, as evidências científicas sugerem que o tumor que tem boa resposta exclusivamente com a TARV, ocorre nos pacientes que não faziam uso da terapia. O maior objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, prevenir a progressão da doença e diminuir o tamanho do tumor e o edema associado, o envolvimento de possíveis órgãos afetados e o stress psicológico (DEZUBE; PANTANOWITZ; ABOULARIA, 2004).

Diversas opções terapêuticas são avaliadas atualmente, a decisão do tratamento depende da extensão e velocidade de crescimento do tumor, do estágio da doença, da distribuição das lesões, dos sintomas, do status da imunidade e das complicações decorrentes da infecção do HIV. Os pacientes de baixo risco de acordo com a classificação do ACTG apresentam regressão do tumor apenas com o uso da TARV. Os pacientes de alto risco requerem uma combinação de TARV associado ao tratamento sistêmico com quimioterapia, a qual é suspensa após o desaparecimento das lesões em pele (KROWN, 2004) (**Figura 3**).

Figura 3 - Conduta Terapêutica no SK associado à aids.

Enfoque terapêutico do sarcoma de Kaposi	
Tratamento local	
Retinoides	Radioterapia
	Intralesional
	Quimioterapia
Tratamento sistêmico	
Quimioterapia	
<ul style="list-style-type: none"> • Doxorrubicina lipossomal • Daunorrubicina lipossomal • Bleomicina • Vincristina, vimblastina • Paclitaxel 	

Fonte: Arruda *et al.* (2014).

2.6.1 Terapia local

A terapia local é reservada aos pacientes com doença cutânea mínima ou como terapia paliativa para os pacientes com progressão rápida da doença que não responderam ao tratamento sistêmico. Algumas opções de terapias tópicas são representadas pela crioterapia e excisão cirúrgica. Os retinoídes podem ser aplicados nas lesões duas a quatro vezes ao dia, com taxa de resposta de 35 a 50% (MARTELOTA *et al.*, 2009). A vincristina intralesional pode ser usada localmente para as lesões nodulares. Brambilla, Bellinvia e Turlaki (2010) demonstraram uma completa resposta clínica em 76,1% dos pacientes tratados com a vincristina intralesional e uma resposta parcial em 18,5%, mas com boa tolerância e mínimos efeitos adversos locais. Outros tratamentos tópicos incluem o uso de vinblastina ou bleomicina intralesional, que são mais dolorosas e não tão eficazes como a vincristina. O interferon intralesional tem sido associado com reações inflamatórias e dor, além de elevados custos.

A radioterapia é um efetivo tratamento paliativo para reduzir a dor, sangramentos e edema. Ela tem sido usada nas lesões nodulares e placas. O SK cutâneo é altamente sensível à radioterapia com mais de 90% de resposta, 70% tem remissão completa e boa tolerância. Os

efeitos colaterais são mínimos, com exceção dos pacientes com lesões em mucosas, que tem um grande risco de desenvolver mucosite severa.

2.6.2 Terapia sistêmica

2.6.2.1 TARV

Estudos observacionais indicaram que a história natural do SK associado à aids tem mudado desde a introdução da TARV, junto com a redução da incidência do tumor (GALLAFENT *et al.*, 2005). Os efeitos da TARV sobre o SK são multifatoriais e incluem a inibição da replicação do HIV, melhora da resposta do sistema imune contra o HHV-8, uma atividade antiangiogênica direta dos inibidores de protease como também uma diminuição da produção da proteína de transativação do HIV – Tat (SULLIVAN; PANTANOWITZ, 2010). Contudo, ensaios clínicos não-randomizados não tem sustentado esta hipótese. Em uma coorte em Chelsea e Westminster-Londres abrangendo 8640 pacientes com HIV, 1240 pacientes foram diagnosticados com SK e os regimes de TARV com drogas Inibidores de protease (IP) e Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) não mostraram diferenças quanto ao efeito protetor contra o desenvolvimento do SK. Uma outra pesquisa com 78 pacientes diagnosticados com SK que iniciaram TARV, não houve diferença entre os regimes terapêuticos que usaram IP e ITRNN. Semelhantemente, o tempo de sobrevida livre da doença entre 254 pacientes com SK que faziam a TARV, não foi significativamente afetado pela presença dos IPs como seu primeiro regime terapêutico (ULDRICK; WHITBY, 2011).

A regressão do SK exclusivamente com TARV tem sido bem documentada, com taxa de resposta entre 66-86% e uma taxa de remissão completa em torno de 35% e um tempo médio de resposta entre 3-9 meses. É difícil estabelecer uma taxa de resposta da TARV entre os pacientes com SK, visto que em muitos pacientes com doença avançada, a quimioterapia com agentes antineoplásicos tem sido administrado simultaneamente (ULDRICK; WHITBY, 2011; SULLIVAN; PANTANOWITZ, 2010). Um estudo retrospectivo que analisou os casos de SK em um banco de dados com 4439 pessoas com HIV da era pré-TARV (1990-1996) e na era TARV (1997-2002) mostrou que a média de contagem das células T-CD4+ e a média dos níveis da carga viral foram semelhantes nos pacientes de ambos os grupos. Contudo, o risco global de óbito foi significativamente mais baixo na era TARV (OR, 0,24) (GALLAFENT *et*

al., 2005). Devido ao controle da infecção pelo HIV, a reconstituição imunológica é a explicação mais provável para esta mudança no prognóstico, muito mais que um efeito direto do tumor.

Embora o tratamento com a TARV promova um aumento da contagem de células T-CD4+ a níveis acima dos tipicamente associados com uma susceptibilidade à infecção, alguns pacientes desenvolvem o SK apesar da aparente melhora da sua imunodeficiência (KROWN; LEE; DITTMER, 2008). Em alguns pacientes que tem SK moderado ou avançado, a TARV usada isoladamente pode não ser suficiente para tratar o tumor, fazendo-se necessário outra terapia adjuvante como quimioterapia, que mostrou uma boa eficácia, resultando em melhora clínica significativa quando combinado com a TARV, como demonstrado em estudos na fase III que comparou a TARV isolada com a combinação de TARV mais quimioterapia (CIANFROCCA *et al.*, 2010). Em outra revisão sistemática realizada na era TARV, com o objetivo de determinar se os pacientes com SK avançado podiam responder isoladamente a TARV, não foi explicada. Dos estudos avaliados, apenas cinco casos de pacientes com SK avançado (T1S1) responderam a TARV exclusiva na ausência de quimioterapia com agentes antineoplásicos (KROWN, 2004).

A expressão “Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica” (SIRI) é usada para descrever uma série de casos em que ocorre uma piora das lesões já existentes ou ainda o aparecimento de novas lesões do SK após 3-6 semanas de início da TARV. A relação entre a SIRI e o SK tem sido mostrado em dois estudos. O primeiro trata-se de uma série de casos de 150 pacientes com SK que iniciaram TARV, 10 (7%) desenvolveram progressão do tumor quando a TARV foi iniciada (BOWER *et al.*, 2005). Outro estudo de série de nove casos, relatou a progressão do SK que ocorreu em uma média de cinco semanas após o início da TARV e estava associado com um aumento das células T-CD4+ e uma redução da carga viral; em todos os pacientes em que foram usadas a quimioterapia observamos uma regressão do tumor, e a interrupção da TARV não foi necessária (LEIDNER; ABOULAFIA, 2005).

2.6.2.2 Agentes antivirais para o HHV-8

Embora a viremia do HHV-8 esteja associada com um aumento do risco de desenvolver o SK, atualmente não há consenso nos benefícios terapêuticos do uso de medicações antivirais neste grupo de pacientes. Um estudo *in vitro* demonstrou que o HHV-8

é sensível aos antivirais tais como o cidofovir e ganciclovir, e fracamente sensível ao aciclovir. Contudo, essas drogas não apresentam ação na forma latente do vírus e é pouco provável que eles sejam efetivos contra as lesões do tumor já estabelecido (MEDVECZKY *et al.*, 1997).

2.6.2.3 Agentes antineoplásicos

A quimioterapia é usada geralmente nos pacientes com doença avançada ou quando há evidências de doença com rápida progressão. Quando o tratamento é indicado, o uso da doxorubicina peguilada lipossomal (PLD) ou a daunorrubicina lipossomal (DNX) são usualmente recomendadas como primeira linha de tratamento. Outros agentes quimioterápicos também são usados no tratamento do SK associado à aids incluindo bleomicina, vincristina, vinblastina, etoposide e paclitaxel como monoterapia ou em terapia combinada. As indicações geralmente aceitas para o uso da quimioterapia como adjuvante à TARV incluem:

- a) Lesões disseminadas na pele (mais que 25 lesões);
- b) Lesões extensivas de pele que não respondem a terapia local;
- c) Edema extenso;
- d) Envolvimento visceral sintomático;
- e) Síndrome inflamatória de reconstituição imune (BOWER *et al.*, 2008).

As antraciclina lipossomais, doxorubicina e daunorrubicina constituem um considerável avanço na quimioterapia do SK. A vantagem desta formulação lipossomal é que aumenta a absorção da droga pelo tumor levando a um perfil farmacocinético mais favorável com reduzida cardiotoxicidade. O uso da PLD está associado com taxa de resposta que alcança de 46 a 59%, um tempo de remissão de 3-5 meses. A DNX tem mostrado uma taxa de resposta de 25%, doença estável em 62% dos casos com uma duração média da resposta de 175 dias. Como previamente determinado, ambas as antraciclina lipossomais tem sido associado com toxicidade limitada e são mais bem toleradas quando comparadas com o tratamento com adriamicina-bleomicina-vincristina (ABV) em dois ensaios randomizados e bleomicina-vincristina (BV) em outro estudo: DNX (40mg/m² venoso a cada duas semanas) e PLD (20mg/m² venoso a cada duas semanas) tem atividade respectivamente semelhante ou superior para as combinações ABV ou BV, com taxa de resposta total entre 76-82% e taxa de remissão completa entre 26-40%. Quanto aos efeitos colaterais, a DNX e PLD estão

associadas com menos alopecia, sintomas gastrintestinais e neurológicos comparados com ABV ou BV. Os graus 3-4 de mielossupressão são comuns com ambas as drogas; estomatite e reações de infusão ocorrem com a DNX, mas a síndrome pé-mão é relativamente infrequente com a dose programada para o SK (MOSAM *et al.*, 2012).

A mielossupressão é o maior efeito colateral da doxorrubicina peguilada lipossomal, representando um fator limitante no regime terapêutico para o tratamento da neoplasia. Pacientes que desenvolvem a neutropenia febril (definida como temperatura oral isolada $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ por mais que 1 hora associada a contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou $< 1000/\text{mm}^3$ com previsão de queda para $< 500/\text{mm}^3$ nas 24 a 48 horas subsequentes) no curso da quimioterapia devem ser cuidadosamente evoluídos para receber o tratamento com fatores de crescimento de colônias de neutrófilos. Nos esquemas de tratamento onde são esperados a ocorrência da síndrome pé-mão, é importante que os pacientes tenham habilidade de reconhecer os sinais precocemente, para que a terapia seja ajustada imediatamente. As mudanças na dose da terapia sistêmica ou local podem ser realizadas, quando os sintomas cederem, a terapia pode ser reiniciada de acordo com seu plano terapêutico inicial (JANUSCH *et al.*, 2006).

O tratamento com paclitaxel está restrito a pacientes com SK recorrente ou refratário após a quimioterapia de primeira linha. O paclitaxel é um agente citotóxico que exerce uma atividade antitumoral através da polimerização dos microtúbulos e inibição da divisão celular. Dois pequenos ensaios na fase II tem demonstrado que o paclitaxel intravenoso- 100mg/m² venoso a cada duas semanas com tempo de infusão de 3 horas está associada a uma resposta com duração média de 7,4 meses no primeiro ensaio e 10,4 meses no segundo. Os possíveis efeitos colaterais estão representados pela significativa mielossupressão, neuropatia periférica, disfunção renal e o inconveniente do tempo de infusão de 3 horas (SEMEERE; BUSAKHALA; MARTIN, 2012; CIANFROCCA *et al.*, 2010; MARTELLOTA *et al.*, 2009). Apesar da efetividade deste agente, o SK progride na maioria dos pacientes dentro de 6-7 meses de tratamento e requer uma terapia adicional. A duração do período de remissão costuma ser gradualmente menor após cada curso de tratamento (CURATOLO *et al.*, 2012; MARTELLOTA *et al.*, 2009). A redução da dose pode ser necessária quando esta droga é co-administrada com os antirretrovirais, porque são todas metabolizadas pelo citocromo P450.

Na era TARV um ensaio clínico randomizado com 73 pacientes comparando o paclitaxel 100mg/m² a cada duas semanas com a doxorrubicina peguilada lipossomal na dose de 20mg/m² a cada três semanas, demonstrou que não houve uma diferença estatisticamente

significativa entre os dois regimes de tratamento em termos de taxa de resposta, tempo de sobrevida livre ou sobrevida total. Ambos os regimes de tratamento propiciaram melhora considerável da dor e do edema secundário ao tumor. Este ensaio foi prematuramente finalizado devido ao baixo número de pacientes (CIANFROCCA *et al.*, 2010).

Na era pré-TARV, diversos outros agentes quimioterápicos (bleomicina, doxorrubicina, vimblastina, vincristina e etoposide) eram ativos no tratamento do SK associado à aids nos casos relatados. Pequenos ensaios na fase II que avaliaram diferentes combinações e doses destas drogas observaram que o percentual de pacientes que tiveram uma redução de $\geq 50\%$ do número de lesões alcançou entre 58% e 90% sob o tratamento com os alcalóides de vinca (vimblastina e vincristina), entre 74% e 76%, com o etoposide e 97% com a combinação da vimblastina e bleomicina (BOWER *et al.*, 2008). Contudo, os estudos clínicos que avaliaram estes regimes apresentavam uma baixa qualidade devido à falta de classificação padronizada da atividade da doença e dos resultados das análises clínicas. Portanto, as evidências da efetividade de qualquer destes regimes de tratamento é de baixa qualidade e não pode ser sustentado como recomendação terapêutica (RÉGNIER-ROSENCHER; GUILLOT; DUPIN, 2013).

2.6.2.4 Critérios de resposta à quimioterapia

Remissão completa se caracteriza pela ausência de qualquer doença residual detectada, incluindo associação de tumor com edema, persistindo por pelo menos 4 semanas. Em pacientes que as lesões maculares de coloração marrom ou bege persistirem após uma aparente remissão completa, a biópsia de pelo menos uma lesão representativa deve ser realizada para documentar a ausência de malignidade das células. Em pacientes que tem doença visceral, uma reavaliação endoscópica ou procedimentos radiológicos devem ser feitos.

Remissão parcial se caracteriza pela diminuição de 50% ou mais do número e /ou tamanho das lesões pré-existentes sustentado por pelo menos 4 semanas sem o aparecimento de novas lesões de pele ou lesões orais ou lesões viscerais ou piora do edema associado ao tumor, ou um aumento em 25%.

Doença estável se caracteriza por qualquer resposta que não seja encontrada nos critérios de resposta parcial ou doença em progressão.

Doença em progressão se caracteriza por um aumento maior ou igual a 25% do número ou tamanho das lesões pré-existentes e /ou o aparecimento de novas lesões.

Em pacientes com indicação de quimioterapia sistêmica, o comitê da Sociedade Brasileira de Oncologia não recomenda que o tratamento seja descontinuado nas seguintes situações (ARRUDA *et al.*, 2014):

- 1) Após regressão das lesões cutâneas;
- 2) Após a completa remissão das lesões em trato respiratório;
- 3) Após a remissão dos sintomas de lesões viscerais.

2.6.2.5 Imunoterapia

O interferon-alfa (IFN- α) mostrou ter efeitos imunomoduladores, antivirais e antiangiogênicos, com uma taxa de resposta total de 10-40% quando administrado em altas doses como agente único e com eficácia superior ou igual em baixas doses quando combinado com TARV. A resposta apropriada ao IFN- α requer um tratamento contínuo por pelo menos seis meses ou mais. O IFN- α não pode ser considerado como opção terapêutica nos casos de doença progressiva ou visceral. A toxicidade com altas doses do IFN- α é comum, sendo as mais importantes, aquelas que incluem sintomas flu-like e supressão da medula óssea. Mínima resposta ao IFN- α é observada na presença de contagem de células T-CD4+ baixo (BOWER *et al.*, 2008). O IFN- α não é frequentemente usado nos dias de hoje devido ao seu perfil de toxicidade e porque não tem funcionado bem na maioria dos pacientes com aids (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Em um ensaio clínico de fase I, a interleucina -12 apresentou uma taxa de resposta de 71% (IC 95%, 48-89%) no tratamento do SK de 24 pacientes com AIDS (LITTLE *et al.*, 2006).

3.Objetivos

3 OBJETIVOS

Algumas considerações sobre os objetivos geral e específicos do estudo.

3.1 Geral

Descrever as principais características clínico-laboratoriais, o estadiamento inicial e desfecho do sarcoma de Kaposi em pacientes com aids atendidos no HC-UFPE no período de 2004 a 2014.

3.2 Específicos

- a) Descrever as principais manifestações clínico-laboratoriais e o estadiamento inicial (Alto risco e Baixo risco) do SK em pacientes com aids;
- b) Avaliar a contagem de células T-CD4+, quantificação da carga viral para o HIV e uso de TARV na ocasião do diagnóstico do SK;
- c) Descrever as infecções oportunistas mais frequentes prévias e na ocasião do diagnóstico do SK;
- d) Descrever qual o tratamento instituído para o SK (TARV exclusivo, quimioterapia+ TARV, radioterapia, intralesional ou cirurgia)
- e) Descrever os desfechos do SK (remissão completa, remissão parcial, doença estável, doença progressiva, cura, óbito) após o tratamento para o SK.

4. Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo com caráter analítico, retrospectivo, tipo série de casos, onde foram estudados os prontuários de pacientes com aids que apresentaram diagnóstico histopatológico de sarcoma de Kaposi.

4.2 Local do estudo

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco atende os pacientes da rede pública – Sistema único de Saúde tem 413 leitos. O Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias tem cerca de 1600 pacientes ativos e cadastrados em uso de TARV, dispondo de 15 leitos na enfermaria para internamento desses pacientes e atendimento ambulatorial diário.

4.3 População do estudo

A população da pesquisa foi constituída por pacientes com aids maiores de 18 anos com diagnóstico histopatológico de sarcoma de Kaposi realizado no Serviço de Anatomia patológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

4.3.1 Critérios de elegibilidade

4.3.1.1 Critérios de inclusão

- a) Idade igual ou superior a 18 anos, independente do gênero;
- b) Diagnóstico de aids e histopatológico compatível com sarcoma de Kaposi;
- c) Internamento na enfermaria de doenças infecto-parasitárias ou matriculado no ambulatório no período do estudo.

4.3.1.2 Crêterios de exclusão

- a) Diagnóstico de outra(s) neoplasia(s);
- b) Prontuários que não tenham dados suficientes para completar o estudo;

4.4 Defini o e categoriza o das variáveis

- a) Diagnóstico de sarcoma de Kaposi - pacientes que confirmaram a neoplasia através do exame histopatológico;
- b) G nero: categorizado em:
 - Masculino
 - Feminino
- c) Idade: definida como intervalo de tempo entre a data de nascimento e a da coleta dos dados. Categorizada em 3 grupos:
 - 1) 18-39 anos
 - 2) 40-59 anos
 - 3) ≥ 60 anos
- d) -Classifica o das lesões no sarcoma de Kaposi: Caracteriza o da área acometida:
 - Cutâneo
 - Lesão oral mínima (exclusivo palato duro)
 - Lesão oral extensa
 -  rg os
- e) Classifica o dos órgãos acometidos no sarcoma de Kaposi - Caracteriza o da frequência dos órgãos mais acometidos no sarcoma de Kaposi:
 - Estômago
 - Baço
 - Fígado
 - Intestinos
 - Pulmões
 - Outros
- f) Contagem de células T-CD4⁺: Quantifica o de linfócitos CD4⁺ por citometria de fluxo no sangue periférico   época do diagnóstico:

- ≥ 350 cél/mm³
 - 200-349 cél/mm³
 - < 200 cél/mm³
 - Ignorado
- g) Carga Viral: Avaliação quantitativa do RNA do HIV por reação em cadeia da polimerase (PCR):
- ≥ 100.000 cópias/mL
 - < 100.000 cópias/mL
 - Indetectável
 - Ignorado
- h) DHL: Dosagem sérica de Desidrogenase Láctica:
- > 330 UI/I
 - 150-330 UI/I
 - Ignorado
- i) Hb - Dosagem sérica da Hemoglobina:
- > 12 mg/dL
 - 12-10 mg/dL
 - < 10 mg/dL
 - Ignorado
- j) TGO/TGP - Dosagem sérica das Aminotransferases:
- > 40 UI/I
 - 30-40 UI/I
 - < 30 UI/I
 - Ignorado
- k) Albumina: Dosagem sérica de Albumina:
- $> 3,6$ g/dL
 - $< 3,6$ g/dL
 - Ignorado
- l) INR - Referente à Razão de Normalização Internacional:
- 1,0-1,2
 - $> 1,2$
 - Ignorado
- m) Plaquetas - Referente à contagem de plaquetas:

- >360.000/ μ L
 - 360.000-140.000/ μ L
 - 139.000-50.000/ μ L
 - <50.000/ μ L
 - Ignorado
- n) Infecção oportunista prévia: Referente a presença ou ausência de infecção oportunista prévia ao diagnóstico de sarcoma de Kaposi:
- 1) Existe IO?
 - Sim
 - Não
 - Ignorada
 - 2) Qual/quais IO?
 - Candidíase
 - Neurotoxoplasmose
 - Pneumocistose
 - Retinite por citomegalovírus
 - Tuberculose
 - Herpes Zoster
 - Outros
- o) Infecção oportunista (IO) na ocasião do diagnóstico do SK: Referente a presença ou ausência de infecção oportunista na ocasião do diagnóstico de sarcoma de Kaposi.
- 1) Existe IO?
 1. Sim
 2. Não
 3. Ignorada
 - 2) Qual/quais IO?
 1. Candidíase
 2. Neurotoxoplasmose
 3. Pneumocistose
 4. Retinite por citomegalovírus
 5. Tuberculose
 6. Herpes Zoster
 7. Outros

- p) Uso de TARV: Uso de medicação antirretroviral na ocasião do diagnóstico de sarcoma de Kaposi.
- 1) Sim
 - 2) Não
 - 3) Ignorado
- q) Sintomas B: Presença de febre superior a 38°, sudorese noturna ou perda involuntária de 10% do peso corporal ou diarreia por mais de duas semanas.
- 1) Presente
 - 2) Ausente
 - 3) Ignorado
- r) Estadiamento do SK: Determinação do risco (Baixo risco e Alto risco) do sarcoma de Kaposi no momento do diagnóstico pela classificação do *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee* no grupo de pacientes que faziam TARV e no grupo de pacientes que não faziam TARV. Adaptado por Krown.
- 1) Baixo risco (0)
 - T= Lesão confinada à pele e/ou mínima lesão oral
 - I= CD4 > 200 céls/mm³*
 - S= Sem história prévia de IO
 - Ausência de sintomas B
 - Performance status >70
 - 2) Alto risco (1)
 - T= Edema ou ulceração ao tumor /Extensa lesão oral / SK gastrintestinal ou em outra víscera
 - I=CD4 < 200 cél/mm³ *
 - S= História prévia de IO
 - Presença de sintomas B
 - Performance status < 70

*Ausente no grupo que faz TARV
- s) Tratamento do SK: Referente ao tipo de tratamento instituído para o SK.
- 1) TARV exclusiva
 - 2) Irradiação
 - 3) Intralesional
 - 4) Cirurgia

- 5) Quimioterapia
- Interferon alfa
 - Daunorrubicina lipossômica
 - Doxorrubicina lipossômica
 - ABV (adriamicina, bleomicina e vincristina)
 - BV (bleomicina, vincristina)
 - Paclitaxel
- t) Desfecho do SK: Situação do paciente após o tratamento instituído para o SK.
- 1) Remissão completa
 - 2) Remissão parcial
 - 3) Doença estável
 - 4) Doença em progressão
 - 5) Cura (após 5 anos do término do tratamento)
 - 6) Óbito

4.5 Métodos de coleta

Após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres vivos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (Anexo A), obteve-se a autorização do Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco para consulta dos prontuários.

Foram identificados os prontuários dos pacientes com aids e diagnóstico de sarcoma de Kaposi no período do estudo (2004-2014) e os dados coletados foram preenchidos em uma ficha de coleta de dados (Apêndice A) elaborada pela pesquisadora. Foram realizadas descrições detalhadas dos casos desde o diagnóstico até o final do acompanhamento do paciente ou até o término do período do estudo.

4.6 Análise dos dados

Os dados foram organizados e tabulados de maneira individual, posteriormente distribuídos em tabelas. Foram organizados dois grupos para o estadiamento: um grupo que fazia uso da TARV e outro grupo que não fazia uso da TARV. Quanto a análise das

associações em relação ao uso de TARV, as variáveis foram testadas pelo teste de Fischer. A significância adotada para a interpretação dos testes foi de 5% ($p < 0,05$) e o software utilizado na análise foi o STATA versão 12.0.

4.7 Limitações metodológicas do estudo

- a) Por se tratar de série de casos não houve grupo controle como base comparativa, não se propondo a retratar a prevalência da doença na população e, nem extrapolar os resultados para a mesma;
- b) Pelas características de um hospital público onde os casos foram acompanhados, pode ter havido determinado número de pacientes que não realizaram todos os exames necessários para o estadiamento inicial, talvez ocasionando um viés de seleção dos casos descritos;
- c) Por resultar da análise de prontuários pode ter ocorrido dificuldade em obter-se resposta para todas as perguntas presentes na ficha do caso, ocasionando um viés de informação;
- d) Por se tratar de Hospital Universitário com atendimento de pacientes mais graves, pode ter havido um viés de informação.

4.8 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco sob o número do parecer 877.545 e Certificado de apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 27084614.9.0000.5208 (Anexo A).

5.Resultados

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 22 pacientes, 20 (90,9%) deles do sexo masculino e a maioria com idade abaixo dos 40 anos (72,7%). Em 77,3% (17) dos casos investigados a contagem de células T-CD4+ estava abaixo de 200cél/mm³, ressaltando que nove pacientes tiveram o diagnóstico de aids concomitante com o diagnóstico do SK, assim como a carga viral do HIV <100 mil cópias/mL esteve presente em 78,9% (15) pacientes, enquanto apenas um caso apresentou carga viral indetectável, dois pacientes não encontramos informações no prontuário. Os níveis de DHL de mais da metade dos pacientes estava entre 150 e 330 UI/l (58,8%), cinco pacientes não tinham informações no prontuário, e em relação ao nível de hemoglobina, dos 21 pacientes que tinham o registro no prontuário, sete (33,3%) apresentavam níveis abaixo de 10g/dl. Os níveis de ALT, AST estavam dentro da normalidade em 19 dos pacientes com 90% a 85% respectivamente. Em relação aos níveis de albumina, 61,5% dos casos estava abaixo de 3,6 g/dl, e em relação ao INR, 30,8% tiveram níveis acima de 1,2 g/dl, estes dados não foram encontrados em nove prontuários. Dos níveis de plaquetas registrados em 20 prontuários, encontramos plaquetopenia com níveis abaixo de 50 mil células em 20% dos indivíduos (tabela 1).

Tabela 1 - Características laboratoriais dos pacientes com sarcoma de Kaposi vivendo com HIV/AIDS, atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Características	Número	%
Laboratoriais relacionadas ao HIV		
Contagem de linfócitos T-CD4+ (cel/mm³)		
≥ 350	2	9,1
200 – 349	3	13,6
< 200	17	77,3
Contagem da carga viral		
Indetectável	1	4,54
< 100.000 cópias	15	68,20

≥ 100.000 cópias	3	13,63
Ignorado ^a	3	13,63
Laboratoriais relacionadas ao status do SK		
DHL (UI/I)		
< 150	4	18,20
150 – 330	10	45,45
> 330	3	13,63
Ignorado ^a	5	22,73
Hemoglobina (mg/dl)		
> 12	4	18,20
10 – 12	10	45,45
< 10	7	31,81
Ignorado ^a	1	4,54
TGO (UI/I)		
< 30	15	68,20
30 – 40	2	9,09
> 40	2	9,09
Ignorado ^a	3	13,63
TGP (UI/I)		
< 30	12	54,54
30 – 40	4	18,20
> 40	3	13,63
Ignorado ^a	3	13,63
Albumina (g/dl)		
> 3,6	5	22,73
< 3,6	8	36,37
Ignorado ^a	9	40,90
INR (g/dl)		
1,0 – 1,2	9	40,90
> 1,2	4	18,20
Ignorado ^a	9	40,90
Plaquetas (por µl)		
> 360.000	1	4,54
140.000 – 360.000	12	54,54
50.000 – 139.000	3	13,63
< 50.000	4	18,20
Ignorado ^a	2	9,09

Nota ^a Informações ignoradas – não constavam no prontuário médico

Em 90,0% (20/22) dos casos, as lesões do SK envolviam a pele e além destas lesões cutâneas, metade dos pacientes (11) apresentavam acometimento de órgãos. Apenas um caso (4,5%) apresentou lesão oral mínima e em quatro casos (18,18%) os pacientes apresentavam lesão oral extensa, algumas vegetantes. Os órgãos mais acometidos foram o estômago e

intestinos. Infecções oportunistas prévias foram identificadas em sete casos e na ocasião do diagnóstico em 16 casos (72,7%) sendo a candidíase oro-esofágica a mais freqüente tanto no momento prévio quanto no diagnóstico. Do grupo dos nove pacientes que tiveram o diagnóstico de aids concomitante ao diagnóstico de SK, oito apresentaram também infecção oportunista. Em 77.3% dos casos, os sintomas B foram encontrados e apenas sete pacientes faziam uso de TARV na ocasião do diagnóstico do SK (tabela 2).

Tabela 2 - Principais manifestações clínicas dos pacientes com sarcoma de Kaposi vivendo com HIV/AIDS, atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Características	Número	%
Classificação das lesões^b		
Cutânea	20	90,9
Lesão oral mínima (palato duro)	1	4,5
Lesão oral extensa	4	18,8
Órgãos	11	50,0
Cutânea+ Órgãos	6	27,3
Cutânea+ Órgãos+ Lesão oral extensa	3	13,6
Órgãos mais acometidos^b		
Estômago	8	53,3
Intestinos	3	20,0
Pulmão	2	13,3
Baço	1	6,7
Fígado	1	6,7
Infecção oportunista prévia		
Não	15	68,2
Sim ^b	7	31,8
Candidíase oro-esofágica	4	57,1
Herpes zoster	2	28,6
Neurotoxoplasmose	1	14,3
Tuberculose pulmonar	1	14,3
Infecção oportunista na ocasião do diagnóstico do sarcoma de Kaposi		
Não	6	27,3
Sim ^b	16	72,7
Candidíase oro-esofágica	7	43,7
Tuberculose pulmonar e extra-pulmonar	4	25,0
Neurotoxoplasmose	3	18,7
Herpes zoster	2	12,5
Pneumocistose	1	6,2

Sintomas B		
Sim	17	77,3
Não	5	22,7
Uso de TARV no diagnóstico de sarcoma de Kaposi		
Não	15	68,2
Sim	7	31,8
Inibidores da protease (IP)	2	28,6
Não análogos aos nucleosídeos (ITRNNS)	5	71,4

Nota^{a,b} Categorias não excludentes

Quanto ao tratamento do sarcoma de Kaposi, 17 dos 22 pacientes (77,3%) fizeram tratamento com quimioterapia associado à TARV e os cinco restantes com antirretroviral exclusivo. Não houve registro de tratamento por irradiação, intralesional ou cirurgia. O uso de doxorrubicina lipossomal e bleomicina-vincristina (BV) foram as medicações mais utilizadas, tendo um caso de uso de adriamicina-bleomicina-vincristina (ABV) e um de paclitaxel, em dois prontuários não encontramos informações referentes as medicações (tabela 3).

Tabela 3 - Características relacionadas ao tratamento do sarcoma de Kaposi dos pacientes vivendo com HIV/ AIDS atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Características	Número	%
Tratamento do sarcoma de Kaposi		
Antirretroviral exclusivo	5	22,7
Quimioterapia + TARV	17	77,3
Medicações da quimioterapia		
Doxorrubicina lipossomal	7	31,81
BV (bleomicina e vincristina)	6	50,02
ABV (adriamicina, bleomicina e vincristina)	1	4,54
Paclitaxel	1	4,54
Ignorado ^a	2	9,09

Nota^a Informações ignoradas – não constavam no prontuário médico

Dos 22 pacientes estudados, 19 (86,4%) apresentaram estadiamento inicial da doença de alto risco, dos quais 71,4% dos pacientes que faziam uso de TARV e 93,3% dos que não faziam uso de TARV. Não houve associação significativa na relação entre estadiamento inicial e uso de TARV (tabela 4).

Quanto ao desfecho dos casos de sarcoma de Kaposi após o tratamento instituído com quimioterapia ou uso de TARV exclusiva, 40,9% (9/22) dos pacientes obtiveram remissão completa, em um caso a remissão foi parcial. Um caso apresentou doença estável, em dois casos a doença se apresentava em progressão e em um caso houve cura. Entre os casos pesquisados, oito morreram (36,5%). Associando o desfecho do caso com o uso de TARV, não houve significância estatística, onde observou-se que a distribuição dos desfechos foram semelhantes entre os pacientes com e sem uso de terapia antirretroviral (tabela 4).

Tabela 4 - Associação do estadiamento e desfecho dos casos de sarcoma de Kaposi e uso de TARV dos pacientes vivendo com HIV/AIDS atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Variáveis	Todos os pacientes		Pacientes em uso de TARV				p-valor
	N	%	Sim		Não		
	N	%	N	%	N	%	
Estadiamento inicial							
Baixo risco	3	13,6	2	28,6	1	6,7	0,227
Alto risco	19	86,4	5	71,4	14	93,3	
Desfecho							
Remissão completa	9	40,9	2	28,6	7	46,7	0,346
Remissão parcial	1	4,5	0	-	1	6,7	
Doença estável	1	4,5	1	14,3	0	-	
Doença em progressão	2	9,1	0	-	2	13,3	
Cura	1	4,5	0	-	1	6,7	
Óbito	8	36,5	4	57,1	4	26,7	

Descrição da análise: a descrição das características da população em estudo foi apresentada por distribuição de frequência. Na análise das associações em relação ao uso de TARV, as variáveis foram testadas pelo teste exato de Fischer. A significância adotada para a interpretação dos testes foi de 5% ($p < 0,05$). O software utilizado na análise foi o STATA versão 12.0.

6. Discussão

6 DISCUSSÃO

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia maligna multifocal resultante da proliferação anormal do endotélio vascular, que ocorre principalmente em indivíduos com deficiência do sistema imunológico, sendo este câncer mais comumente associado à aids. Desde sua descrição inicial pelo dermatologista húngaro Moriz Kaposi (KAPOSI, 1982), permanece como um desafio clínico e terapêutico. Após a introdução da TARV em meados da década de 1990, houve um declínio significativo desta neoplasia nos países desenvolvidos, fato não observado nos países emergentes onde o SK permanece com elevada incidência e alta taxa de mortalidade (DE BOER *et al.*, 2014; CHU *et al.*, 2010).

Em relação às características demográficas, observamos um predomínio da população masculina, resultado semelhante ao de outros estudos (DE BOER *et al.*, 2014; TIUSSI *et al.*, 2012). Esse fato deve-se, provavelmente, a elevada frequência da infecção pelo Herpes vírus humano tipo 8 (HHV 8) também chamado Herpes vírus associado ao SK (KSHV) nos homens que fazem sexo com homens (HSH), grupo predominantemente acometido pela infecção pelo HIV no Brasil e no estado de Pernambuco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; LEÃO *et al.*, 1999). A média de idade foi de 33 anos, sendo que 32% dos pacientes tinham idade abaixo dos 25 anos. Esse achado pode ser em parte justificado pelo deslocamento do diagnóstico de infecção pelo HIV/aids, para faixas etárias de pessoas mais jovens, particularmente no nordeste do Brasil. Dados recentes do Ministério da Saúde demonstram que a maioria das novas infecções pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) ocorre em homens que fazem sexo com homens (HSH) abaixo dos 25 anos.

Mais da metade dos pacientes apresentou contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³, em concordância com a maioria dos estudos encontrados onde a média de contagem das células T-CD4+ esteve abaixo de 200 células/mm³ (MWAFONGO *et al.*, 2014; MASKEW *et al.*, 2013). Esse fato sinaliza para diagnóstico tardio da infecção pelo HIV,

muitas vezes, apenas quando há o surgimento de infecções oportunistas ou neoplasias como o SK. A maioria dos indivíduos do estudo não estava em uso de TARV quando do diagnóstico de SK, demonstrando que apesar das campanhas educativas e disponibilização universal da TARV, as pessoas mais vulneráveis à infecção ainda demoram a realizar o diagnóstico da mesma (GRANJEIRO *et al.*, 2011). Não encontramos associação entre parâmetros hematológicos e bioquímicos com o estadiamento da neoplasia, tendo apenas encontrado leve hipoalbuminemia na maioria dos casos estudados que pode estar relacionada ao grau avançado de imunodepressão e o status inflamatório destes indivíduos.

No presente estudo, as lesões cutâneas foram descritas na maioria dos indivíduos sendo a forma disseminada a mais observada e quando houve envolvimento de órgãos profundos, o estômago foi o mais acometido. Resultados semelhantes foram descritos por Corriça, Caldas (2009), em inquérito realizado na cidade do Rio de Janeiro/Brasil, onde o envolvimento de pele e órgãos foi de 54,8%. Embora a presença do SK na cavidade oral seja particularmente comum, podendo ser o sintoma inicial da doença (DEZUDE, PANTANOWITZ, ABOULARIA, 2004), estes achados só foram encontrados em cinco dos 22 pacientes, reforçando que as manifestações cutâneas representaram a forma mais comum de apresentação da neoplasia. Um achado incomum observado foi o envolvimento visceral exclusivo sem lesões de pele ou palato em dois pacientes, corroborando com poucos achados descritos na literatura (KIBRIA, SIRAJ, BARDE, 2010). Nestes casos, o diagnóstico do SK pode se tornar difícil pelas manifestações sistêmicas puderem levar a confusão com outras doenças, principalmente no cenário de um sistema imune comprometido (SHEPARD *et al.*, 2014).

Pelo fato de um grande número de indivíduos terem apresentado células T-CD4+ <200 células/mm³, algumas infecções oportunistas foram observadas na ocasião do diagnóstico do SK. A candidíase oro-esofágica foi a infecção oportunista mais diagnosticada neste grupo de

indivíduos seguido por Tuberculose pulmonar e extra-pulmonar. Resultados similares foram demonstrados por Keller *et al.*(2001) em um estudo multicêntrico, onde demonstrou que as infecções oportunistas mais frequentes nos pacientes com SK foram a candidíase orofaríngea seguida da tuberculose pulmonar e extra-pulmonar. Estes achados apontam para o diagnóstico tardio da infecção por HIV e o fato que estes pacientes apresentam um risco maior de adoecer por Tuberculose que na população em geral.

O uso da TARV tem sido associado a um declínio substancial da incidência do SK entre os pacientes com aids (ARRUDA *et al.*, 2014; INTERNATIONAL COLLABORATION HIV and CANCER, 2000). Nesta série de casos, poucos pacientes faziam uso de TARV na ocasião do diagnóstico do SK. Entre os indivíduos que não faziam a TARV, muitos apresentavam diagnóstico recente do HIV. De Boer *et al.*(2014) em inquérito realizado na África do Sul com 161 pacientes descreve a relação no atraso do diagnóstico do HIV com a presença do SK avançado.

Com relação ao tratamento do SK, a maioria (17/22) dos indivíduos realizou tratamento com quimioterapia associado a TARV, enquanto apenas cinco foram tratados exclusivamente com TARV. Os indivíduos tiveram seu tratamento conduzido em um hospital universitário de uma das regiões mais pobres do Brasil, onde a despeito das limitações, quase metade dos indivíduos (46,6%) foram tratados com doxorubicina lipossomal e a outra parte foi tratada com regime combinado BV (bleomicina- vincristina) ou ABV (adriamicina-bleomicina-vincristina). Quando o regime combinado escolhido foi o BV em detrimento do ABV, a escolha ocorreu porque muitos pacientes apresentavam SK em fases mais avançadas da doença, com imunidade baixa, presença de doenças oportunistas e um Performance Status de Karnofsky < 70 (DE BOER *et al.*, 2014).

Na presente pesquisa, a despeito do diagnóstico tardio do SK associado à aids na população estudada, inclusive com risco desfavorável no momento do estadiamento, nós

encontramos mortalidade menor (36,5%) do que a reportada por Chu *et al.* (2010) em outro estudo em que a taxa de mortalidade foi de 70/100 pessoas ano (IC 95% 42-117), fato que pode estar relacionado ao acesso a serviço de saúde especializado.

Nossos achados possibilitaram uma melhor compreensão da epidemiologia e do estadiamento clínico dos casos de SK associado à aids em nossa região, nos apontando para uma população de homens que fazem sexo com homens, jovens, com estado avançado de imunodepressão, se refletindo numa população de indivíduos classificados como de alto risco, onde houve predomínio de lesões disseminadas e infecções oportunistas associadas. É importante salientar que o fato de tratar-se de um hospital universitário pode ter direcionado uma amostra de casos mais graves e que a despeito deste fato, a disponibilidade de quimioterapia com drogas de primeira linha pode ter influenciado numa menor mortalidade que aquela relatada na literatura.

7. Conclusões

7 CONCLUSÕES

- a) As manifestações cutâneas de SK foram as mais frequentemente encontradas e em metade dos casos havia comprometimento visceral. Os exames laboratoriais em sua maioria estavam dentro das faixas de normalidade. A maioria dos pacientes foram classificados como de Alto Risco, tendo sido diagnosticados em fase avançada da neoplasia;
- b) Na maioria dos casos, a contagem de células T-CD4+ esteve menor que 200 cél/mm³ e quantificação da carga viral para o HIV menor que 100.000 cópias/mL e também a maioria não fazia uso de TARV na ocasião do diagnóstico do SK;
- c) Candidíase oral foi a infecção oportunista mais encontrada antes e durante do diagnóstico de SK;
- d) Um pequeno grupo de cinco pacientes realizou o tratamento exclusivamente com TARV e dezessete realizaram a quimioterapia adjuvante à TARV;
- e) Em nove casos houve remissão completa após o tratamento instituído (TARV exclusiva e/ou quimioterapia). Oito indivíduos morreram e a maioria ocorreu durante o primeiro ano de tratamento, principalmente de outras complicações relacionadas a aids e apenas dois casos relacionados diretamente ao SK;

Referências

REFERÊNCIAS

- ABOULARIA, D. M. The epidemiology, pathology and clinical features of AIDS-associated pulmonary Kaposi's Sarcoma. **Chest**, Park Ridge, v. 117, p. 1128-1145, 2000.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Kaposi Sarcoma**. Atlanta, 2014. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003106-pdf.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2014.
- AMORIM, M. A. S. et al. Clinical and epidemiological profile of patients with HIV/aids hospitalized at the Hospital for reference in the state of Bahia, Brazil. **Journal of nursing UFPE on line**, Recife, v. 5, n. 6, p. 1475-1482, 2011. Disponível em: <<http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/1683>>. Acesso em: 15 dez. 2014.
- ARRUDA, E. et al. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's Sarcoma. **Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 18, n. 3, p. 315-326, 2014.
- AVERSA, S. M. L. et al. Treatments of AIDS- related Kaposi's Sarcoma. **Critical reviews in oncology/hematology**, Boca Raton, v. 53, n. 3, p. 253-265, 2005.
- BARILLARI, G. et al. Effects of cytokines from activated immune cells on vascular cell growth and HIV-1 gene expression: implications for Aids – Kaposi's Sarcoma pathogenesis. **Journal of immunology**, Baltimore, v. 149, p. 3727-3734, 1992.
- BOWER, M. et al. AIDS malignancy subcommittee. British HIV association guidelines for HIV-associated malignancies. **HIV Medicine**, Oxford, v. 9, p. 336-338, 2008.
- BOWER, M. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's Sarcoma. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 23, p. 5224-5228, 2005.
- BRAMBILLA, A.; BELLINVIA, M.; TOURLAKI, A. Intralesional Vincristine as first – line therapy for nodular lesions in classic Kaposi Sarcoma: a prospective study in 151 patients. **British journal of dermatology**, London, v. 162, p. 854-859, 2010.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV-AIDS, Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde, ano 3, n. 1, 2014.
- BUONAGURO, F. M. et al. Kaposi's Sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 138-154, 2003.
- CADRANEL, J.; NACCACHE, J.; WISLEZ, M. Pulmonary malignancies in the immunocompromised patient. **Respiration**, Basel, v. 66, n. 4, p. 289-309, 1999.
- CAI, Q. et al. Molecular biology of Kaposi's Sarcoma- associated herpesvirus and related oncogenesis. **Advances virus research**, New York, v. 78, p. 87-142, 2010.

CAMPBELL, T. B. et al. Relationship of Kaposi Sarcoma (KS) – Associated herpesvirus viremia and KS disease in Zimbabwe. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 36, n. 9, p. 1144-1151, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (Estados Unidos). Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men – New York and California. **Morbidity and mortality weekly report**, Atlanta, v. 30, n. 25, p. 305-330, 1981.

CHAN, S. Y.; PAKIANATHAN, M. Delayed diagnosis of Kaposi's Sarcoma in a HIV positive man with a high CD4 count and suppressed viral load. **Sex transmission Infectious**, London, v. 87, n. 7, p. 609-610, 2011.

CHANG, J. et al. Inflammatory cytokines and the reactivation of Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus lytic replication. **Virology**, New York, v. 266, n. 1, p. 17-25, 2000.

CHANG, Y.; CESARMAN, E.; PESSIN, M.S. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS- associated Kaposi's Sarcoma. **Science**, Washington, v. 266, n. 192, p. 1865-1869, 1994.

CHEUNG, M. C.; PANTANOWITZ, L.; DEZUBE, B. J. AIDS- related malignancies ; Emerging challenges in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Oncologist**, Dayton, v. 10, n. 6, p. 412-426, 2005.

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

CIANFROCCA, M. et al. Randomized trial of Paclitaxel versus Pegylated liposomal Doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi Sarcoma: Evidence of symptom palliation from chemotherapy. **Cancer**, New York, v. 116, n. 16, p. 3969-3977, 2010.

CORRIÇA, T. M. C.; CALDAS, M. L. R. Kaposi's Sarcoma in aids cases: Study in 20 years of necropsy in University Hospital. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 9 –11, 2009.

CUERVO, S. I.; CORTÉS, J. A.; GUALTERO, S. N. Neoplasias definitórias de sida. **Infectio**, Bogotá, v. 10, n. 4, p. 289-293, 2006.

CURATOLO, P. et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi Sarcoma cutaneous lesions: a two-center prospective phase II trial. **Annals surgery oncology**, New York, v. 19, n. 1, p. 192-198, 2012.

DANZIG, J. B. et al. Gastrointestinal malignancy in patients with aids. **American journal gastroenterology**, New York, v. 86, n. 6, p. 715-718, 1991.

De SANJOSE, S. et al. Geographic variation in the prevalence of Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus and risk factors for transmission. **Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 199, n. 10, p. 1449-1456, 2009.

DEZUBE, B. J.; PANTANOWITZ, L.; ABOULARIA, D. M. Management of AIDS-related Kaposi Sarcoma: advances in target Discovery and treatment. **AIDS read**, New York, v. 14, n. 5, p. 236-238, 243-244, 251-253, 2004.

ENGELS, E. A. et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. **AIDS**, London, v. 20, n. 12, p. 1645-1654, 2006.

ENSOLI, B. et al. Biology of Kaposi's sarcoma. **European journal of cancer**, Oxford, v. 37, n. 10, p. 1251-1269, 2001.

FERLA, L. L. A. et al. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. **European review for medical and pharmacological sciences**, Rome, v. 17, n. 17, p. 2354-2365, 2013.

FONSECA, B. A. L.; BOLLELA, U. R.; NERO, R. J. P. Sarcoma de Kaposi e síndrome da imunodeficiência adquirida: características desta associação incluindo novos conceitos sobre patogênese e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 32, p. 26-39, 1999.

FREDERICK, P. et al. Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 102, n. 4, p. 471-475, 1985.

FRIENDMAN-KIEN, A. et al. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York and California. **MMWR: Morbidity and mortality weekly report**, Atlanta, v. 30, n. 25, p. 305-308, 1981.

GALLAFENT, J. H. et al. Profile of patients with Kaposi's Sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal clinical of oncology**, New York, v. 23, n. 6, p. 1253-1260, 2005.

GBABE, O. F. et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's Sarcoma in HIV- infected adults. **Cochrane database of systematic reviews**, Chichester, v. 8, 2014. Disponível em: <<http://www.cochranelibrary.com/about/files/Summaries%20of%20HIV%20Cochrane%20Reviews%20Booklet.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2014.

GLESBY, M. J. et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's Sarcoma: data from the Multicenter AIDS cohort study. **Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 173, n. 6, p. 1477-1480, 1996.

GODOY, M. C. et al. Imaging features of pulmonary Kaposi sarcoma – associated Immune reconstitution Syndrome. **AJR - American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 189, n. 4, p. 956-965, 2007.

HUANG, L. M. et al. Reciprocal regulatory interaction between human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1. **Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 276, n. 16, p. 13427-13432, 2001.

IOACHIM, H. L. et al. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. **Cancer**, New York, v. 75, n. 6, p. 1376-1385, 1995.

JANUSCH, M. et al. The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. **European journal of dermatology**, Montrouge, v. 16, n. 5, p. 494-499, 2006.

KANMOGNE, G. D. Noninfections pulmonary complications of HIV/ aids. **Current opinion in pulmonary medicine**, Philadelphia, v. 11, n. 3, p. 208-212, 2005.

KAPOSI, M. Idiopathic pigmented sarcoma of skin. **CA: Cancer journal for clinicians**, New York, v. 32, p. 342-347, 1982.

KELLER, R. et al. HHV-8 infection in patients with AIDS- related Kaposi's Sarcoma in Brazil. **Brazilian Journal of medical and biological research**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 879-886, 2001.

KRIGGEL, R. L. The treatment and nature history of Kaposi's Sarcoma. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, Washington, v. 437, p. 447-450, 1984.

KROWN, S. E. Highly active antiretroviral therapy in AIDS- associated Kaposi's Sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced symptomatic Kaposi's Sarcoma. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 22, n. 3, p. 399-402, 2004.

KROWN, S. E.; LEE, J. Y.; DITTMER, D. P. More on HIV – Associated Kaposi's Sarcoma. **New England Journal Medicine**, Boston, v. 358, n. 5, p. 535-536, 2008.

KROWN, S. E; METROKA, C.; WERNZ, J. C. Kaposi's Sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation response and staging criteria. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 7, n. 9, p. 1201-1207, 1989.

LACOMBE, J. M. et al. Risk of Kaposi Sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. **Aids**, London, v. 27, n. 4, p. 635-643, 2013.

LEDERGERBER, B.; TELENTI, A.; EGGER, M. Risk of HIV related Kaposi's Sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. **BMJ: British medical journal**, London, v. 319, n. 7201, p. 23-23, 1999.

LEIDNER, R. S.; ABOULAFIA, D. M. Recrudescence Kaposi's Sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. **Aids patient care and STDs**, Larchmont, v. 19, n. 10, p. 635-644, 2005.

LETANG, E. et al. Kaposi sarcoma – associated immune reconstitution inflammatory syndrome: in need a specific case definition. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 55, n. 1, p. 157-158, 2012.

LITTLE, R. F. et al. Activity of subcutaneous interleukin-12 in AIDS- related Kaposi Sarcoma. **Blood**, New York, v. 107, n. 12, p. 4650-4657, 2006.

LODI, S. et al. The CASCADE collaboration. Kaposi Sarcoma Incidence and Survival among HIV- Infected homosexual men after HIV seroconversion. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 102, n. 11, p. 784-792, 2010.

LUCIA, M. B. et al. Exposure to HIV- protease inhibitors selects for increased expression. Of P- glycoprotein (ABOB1) in Kaposi's Sarcoma cells. **British journal of cancer**, London, v. 105, n. 4, p. 513-522, 2011.

LUNDGREN, J. D. et al .Kaposi's Sarcoma and its management in AIDS patients: recommendations from a Scandinavian group. **Scandinavian journal of infectious diseases**, London, v. 29, n. 1, p. 3-12, 1997.

MARTELLOTA, F. et al. AIDS- related Kaposi's Sarcoma: State of the art and therapeutic strategies. **Current HIV research**, Netherlands, v. 7, n. 6, p. 634-638, 2009.

MARTINEZ, S.; MCADAMS, H. P.; YOUENS, K. E. Kaposi Sarcoma after bilateral lung transplantation. **Journal of thoracic imaging**, New York, v. 23, n. 1, p.50-55, 2008.

MEDVECZKY, M. M. et al. In vitro antiviral drug sensitivity of the Kaposi's Sarcoma associated herpesvirus. **Aids**, London, v. 11, n. 11, p. 1327-1332, 1997.

MESRI, E. A.; CESARMAN, E.; BOSHOFF, C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. **Nature reviews cancer**, London, v. 10, n. 10, p. 707-719, 2010.

MONOCROFT, A. et al. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. **Aids**, London, v. 10, n. 10, p. 1101-1105, 1996.

MORAES, M. et al. Solitary Kaposi's Sarcoma in retromolar region of na HIV positive patient; case report. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 45-49, 2012.

MOSAM, A. et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy- naïve patients with HIV- associated Kaposi Sarcoma in South África. **Journal acquired immune deficiency syndrome**, Hagerstown, v. 60, n. 2, p. 150-157, 2012.

NASTI, G. et al. AIDS- related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart era – the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of patients Naïve from antiretrovirals. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 21, n. 15, p. 2876-2882, 2003.

NOY, A. Update in Kaposi Sarcoma. **Current opinion in oncology**, Philadelphia, v. 15, n. 5, p. 379-381, 2003.

PANTANOWITZ, L. et al. Histological characterization of regression in acquired immunodeficiency syndrome related Kaposi's sarcoma. **Journal of cutaneous pathology**, Malden, v. 31, n. 1, p. 26-34, 2004.

PANTANOWITZ, L.; DEZUBE, B. J. Kaposi Sarcoma in unusual locations. **BMC cancer**, London, v. 8, p. 190, 2008. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-8-190.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2014.

POZHARSKAYA, V. P.; WEAKLAND, L. L.; OFFERMANN, M. K. Inhibition of

infections human herpesvirus 8 production by gamma interferon and alpha interferon in BCBL-1 cells. **Journal of general virology**, London, v. 85, pt. 10, p. 2779-2787, 2004.

RADU, O.; PANTANOWITZ, L. Kaposi Sarcoma. **Archive of pathology and laboratory medicine**, Chicago, v. 137, n. 2, p. 289-294, 2013.

RAMOS- DA-SILVA, S. et al. Kaposi's Sarcoma – associated herpesvirus infection and Kaposi's Sarcoma in Brazil. **Brazilian journal of medical and biological research**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 5, p. 573-580, 2006.

RÉGNIER-ROSENCHER, E.; GUILLOT, B.; DUPIN, N. Treatments for classic Kaposi Sarcoma: A systematic review of the literature. **Journal american academy dermatology**, St. Louis, v. 68, n. 2, p. 313-331, 2013.

RESTREPO, C. S. et al. Imaging manifestations pf Kaposi Sarcoma. **Radiographics**, Easton PA, v. 26, n. 4, p. 1169-1185, 2006.

ROSEMBERG, Z. F.; FAUCI, A. S. Immunopathogenesis of HIV infection. **FASEB journal**, Bethesda, v. 5, n. 10, p. 2382-2390, 1991.

SARACENI, V. et al. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma in Brazil: Trends and Geopolitical distribution. **International journal of dermatology**, Oxford, v. 52, n. 12, p. 1525-1529, 2013.

SCHIFF, N. F. et al. Kaposi's Sarcoma of the larynx. **Annals otology rhinology and laryngology**, St. Louis, v. 106, 7 pt. 1, p. 563-567, 1997.

SCHMID, K. et al. Kaposi's Sarcoma of the conjunctiva leads to a diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome. **Acta ophthalmologica Scandinavica**, Oxford, v. 81, n. 4, p. 411-413, 2003.

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

SGADARI, C. et al. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's Sarcoma and tumor growth. **Lancet oncology**, London, v. 4, n. 9, p. 537-547, 2003.

SOUZA, L. B. et al. Oral manifestations in HIV – infected patients in a Brazilian population. **Pesquisa odontológica brasileira**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 79-85, 2000.

STEBBING, J. et al. The presentation and survival of patients with non- cutaneous AIDS associated Kaposi's Sarcoma. **Annals of oncology**, London, v. 17, n. 3, p. 503-506, 2006.

STEFAN, D. C. et al. Kaposi sarcoma in South African children. **Pediatric blood and cancer**, Hoboken, v. 56, n. 3, p. 392-396, 2011.

STOVER, K. R. et al. A fatal case of Kaposi Sarcoma due to imune reconstitution inflammatory syndrome. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v. 343, n. 5, p. 421-425, 2012.

SULLIVAN, R. J.; PANTANOWITZ, J.; DEZUBE, B. J. Targeted therapy in Kaposi Sarcoma. **Biodrugs**, Auckland, v. 23, n. 2, p. 69-75, 2009.

SULLIVAN, R. J.; PANTANOWITZ, L. New drugs targets in Kaposi Sarcoma. **Expert opinion on therapeutic targets**, London, v. 14, n. 12, p. 1355-1366, 2010.

TIUSSI, R. M. et al. Kaposi Sarcoma: clinical e pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes- Vitória – Espírito Santo- Brazil. **Anais brasileiro de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 2, p. 220-227, 2012.

ULDRICK, T. S.; WHITBY, D. Update on KSHV- Epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of kaposi sarcoma. **Cancer letters**, Limerick, v. 305, n. 2, p. 150-162, 2011.

VANNI, T. et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi Sarcoma: current status and perspectives. **Cancer treatment reviews**, London, v. 32, n. 6, p. 445-455, 2006.

VON ROENN, J. H. Clinical presentation and standard therapy of AIDS- associated Kaposi's Sarcoma. **Hematology/oncology clinics of North America**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 747-762, 2003.

WANG, T.; PANTANOWITZ, L. D. Recent advances in Kaposi Sarcoma. **Journal of OncoPathology**, London, v. 1, n. 1, p. 55-62, 2013.

YOSHIOKA, M. C. et al. Epidemiology of Kaposi's Sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome in São Paulo, Brazil. **International journal of dermatology**, Philadelphia, v. 43, n. 9, p. 643-647, 2004.

Apêndices

APÊNDICE A – Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

Registro: _____

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Sexo: () Fem. () Masc. Idade: ____ Estado Civil: () Solteiro(a) () Casado(a)

Procedência: _____

Profissão: _____

TEMPO DE DIAGNÓSTICO DE HIV:

LESÕES DE SARCOMA DE KAPOSI:

pele () lesão oral mínima () lesão oral extensa () órgãos ()

Qual/quais órgão(s) acometidos _____

Diagnóstico Histopatológico: _____

CD4:

Contagem na ocasião do diagnóstico HIV _____

Última contagem _____

Contagem pós diagnóstico SK _____

Carga Viral:

Contagem na ocasião do diagnóstico HIV _____

Última contagem _____

Contagem pós diagnóstico SK _____

Contagem de plaquetas : _____

DHL: _____

Hb: _____

TGO/TGP : _____

Albumina : _____

INR : _____

Uso de TARV:

Quanto tempo? _____

Qual? _____

Abandono da TARV? _____

Infeção Oportunista (IO)

História prévia de IO SIM () NÃO ()

Qual IO : _____

Na ocasião do diagnóstico do SK SIM () NÃO ()

Qual IO : _____

Sintomas B:

Febre? _____

Sudorese noturna? _____

Perda de peso? _____

Diarréia > 2 semanas? _____

Estadiamento ao diagnóstico:

Tratamento:

Antirretroviral exclusivo _____

Irradiação _____

Intralesional _____

Cirurgia _____

Tratamento sistêmico (qual /quais medicações ?)

Intercorrências da doença: Sangramentos () Infecções () Outros ()

Desfecho após o tratamento do SK :

Remissão completa

Remissão parcial

Doença estável

Doença em progressão

Cura

Óbito _____

APÊNDICE B- Artigo em português

Formatado conforme as recomendações do International Journal of Clinical Oncology

Características clínico-laboratoriais, estadiamento e desfecho de indivíduos com sarcoma de Kaposi associado à aids em Hospital Universitário.

Catarina Tenório de Lima¹; Paulo Sérgio Ramos de Araújo²; Heberton Medeiros de Teixeira³; Vera Magalhães²

¹Médica infectologista do Hospital Barão de Lucena e do Serviço de Atendimento Especializado DST-AIDS da Prefeitura municipal de Jaboatão dos Guararapes; Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) Recife (PE), Brasil.

²Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de São Paulo, Unifesp; Professora titular do Departamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) Recife (PE), Brasil.

²Doutor em Medicina Tropical pela Universidade federal de Pernambuco (UFPE); Professor adjunto do Departamento de Medicina Tropical – Centro de Ciências da Saúde-UFPE; Pesquisador do Centro de Pesquisas Ageu Magalhães- FIOCRUZ.

³Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)- Recife (PE), Brasil; Oncologista clínico do Real Hospital Português e Hospital Barão de Lucena.

Endereço para correspondência/ mailing address:

Catarina Tenório de Lima

Rua Alto do Bonfim, 294- Carmo

53120092 Olinda-PE

Tel: 81 34933863

E.mail: catarina_tl@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: Descrever características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho do sarcoma de Kaposi (SK) em pacientes vivendo com aids atendidos em hospital universitário de Recife, Pernambuco. **Métodos:** Estudo descritivo com caráter analítico, retrospectivo, tipo série de casos, realizado no período de 2004-2014.

Resultados: Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 20 eram do sexo masculino e com menos de 40 anos de idade (72,7%). A maioria apresentou contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (77,3%) e carga viral para o HIV menor que 100 mil cópias/mL (78,9%). As lesões cutâneas foram as mais encontradas (90%), e houve acometimento de órgãos internos em metade dos 22 pacientes estudados. A víscera mais acometida foi o estômago (53,3%), e na maioria das vezes estes pacientes estavam assintomáticos. Apenas sete (31,8%) dos 22 pacientes faziam uso de terapia antirretroviral na ocasião do diagnóstico de SK, e o estadiamento inicial da doença foi classificado como de Alto Risco (*Aids Clinical Trials Group Oncology Committee*) em 19 dos 22 pacientes (86,4%). Quanto ao tratamento do SK, 17/22 pacientes (77,3%) realizaram tratamento com quimioterapia+TARV e 5/22 pacientes foram tratados com TARV exclusiva. Da totalidade de indivíduos estudados, oito morreram (36,5%), sendo que 87,5% ao final do primeiro ano após o diagnóstico da neoplasia.

Conclusões: Apesar do diagnóstico tardio do SK associado à aids na população estudada, inclusive com risco desfavorável no momento do estadiamento, nós encontramos mortalidade menor do que a reportada em outros estudos e que pode estar relacionado ao acesso a serviço de saúde especializado.

Descritores: sarcoma de Kaposi. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. HIV. Neoplasias.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and laboratory characteristics, initial staging, and outcomes of AIDS patients with Kaposi's sarcoma (KS) at the University Hospital of Recife, Pernambuco. **Methods:** This is a descriptive study with character analítico, retrospective of a case series between 2004 and 2014. **Results:** Of the 22 patients included in the study, 20 were men younger than 40 years (72.7%). The majority had CD4⁺ T lymphocyte counts of <200 cells/mm³ (77.3%) and human immunodeficiency virus (HIV) loads of <100,000 copies/mL (78.9%). Lesions were most commonly observed on the skin (90%), and internal organs were affected in 11 of the 22 patients. The stomach was the most frequently affected internal organ (53.5%), and the majority of patients were asymptomatic. Only 7 (31.8%) of the 22 patients were undergoing antiretroviral therapy (ART) at the time of KS diagnosis, and the initial disease staging classification was high risk (*AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee*) in 19 of the 22 patients (86.4%). Regarding KS treatment, 17 of 22 patients (77.3%) underwent

systemic chemotherapy+ ART and 5 were treated exclusively with ART. Eight of the 22 patients died (36.5%); of these, 87.5% had died within 1 year of KS diagnosis. **Conclusions:** Despite the association between AIDS and late KS diagnosis in the study population, including an unfavorable risk at the time of staging, a lower mortality rate was observed relative to other studies; this might be related to access to a specialized health service

Keywords: Kaposi's sarcoma. Acquired Immunodeficiency Syndrome. HIV. Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi (SK) associado à aids permanece um grave problema de saúde pública nos países emergentes observando-se uma elevada taxa de mortalidade mesmo em pacientes que apresentam a forma cutânea da doença [1]. Antes do advento da terapia antirretroviral (TARV), o SK era cerca de 20.000 vezes mais comum nos pacientes com aids que na população em geral [2]. Atualmente a incidência do SK reduziu dramaticamente nos Estados Unidos (EUA) e Europa, contudo, permanece como o segundo tumor mais freqüente nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo, sendo o câncer mais comum na África Subsaariana (África negra) [3-5].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 5 milhões de pessoas infectadas pelo HIV estejam recebendo a TARV na África Subsaariana até o final de 2010, com uma taxa de cobertura estimada em 56% dos pacientes [6]. A TARV tem sido usada com sucesso no tratamento do SK em fases mais iniciais, reduzindo assim a mortalidade da neoplasia

As pesquisas em pacientes com SK associado à aids no Brasil [7, 8] são escassas e não permitem identificar se existe uma variabilidade quanto aos aspectos clínicos, o estadiamento e desfecho destes pacientes nas diferentes regiões do país. Além disso, em Pernambuco não existem dados publicados do sarcoma de Kaposi. Este estudo pretende preencher essas lacunas, relatando quais as características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial segundo o AIDS *Clinical Trials Group Oncology Committee* (ACTG) e qual o desfecho clínico destes pacientes.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, descritivo com caráter analítico, tipo série de casos, realizado no período de 2004 a 2014, em hospital universitário que atende os pacientes da rede pública – Sistema Único de Saúde.

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com aids e exame histopatológico para sarcoma de Kaposi. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da universidade.

Utilizou-se formulário próprio, contendo as variáveis: idade, sexo, contagem de células T-CD4+, carga viral, dosagem de hemoglobina, contagem de plaquetas e bioquímica, classificação das lesões, quais os órgãos mais acometidos, uso de TARV, presença de sintomas B, infecção oportunista, tratamento com TARV exclusivo ou quimioterapia+ TARV, quais as medicações da quimioterapia e o desfecho clínico.

Os pacientes incluídos no estudo foram organizados em dois grupos durante a classificação do estadiamento pelo ACTG. O primeiro por indivíduos que já faziam uso de TARV na ocasião do diagnóstico do sarcoma de Kaposi e o segundo por pacientes com diagnóstico recente de infecção pelo HIV, que ainda não havia iniciado a TARV ou por indivíduos que abandonaram o tratamento. Na análise das associações em relação ao uso de TARV, utilizou-se o teste exato de Fischer.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 22 pacientes, 20 (90,9%) deles do sexo masculino e a maioria com idade abaixo dos 40 anos (72,7%). Em 77,3% (17) dos casos investigados a contagem de células T-CD4+ estava abaixo de 200cél/mm³, ressaltando que nove pacientes tiveram o diagnóstico de aids concomitante com o diagnóstico do SK, assim como a carga viral do HIV <100 mil cópias/mL esteve presente em 78,9% (15) pacientes, enquanto apenas um caso apresentou carga viral indetectável, dois pacientes não encontramos informações no prontuário. Os níveis de DHL de mais da metade dos pacientes estava entre 150 e 330 UI/I (58,8%), cinco pacientes não tinham informações no prontuário, e em relação ao nível de hemoglobina, dos 21 pacientes que tinham o registro no prontuário, sete (33,3%) apresentavam níveis abaixo de 10g/dl. Os níveis de ALT, AST estavam dentro da normalidade em 19 dos pacientes com 90% a 85% respectivamente. Em relação aos níveis de albumina, 61,5% dos casos estava abaixo de 3,6 g/dl, e em relação ao INR, 30,8% tiveram níveis acima de 1,2 g/dl, estes dados não foram encontrados em nove prontuários. Dos níveis de plaquetas registrados em 20 prontuários, encontramos plaquetopenia com níveis abaixo de 50 mil células em 20% dos indivíduos (tabela 1).

Em 90,0% (20/22) dos casos, as lesões do SK envolviam a pele e além destas lesões cutâneas, metade dos pacientes (11) apresentavam acometimento de órgãos. Apenas um caso (4,5%) apresentou lesão oral mínima e em quatro casos (18,18%) os pacientes apresentavam lesão oral extensa, algumas vegetantes. Os órgãos mais

acometidos foram o estômago e intestinos. Infecções oportunistas prévias foram identificadas em sete casos e na ocasião do diagnóstico em 16 casos (72,7%) sendo a candidíase oro-esofágica a mais freqüente tanto no momento prévio quanto no diagnóstico. Do grupo dos nove pacientes que tiveram o diagnóstico de aids concomitante ao diagnóstico de SK, oito apresentaram também infecção oportunista. Em 77.3% dos casos, os sintomas B foram encontrados e apenas sete pacientes faziam uso de TARV na ocasião do diagnóstico do SK (tabela 2).

Quanto ao tratamento do sarcoma de Kaposi, 17 dos 22 pacientes (77,3%) fizeram quimioterapia+ TARV e os cinco restantes com antirretroviral exclusivo. Não houve registro de tratamento por irradiação, intralesional ou cirurgia. O uso de doxorubicina lipossomal e bleomicina-vincristina (BV) foram as medicações mais utilizadas, tendo um caso de uso de adriamicina-bleomicina-vincristina (ABV) e um de paclitaxel, em dois prontuários não encontramos informações referentes as medicações (tabela 3).

Tabela 1 - Características laboratoriais dos pacientes com sarcoma de Kaposi vivendo com HIV/AIDS, atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Características	Número	%
Laboratoriais relacionadas ao HIV		
Contagem de linfócitos T-CD4+ (cel/mm³)		
≥ 350	2	9,1
200 – 349	3	13,6
< 200	17	77,3
Contagem da carga viral		
Indetectável	1	4,54
< 100.000 cópias	15	68,20
≥ 100.000 cópias	3	13,63
Ignorado ^a	3	13,63
Laboratoriais relacionadas ao status do SK		
DHL (UI/l)		
< 150	4	18,20
150 – 330	10	45,45
> 330	3	13,63
Ignorado ^a	5	22,73
Hemoglobina (mg/dl)		
> 12	4	18,20
10 – 12	10	45,45
< 10	7	31,81
Ignorado ^a	1	4,54
TGO (UI/l)		
< 30	15	68,20
30 – 40	2	9,09
> 40	2	9,09
Ignorado ^a	3	13,63
TGP (UI/l)		
< 30	12	54,54
30 – 40	4	18,20
> 40	3	13,63
Ignorado ^a	3	13,63
Albumina (g/dl)		
> 3,6	5	22,73
< 3,6	8	36,37
Ignorado ^a	9	40,90
INR (g/dl)		
1,0 – 1,2	9	40,90
> 1,2	4	18,20
Ignorado ^a	9	40,90
Plaquetas (por µl)		
> 360.000	1	4,54
140.000 – 360.000	12	54,54
50.000 – 139.000	3	13,63
< 50.000	4	18,20
Ignorado ^a	2	9,09

Nota ^a Informações ignoradas – não constavam no prontuário médico

Tabela 2 - Principais manifestações clínicas dos pacientes com sarcoma de Kaposi vivendo com HIV/AIDS, atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Características	Número	%
Classificação das lesões^b		
Cutânea	20	90,9
Lesão oral mínima (palato duro)	1	4,5
Lesão oral extensa	4	18,8
Órgãos	11	50,0
Cutânea+ Órgãos	6	27,3
Cutânea+ Órgãos+ Lesão oral extensa	3	13,6
Órgãos mais acometidos^b		
Estômago	8	53,3
Intestinos	3	20,0
Pulmão	2	13,3
Baço	1	6,7
Fígado	1	6,7
Infecção oportunista prévia		
Não	15	68,2
Sim ^b	7	31,8
Candidíase oro-esofágica	4	57,1
Herpes zoster	2	28,6
Neurotoxoplasmose	1	14,3
Tuberculose pulmonar	1	14,3
Infecção oportunista na ocasião do diagnóstico do sarcoma de Kaposi		
Não	6	27,3
Sim ^b	16	72,7
Candidíase oro-esofágica	7	43,7
Tuberculose pulmonar e extra-pulmonar	4	25,0
Neurotoxoplasmose	3	18,7
Herpes zoster	2	12,5
Pneumocistose	1	6,2
Sintomas B		
Sim	17	77,3
Não	5	22,7
Uso de TARV no diagnóstico de sarcoma de Kaposi		
Não	15	68,2
Sim	7	31,8
Inibidores da protease (IP)	2	28,6
Não análogos aos nucleosídeos (ITRNNS)	5	71,4

Nota:^bCategorias não excludentes

Tabela 3 - Características relacionadas ao tratamento do sarcoma de Kaposi dos pacientes vivendo com HIV/ AIDS atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Características	Número	%
Tratamento do sarcoma de Kaposi		
Antirretroviral exclusivo	5	22,7
Quimioterapia+ TARV	17	77,3
Medicações da quimioterapia		
Doxorrubicina lipossomal	7	31,81
BV (bleomicina e vincristina)	6	50,02
ABV (adriamicina, bleomicina e vincristina)	1	4,54
Paclitaxel	1	4,54
Ignorado ^a	2	9,09

Nota^a Informações ignoradas – não constavam no prontuário médico

Dos 22 pacientes estudados, 19 (86,4%) apresentaram estadiamento inicial da doença de alto risco, dos quais 71,4% dos pacientes que faziam uso de TARV e 93,3% dos que não faziam uso de TARV. Não houve associação significativa na relação entre estadiamento inicial e uso de TARV (tabela 4).

Quanto ao desfecho dos casos de sarcoma de Kaposi após o tratamento instituído com quimioterapia+ TARV ou TARV exclusiva, 40,9% (9/22) dos pacientes obtiveram remissão completa, em um caso a remissão foi parcial. Um caso apresentou doença estável, em dois casos a doença se apresentava em progressão e em um caso houve cura após 5 anos. Entre os casos pesquisados, oito morreram (36,5%). Associando o desfecho do caso com o uso de TARV, não houve significância estatística, onde observou-se que a distribuição dos desfechos foram semelhantes entre os pacientes com e sem uso de terapia antirretroviral (tabela 4).

Tabela 4 - Associação do estadiamento e desfecho dos casos de sarcoma de Kaposi e uso de TARV dos pacientes vivendo com HIV/AIDS atendidos em hospital universitário entre os anos de 2004 e 2014.

Variáveis	Todos os pacientes		Pacientes em uso de TARV				p-valor
	N	%	Sim		Não		
			N	%	N	%	
Estadiamento inicial							
Baixo risco	3	13,6	2	28,6	1	6,7	0,227
Alto risco	19	86,4	5	71,4	14	93,3	
Desfecho							
Remissão completa	9	40,9	2	28,6	7	46,7	0,346
Remissão parcial	1	4,5	0	-	1	6,7	
Doença estável	1	4,5	1	14,3	0	-	
Doença em progressão	2	9,1	0	-	2	13,3	
Cura	1	4,5	0	-	1	6,7	
Óbito	8	36,5	4	57,1	4	26,7	

Descrição da análise: a descrição das características da população em estudo foi apresentada por distribuição de frequência. Na análise das associações em relação ao uso de TARV, as variáveis foram testadas pelo teste exato de Fischer. A significância adotada para a interpretação dos testes foi de 5% ($p < 0,05$). O software utilizado na análise foi o STATA versão 12.0.

DISCUSSÃO

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia maligna multifocal resultante da proliferação anormal do endotélio vascular, que ocorre principalmente em indivíduos com deficiência do sistema imunológico, sendo este câncer mais comumente associado à aids. Desde sua descrição inicial pelo dermatologista húngaro Moriz Kaposi [9], permanece como um desafio clínico e terapêutico. Após a introdução da TARV em meados da década de 1990, houve um declínio significativo desta neoplasia nos países desenvolvidos, fato não observado nos países emergentes onde o SK permanece com elevada incidência e alta taxa de mortalidade [10, 11].

Em relação às características demográficas, observamos um predomínio da população masculina, resultado semelhante ao de outros estudos [10-12]. Esse fato deve-se, provavelmente, a elevada frequência da infecção pelo vírus herpes humano tipo 8 (HHV 8) também chamado Herpes vírus associado ao SK (KSHV) nos homens que fazem sexo com homens (HSH), grupo predominantemente acometido pela infecção pelo HIV no Brasil e no estado de Pernambuco [13, 14]. A média de idade foi de 33 anos, sendo que 32% dos pacientes tinham idade abaixo dos 25 anos. Esse achado pode ser em parte justificado pelo deslocamento do diagnóstico de infecção pelo HIV/aids, para faixas etárias de pessoas mais jovens, particularmente no nordeste do Brasil. Dados recentes do Ministério da Saúde demonstram que a maioria das novas infecções pelo HIV [13] ocorre em homens que fazem sexo com homens (HSH) abaixo dos 25 anos.

Mais da metade dos pacientes apresentou contagem de células T-CD4+ abaixo de 200 células/mm³, em concordância com a maioria dos estudos encontrados onde a média de contagem das células T-CD4+ esteve abaixo de 200 células/mm³, [15-17]. Esse fato sinaliza para diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, muitas vezes, apenas quando há o surgimento de infecções oportunistas ou neoplasias como o SK. A maioria dos indivíduos do nosso estudo não estava em uso de TARV quando do diagnóstico de SK, demonstrando que apesar das campanhas educativas e disponibilização universal da TARV, as pessoas mais vulneráveis a infecção ainda demoram a realizar o diagnóstico da mesma [18]. Não encontramos associação entre parâmetros hematológicos e bioquímicos com o estadiamento da neoplasia, tendo apenas encontrado leve hipoalbuminemia na maioria dos

casos estudados que pode estar relacionada ao grau avançado de imunodepressão e o status inflamatório destes indivíduos.

No presente estudo, as lesões cutâneas foram descritas na maioria dos indivíduos sendo a forma disseminada a mais observada e quando houve envolvimento de órgãos profundos, o estômago foi o mais acometido. Resultados semelhantes foram descritos por Corriça [19], em inquérito realizado na cidade do Rio de Janeiro/Brasil, onde o envolvimento de pele e órgãos foi de 54,8%. Embora a presença do SK na cavidade oral seja particularmente comum, podendo ser o sintoma inicial da doença [20], estes achados só foram encontrados em cinco dos 22 pacientes, reforçando que as manifestações cutâneas representaram a forma mais comum de apresentação da neoplasia. Um achado incomum observado foi o envolvimento visceral exclusivo sem lesões de pele ou palato em dois pacientes, corroborando com os achados descritos na literatura [21]. Nestes casos, o diagnóstico do SK pode se tornar difícil pelas manifestações sistêmicas puderem levar a confusão com outras doenças, principalmente no cenário de um sistema imune comprometido [22].

Pelo fato de um grande número de indivíduos terem apresentado células T-CD4+ <200 células/mm³, algumas infecções oportunistas foram observadas na ocasião do diagnóstico do SK. A candidíase oro-esofágica foi a infecção oportunista mais diagnosticada neste grupo de indivíduos seguido por Tuberculose pulmonar e extra-pulmonar. Resultados similares foram demonstrados por Keller [23] em um estudo multicêntrico, onde demonstrou que as infecções oportunistas mais frequentes nos pacientes com SK foram a candidíase oro-esofágica seguida da tuberculose pulmonar e extra-pulmonar. Estes achados apontam para o diagnóstico tardio da infecção por HIV e o fato que estes pacientes apresentam um risco maior de adoecer por Tuberculose que na população em geral.

O uso da TARV tem sido associado a um declínio substancial da incidência do SK entre os pacientes com aids [24-26]. Nesta série de casos, poucos pacientes faziam uso de TARV na ocasião do diagnóstico do SK. Entre os indivíduos que não faziam a TARV, muitos apresentavam diagnóstico recente do HIV. De Boer [11] em inquérito realizado na África do Sul com 161 pacientes descreve a relação no atraso do diagnóstico do HIV com a presença do SK avançado.

Com relação ao tratamento do SK, a maioria (17/22) dos indivíduos realizou tratamento com quimioterapia associada a TARV, enquanto apenas cinco foram tratados exclusivamente com TARV. Os indivíduos tiveram seu tratamento conduzido em um hospital universitário de uma das regiões mais pobres do Brasil, onde a despeito das limitações, quase metade dos indivíduos (46,6%) foram tratados com doxorubicina lipossomal e a outra parte foi tratada com regime combinado BV (bleomicina- vincristina) ou ABV (adriamicina-

bleomicina-vincristina). Quando o regime combinado escolhido foi o BV em detrimento do ABV, a escolha ocorreu porque muitos pacientes apresentavam SK em fases mais avançadas da doença, com imunidade baixa, presença de doenças oportunistas e um Performance Status de Karnofsky < 70 [11].

Na presente pesquisa, a despeito do diagnóstico tardio do SK associado à aids na população estudada, inclusive com risco desfavorável no momento do estadiamento, nós encontramos mortalidade menor (36,5%) do que a reportada por Chu [10] em outro estudo em que a taxa de mortalidade foi de 70/100 pessoas ano (IC 95% 42-117), fato que pode estar relacionado ao acesso a serviço de saúde especializado.

Nossos achados possibilitaram uma melhor compreensão da epidemiologia e do estadiamento clínico dos casos de SK associado a aids em nossa região, nos apontando para uma população de homens que fazem sexo com homens, jovens, com estado avançado de imunodepressão, se refletindo numa população de indivíduos classificados como de alto risco, onde houve predomínio de lesões disseminadas e infecções oportunistas associadas. É importante salientar que o fato de tratar-se de um hospital universitário pode ter direcionado uma amostra de casos mais graves e que a despeito deste fato, a disponibilidade de quimioterapia com drogas de primeira linha pode ter influenciado numa menor mortalidade que aquela relatada na literatura.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as equipes dos Serviços de Oncologia e de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco por terem colaborado com os dados clínicos dos casos estudados, que possibilitou esta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Stefan DC, Stones DK, Wainwright L et al (2011) Kaposi Sarcoma en South African children. *Pediatr Blood Cancer* 56:392-396
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al (2006) HIV/AIDS Cancer Match study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 20:1645-1654
3. Lucia MB, Anu R, Handley M et al (2011) Exposure to HIV-protease inhibitors selects for increased expression. Of P-glycoprotein (ABCB1) in Kaposi's sarcoma cells. *Br J Cancer* 105:513-522
4. Ferla LLA, Pinzone MR, Nunnari G et al (2013) Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:2354-2365
5. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M et al (2014) Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV- infected adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:1-74
6. World Health Organization (2011) Progress report 2011: Global HIV/aids response. World Health Organization, Genève
7. Keller R, Zago A, Viana MC et al (2001) HHV-8 infection in patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 34:879-886
8. Ramos-da-Silva S, Elgui-de-Oliveira D, Borges L et al (2006) Kaposi's Sarcoma-associated herpes vírus infection and Kaposi's Sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 39:573-580
9. Kaposi M (1982) Idiopathic pigmented sarcoma of skin. *CA Cancer J Clin* 23:342-347
10. Chu KM, Mahlangeni G, Swannet S et al (2010) AIDS-associated Kaposi's Sarcoma is linked to advanced disease and high mortality in a primary care HIV programme in South Africa. *J Int Aids Soc* 13:23
11. De Boer C, Niyonzima N, Orem J et al (2014) Prognosis and delay of diagnosis among Kaposi's sarcoma patients in Uganda: A cross-sectional study. *Infect Agent Cancer* 9:2-8
12. Tiussi RM, Diniz LM, Caus ALO et al (2012) Kaposi Sarcoma: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes- Vitória- Espírito Santo- Brazil. *An Bras Dermatol* 87:220-227
13. Ministério da Saúde (2014). Boletim epidemiológico HIV-Aids 3:5-80
14. Leão JC, Hinrichsen SL, De Freitas BL et al (1999) Herpes Vírus humano 8 e Sarcoma de Kaposi. *Rev Assoc Med Bras* 45:55-62

15. Maskew M, Fox MP, Cutsem GV et al (2013) Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi Sarcoma: A cohort study. *PLoS One* 8(6):1-8
16. Nelson BC, Borok MZ, Mhlanga TO et al (2013) AIDS-associated Kaposi Sarcoma: Outcomes after initiation of antiretroviral therapy at a University-affiliated Hospital in Urban Zimbabwe. *Int J Infect Dis* 17:902-906
17. Mwafongo AA, Rosenberg NE, Ng'ambi W et al (2014) Treatment outcomes of AIDS-associated Kaposi's Sarcoma under a routine antiretroviral therapy program in Lilongwe, Malawi; Bleomycin/Vincristine compared to Vincristine monotherapy. *PLoS One* 9:91020
18. Grangeiro A, Escuder MM, Menezes PR et al (2011) Late entry into HIV care: Estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003-2006. *PLoS One* 6:14585
19. Corriça TMC, Caldas MLR (2009) Kaposi's Sarcoma in AIDS cases: Study in 20 years of necropsy in University Hospital. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 21:9-11
20. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboularia DM (2004) Management of AIDS-related Kaposi Sarcoma: advances in target Discovery and treatment. *Aids Read* 14: 236-253
21. Kibria R, Siraj U, Barde C (2010) Kaposi's Sarcoma of the stomach and duodenum in human immunodeficiency virus infection. *Dig Endosc* 22:241-242
22. Shepard B, Tompkins D, Baker D et al (2014) Disseminated Kaposi's Sarcoma without cutaneous involvement. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 27:31-32
23. Keller R, Zago A, Viana MC et al (2001) HHV-8 infection in patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 34:879-886
24. Arruda E, Jacome AAA, Toscano ALCC et al (2014) Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's Sarcoma. *Braz J Infect Dis* 18:315-326
25. Lodi S, Guiguet M, Contagliola D et al (2010) The CASCADE collaboration Kaposi Sarcoma Incidence and Survival among HIV-Infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 102:784-792
26. International collaboration on HIV and Cancer (2000) Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92:1823-1830

APÊNDICE C- Artigo em inglês

Clinical and laboratory characteristics, staging, and outcomes of individuals with AIDS-associated Kaposi's sarcoma at a University Hospital

Catarina Tenório de Lima¹; Paulo Sérgio Ramos de Araújo²; Heberton Medeiros de Teixeira³; Vera Magalhães²

¹Infectologist, Barão de Lucena Hospital and DST-AIDS Specialized Assistance Service, Jaboatão dos Guararapes Prefecture; Master's degree candidate, Postgraduate Programme in Tropical Medicine, Health Sciences Centre of the State University of Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil

² PhD, Infectious and Parasitic Diseases, State University of São Paulo (UNIFESP); Associate Professor of the Tropical Medicine Department, State University of Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil

² PhD, Tropical Medicine, State University of Pernambuco (UFPE); Assistant Professor, Department of Tropical Medicine, Health Sciences Centre, UFPE; Researcher, Ageu Magalhães Research Centre (FIOCRUZ)

³ Master, Tropical Medicine, State University of Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brazil; Oncologist, Portuguese Royal Hospital and Barão de Lucena Hospital

Corresponding author:

Catarina Tenório de Lima

Rua Alto do Bonfim, 294-Carmo

53120092 Olinda-PE

Tel: 81 34933863

E-mail: catarina_tl@yahoo.com.br

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and laboratory characteristics, initial staging, and outcomes of AIDS patients with Kaposi's sarcoma (KS) at the University Hospital of Recife, Pernambuco. **Methods:** This is a descriptive study with character analítico, retrospective of a case series between 2004 and 2014.. **Results:** Of the 22 patients included in the study, 20 were men younger than 40 years (72.7%). The majority had CD4⁺ T lymphocyte counts of <200 cells/mm³ (77.3%) and human immunodeficiency virus (HIV) loads of <100,000 copies/mL (78.9%). Lesions were most commonly observed on the skin (90%), and internal organs were affected in 11 of the 22 patients. The stomach was the most frequently affected internal organ (53.5%), and the majority of patients were asymptomatic. Only 7 (31.8%) of the 22 patients were undergoing antiretroviral therapy (ART) at the time of KS diagnosis, and the initial disease staging classification was high risk (*AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee*) in 19 of the 22 patients (86.4%). Regarding KS treatment, 17 of 22 patients (77.3%) underwent systemic chemotherapy and ART, and 5 were treated exclusively with ART. Eight of the 22 patients died (36.5%); of these, 87.5% had died within 1 year of KS diagnosis. **Conclusions:** Despite the association between AIDS and late KS diagnosis in the study population, including an unfavorable risk at the time of staging, a lower mortality rate was observed relative to other studies; this might be related to access to a specialized health service.

Keywords: Kaposi's sarcoma. Acquired Immunodeficiency Syndrome. HIV. Neoplasms.

INTRODUCTION

In developing countries, AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS) remains a serious public health problem with a high mortality rate, even among patients presenting with the cutaneous disease variant [1]. Before the advent of antiretroviral therapy (ART), KS was approximately 20,000-fold more common among AIDS patients than among the general population [2]. Currently, although the KS incidence has dramatically decreased in the United States (USA) and Europe, it remains the second-most frequent tumor among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients worldwide and the single-most common type of cancer in sub-Saharan Africa [3-5].

The World Health Organization (WHO) estimates that approximately 5 million HIV-infected patients were receiving ART by the end of 2010, for a patient coverage rate of 56% [6]. ART has been successfully used to treat early-stage KS, thereby reducing the mortality associated with this neoplasia.

In Brazil, few research studies have been conducted on patients with AIDS-associated KS [7, 8], a situation that does not permit the identification of variability regarding the clinical aspects, staging, and outcomes of such patients in different regions of the country. In addition, there are no published data on KS in the state of Pernambuco. This study aims to fill these knowledge gaps by reporting the clinical and laboratory characteristics, initial staging according to the *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee (ACTG)*, and clinical outcomes of these patients.

METHODS

This is a descriptive study with character analítico, retrospective of a case series between 2004 and 2014 at a university hospital with 413 hospital beds that attends to public health service patients

Patients aged at least 18 years old with AIDS and histopathological examination findings compatible with KS were included in this study. The study was approved by the Research Ethics Committee of the University Health Sciences Center.

An intentionally designed questionnaire was used; this included the variables of age, sex, CD4⁺ T lymphocyte count, viral load, hemoglobin dose, platelet count, and biochemical levels, lesion classification, affected organs, use of ART, presence/absence of B symptoms, opportunistic infections, exclusive ART treatment vs. systemic chemotherapy, medication included in systemic chemotherapy, and clinical outcome.

The patients included in this study were organized into two groups during the staging classification, according to the ACTG. The first group comprised individuals already undergoing ART at the time of the KS diagnosis, and the second group comprised patients who had been recently diagnosed with HIV and those who had not initiated ART or had abandoned treatment. Fisher's exact test was used to analyze associations related to the use of ART.

RESULTS

A total of 22 patients were included in this study; 20 (90.9%) patients were men, and the majority was younger than 40 years (72.7%). In 17 (77.3%) of the investigated patients, the CD4⁺ T lymphocyte count was <200 cells/mm³, and importantly, 9 of the patients received their HIV diagnosis concurrently with the KS

diagnosis. Furthermore, 15 (78.9%) of the patients had an HIV viral load of <100,000 copies/mL; only 1 patient presented with an undetectable viral load, and no viral load information was recorded for 2 of the patients. More than half of the patients (58.8%) had high-density lipoprotein (HDL) levels between 150 and 330 IU/L, whereas 5 had no existing HDL records; of the 21 patients with recorded hemoglobin level data, 7 (33.3%) had a level <10 g/dL. The alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were within the normal ranges in 19 of the patients 90% and 85% respectively. Additionally, 61.5% of the patients had albumin levels <3.6 g/dL; the prothrombin international normalized ratio (INR) levels exceeded 1.2 g/dL in 30.8% of the patients, although no data were available for 9 patients. According to the registered data in the records of 20 patients, 20% of the individuals exhibited evident thrombocytopenia, with platelet levels <50,000/ μ L (table 1).

KS lesions occurred on the skin in 90.0% (20/22) of the patients, with half of the patients (11) also presenting with affected internal organs. Only 1 patient (4.5%) presented with a minor oral lesion, whereas 4 of the patients (18.18%) presented with extensive oral lesions, some of which were vegetative. The stomach and intestines were the most affected organs. Previous opportunistic infections were identified in 7 patients, and they were detected at the time of KS diagnosis in 16 individuals (72.7%); oral-esophageal candidiasis was the most frequent infection in both instances. In the group of 9 patients who received their HIV diagnoses simultaneously with the KS diagnosis, 8 had an opportunistic infection. B symptoms were observed in 77.3% of patients, and only 7 patients were undergoing ART at the time of the KS diagnosis (table 2).

Regarding KS treatment, 17 of 22 patients (77.3%) underwent systemic chemotherapy and ART, and the remaining 5 received ART exclusively. No surgeries or intralesional or radiation treatments were reported. Liposomal doxorubicin and bleomycin–vincristine (BV) were the most commonly used chemotherapeutic drugs. Adriamycin–bleomycin–vincristine (ABV) was used in 1 patient and paclitaxel in another patient; no records regarding the administered medication were available for 2 patients (table 3).

Table 1 - Laboratory characteristics of KS patients with HIV/AIDS at the university hospital between 2004 and 2014.

Characteristics	Number	%
Laboratory, HIV-related		
CD4⁺ T lymphocyte count (cells/mm³)		
≥350	2	9.1
200–349	3	13.6
<200	17	77.3
Viral load^a		
Undetectable	1	4,54
<100,000 copies	15	68,20
≥100,000 copies	3	13,63
Unknown ^a	3	13,63
Laboratory, KS status related		
HDL (IU/L)^a		
<150	4	18,20
150–330	10	45,45
>330	3	13,63
Unknown ^a	5	22,72
Hemoglobin (mg/dL)^a		
>12	4	18,20
10–12	10	45,45
<10	7	31,81
Unknown ^a	1	4,54
AST (IU/L)^a		
<30	15	68,20
30–40	2	9,09
>40	2	9,09
Unknown ^a	3	13,63
ALT (IU/L)^a		
<30	12	54,54
30–40	4	18,20
>40	3	13,63
Unknown ^a	3	13,63
Albumin (g/dL)^a		
>3.6	5	22,73
<3.6	8	36,37
Unknown ^a	9	40,90
INR (g/dL)^a		
1.0–1.2	9	40,90
>1.2	4	18,20
Unknown ^a	9	40,90
Platelets (per μL)		
>360,000	1	4,54
140,000–360,000	12	54,54

50,000–139,000	3	13,63
<50,000	4	18,20
Unknown ^a	2	9,09

Nota: ^aUnknown: not found in the patient records.

Table 2 - Main clinical manifestations of KS patients with HIV/AIDS at the university hospital between 2004 and 2014.

Characteristics	Number	%
Lesion classification^b		
Cutaneous	20	90.9
Minor oral lesion (hard palate)	1	4.5
Extensive oral lesion	4	18.8
Internal organs	11	50.0
Cutaneous + Internal organs	6	27.3
Cutaneous + Internal organs + Extensive oral lesion	3	13.6
Most commonly affected organs^b		
Stomach	8	53.3
Intestines	3	20.0
Lungs	2	13.3
Spleen	1	6.7
Liver	1	6.7
Previous opportunistic infection		
No	15	68.2
Yes ^b	7	31.8
Oral-esophageal candidiasis	4	57.1
Herpes zoster	2	28.6
Neurotoxoplasmosis	1	14.3
Pulmonary tuberculosis	1	14.3
Opportunistic infection at the time of KS diagnosis		
No	6	27.3
Yes ^b	16	72.7
Oral-esophageal candidiasis	7	43.7
Pulmonary/extra-pulmonary tuberculosis	4	25.0
Neurotoxoplasmosis	3	18.7
Herpes zoster	2	12.5
Pneumocystis pneumonia	1	6.2
B Symptoms		
Yes	17	77.3
No	5	22.7
ART use at the time of KS diagnosis		
No	15	68.2
Yes	7	31.8
Protease inhibitors (PI)	2	28.6
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs)	5	71.4

Nota ^bNon-excluding categories

Table 3 - Characteristics related to KS treatment in patients with HIV/AIDS at the university hospital between 2004 and 2014.

Characteristics	Number	%
KS treatment		
Antiretrovirals exclusively (ART)	5	22.7
Systemic chemotherapy and ART	17	77.3
Medications for systemic chemotherapy		
Liposomal doxorubicin	7	31,01
BV (bleomycin and vincristine)	6	50,02
ABV (adriamycin, bleomycin and vincristine)	1	4,54
Paclitaxel	1	4,54
Unknown ^a	2	9,09

Nota: ^aUnknown: not found in the patient records.

Of the 22 patients studied, 19 (86.4%) were initially staged as high risk for the disease; of these, 71.4% underwent ART and 93.3% did not undergo ART. No significant association was found between initial staging and ART use (table 4).

Regarding the outcomes of patients with KS after chemotherapy or exclusive ART, 40.9% (9/22) of patients achieved full remission, and 1 achieved partial remission. One patient achieved stable disease, whereas 2 patients exhibited progressive disease; 1 patient was cured after 5 years. Eight (36.5%) of the investigated patients died. No statistically significant association was found between ART use and patient outcome, as patients undergoing ART and those not undergoing ART had similar outcome distributions (table 4).

Table 4 - Associations between the staging and outcomes of KS patients and the use of ART in patients with HIV/AIDS at the university hospital between 2004 and 2014.

Variables	All patients		Patients undergoing ART				<i>p-value</i>
	N	%	Yes		No		
	N	%	N	%	N	%	
Initial staging							
Low risk	3	13,6	2	28,6	1	6,7	0,227
High risk	19	86,4	5	71,4	14	93,3	
Outcome							
Full remission	9	40,9	2	28,6	7	46,7	0,346
Partial remission	1	4,5	0	-	1	6,7	
Stable disease	1	4,5	1	14,3	0	-	
Progressive disease	2	9,1	0	-	2	13,3	
Cure	1	4,5	0	-	1	6,7	
Death	8	36,5	4	57,1	4	26,7	

Analysis description: a frequency distribution was used to present the description of the studied population's characteristics. Fisher's exact test was used to assess variables in the association analysis related to ART use. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted to interpret the tests. STATA 12.0 software (STATA Corp., College Station, TX, USA) was used for the analysis.

DISCUSSION

The KS is a malignant, multifocal neoplasia resulting from abnormal proliferation of the vascular endothelium; this occurs mainly in immunocompromised individuals and is the form of cancer most commonly associated with AIDS. Since its original description by the Hungarian dermatologist Moriz Kaposi [9], KS remains a unique clinical and therapeutic challenge. A significant decrease in KS was observed in developed countries after the introduction of ART in the mid-1990s; however, this decrease was not observed in developing countries, which still report an increased incidence of KS and its associated mortality rate [10, 11].

Regarding demographic characteristics, in this study we observed a predominately male population, similar to that in other studies [10-12]. This is likely due to the high prevalence of human herpesvirus-8 (HHV-8) infection, also known as KS-associated herpesvirus (KSHV), among men who have sex with men (MSM), a group particularly affected by HIV in Brazil and in the state of Pernambuco [13, 14]. The average age was 33 years old, with 32% of the patients younger than 25 years. This finding is partly attributable to the fact that AIDS/HIV infection diagnoses currently affect mainly younger people, particularly in Northwest Brazil. Recent

data from the Ministry of Health demonstrate that the majority of new HIV infections occur in MSM younger than 25 years [13].

More than half of the patients had a CD4⁺ T-cell count of <200 cells/mm³, in agreement with the majority of previous studies [15-17]. This suggests late HIV infection diagnosis, often only when opportunistic infections or neoplasias such as KS appear. Most of the individuals included in our study were not undergoing ART at the time of KS diagnosis, demonstrating that despite educational campaigns and the universal availability of ART, people most vulnerable to infection still must wait for long periods to obtain an HIV diagnosis [18]. No associations were found between the hematological and biochemical parameters and neoplasia staging; only slightly lower albumin levels were observed in most studied cases, which could be related to the advanced degree of immune suppression and inflammatory statuses of these individuals.

Skin lesions, mostly dispersed, were reported for the majority of individuals included in this study, and the stomach was most frequently affected in patients with internal organ involvement. Similar results were reported by Corriça [19] in an inquiry performed in Rio de Janeiro, Brazil, with a 54.8% rate of skin and organ involvement. Although the presence of KS in the oral cavity is particularly common and is considered an early disease symptom [20], this was observed in only 5 of the 22 patients, further emphasizing that skin lesions are the most common presentation of this neoplasia.

An unusual find was the observation of 2 patients with an exclusively visceral presentation (without skin or palate lesions), which supports previous findings described in the literature [21]. In these patients, systemic manifestation can make it difficult to diagnose KS because of confusion with other diseases, especially if the immune system is compromised [22].

Some opportunistic infections were observed at the time of the KS diagnosis because many of the patients had a CD4⁺ T lymphocyte count of <200 cells/mm³. Oral-esophageal candidiasis was the most frequently diagnosed infection in this group of individuals, followed by pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. Similar results were reported by Keller [23] from a multicentric study in which oral-esophageal candidiasis was the most common opportunistic infection in KS patients, followed by pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. These findings, and the fact that such patients have a higher risk of tuberculosis infection relative to the general population, indicate a late HIV infection diagnosis.

The use of ART has been associated with a substantial decrease in the incidence of KS among AIDS patients [24-26]. In this case series, few patients were undergoing ART at the time of KS diagnosis. Among those patients not undergoing ART, many had been recently diagnosed to be HIV-positive. In an inquiry performed in

South Africa involving 161 patients, De Boer [11] described a relationship between a delayed HIV diagnosis and the presence of advanced KS.

Regarding KS treatment, the majority (17/22) of the study patients underwent systemic chemotherapy and ART, whereas only 5 received ART exclusively. The treatments were performed at a university hospital in 1 of the poorest regions in Brazil, where despite the limitations, almost half of the patients (46.6%) were administered liposomal doxorubicin, and the remainder patients were treated with a combination regimen of BV or ABV. The BV regimen was selected instead of ABV for patients with an advanced stage of KS in addition to low immunity, the presence of opportunistic diseases, and a Karnofsky performance score <70 [11].

In the present study, despite the late diagnosis of AIDS-associated KS in this population and including the unfavorable risk at the time of staging, the observed mortality rate (36.5%) was lower than that reported by Chu [10] in a separate study, in which the annual mortality rate was 70/100 individuals (95% confidence interval: 42–117); this difference could be attributed to access to a specialized health service.

Our findings have permitted a better understanding of the epidemiology and clinical staging of AIDS-associated KS patients in this region and have indicated a population of young MSM at an advanced stage of immune suppression as reflective of a population of high-risk individuals with predominantly dispersed lesions and associated opportunistic infections. It is worth noting that the setting of a university hospital might have skewed the case sample towards the most serious end of the disease spectrum; notwithstanding, the availability of first-rate systemic chemotherapy might have resulted in lower mortality rates than those previously reported in the literature.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the teams of the Oncology Service and the Infectious and Parasitic Disease Service of the State University of Pernambuco Clinical Hospital for providing clinical data for the cases studied and thus making this research possible.

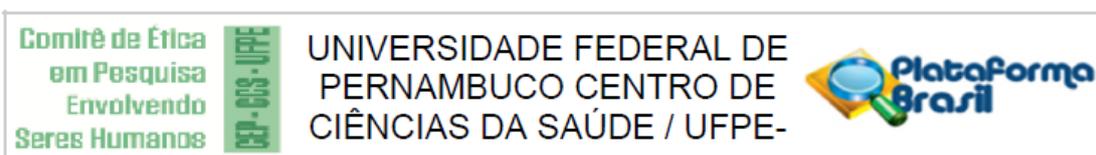
REFERENCES

1. Stefan DC, Stones DK, Wainwright L et al (2011) Kaposi Sarcoma en South African children. *Pediatr Blood Cancer* 56:392-396
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al (2006) HIV/AIDS Cancer Match study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 20:1645-1654
3. Lucia MB, Anu R, Handley M et al (2011) Exposure to HIV-protease inhibitors selects for increased expression. Of P-glycoprotein (ABCB1) in Kaposi's sarcoma cells. *Br J Cancer* 105:513-522
4. Ferla LLA, Pinzone MR, Nunnari G et al (2013) Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:2354-2365
5. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M et al (2014) Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV- infected adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:1-74
6. World Health Organization (2011) Progress report 2011: Global HIV/aids response. World Health Organization, Genève
7. Keller R, Zago A, Viana MC et al (2001) HHV-8 infection in patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 34:879-886
8. Ramos-da-Silva S, Elgui-de-Oliveira D, Borges L et al (2006) Kaposi's Sarcoma-associated herpes virus infection and Kaposi's Sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 39:573-580
9. Kaposi M (1982) Idiopathic pigmented sarcoma of skin. *CA Cancer J Clin* 23:342-347
10. Chu KM, Mahlangeni G, Swannet S et al (2010) AIDS-associated Kaposi's Sarcoma is linked to advanced disease and high mortality in a primary care HIV programme in South Africa. *J Int Aids Soc* 13:23
11. De Boer C, Niyonzima N, Orem J et al (2014) Prognosis and delay of diagnosis among Kaposi's sarcoma patients in Uganda: A cross-sectional study. *Infect Agent Cancer* 9:2-8
12. Tiussi RM, Diniz LM, Caus ALO et al (2012) Kaposi Sarcoma: clinical and pathological aspects in patients seen at the Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes- Vitória- Espírito Santo- Brazil. *An Bras Dermatol* 87:220-227
13. Ministério da Saúde (2014). Boletim epidemiológico HIV-Aids 3:5-80
14. Leão JC, Hinrichsen SL, De Freitas BL et al (1999) Herpes Vírus humano 8 e Sarcoma de Kaposi. *Rev Assoc Med Bras* 45:55-62

15. Maskew M, Fox MP, Cutsem GV et al (2013) Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi Sarcoma: A cohort study. *PLoS One* 8(6):1-8
16. Nelson BC, Borok MZ, Mhlanga TO et al (2013) AIDS-associated Kaposi Sarcoma: Outcomes after initiation of antiretroviral therapy at a University-affiliated Hospital in Urban Zimbabwe. *Int J Infect Dis* 17:902-906
17. Mwafongo AA, Rosenberg NE, Ng'ambi W et al (2014) Treatment outcomes of AIDS-associated Kaposi's Sarcoma under a routine antiretroviral therapy program in Lilongwe, Malawi; Bleomycin/Vincristine compared to Vincristine monotherapy. *PLoS One* 9:91020
18. Grangeiro A, Escuder MM, Menezes PR et al (2011) Late entry into HIV care: Estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003-2006. *PLoS One* 6:14585
19. Corriça TMC, Caldas MLR (2009) Kaposi's Sarcoma in AIDS cases: Study in 20 years of necropsy in University Hospital. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 21:9-11
20. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboularia DM (2004) Management of AIDS-related Kaposi Sarcoma: advances in target Discovery and treatment. *Aids Read* 14: 236-253
21. Kibria R, Siraj U, Barde C (2010) Kaposi's Sarcoma of the stomach and duodenum in human immunodeficiency virus infection. *Dig Endosc* 22:241-242
22. Shepard B, Tompkins D, Baker D et al (2014) Disseminated Kaposi's Sarcoma without cutaneous involvement. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 27:31-32
23. Keller R, Zago A, Viana MC et al (2001) HHV-8 infection in patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 34:879-886
24. Arruda E, Jacome AAA, Toscano ALCC et al (2014) Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's Sarcoma. *Braz J Infect Dis* 18:315-326
25. Lodi S, Guiguet M, Contagliola D et al (2010) The CASCADE collaboration Kaposi Sarcoma Incidence and Survival among HIV- Infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 102:784-792
26. International collaboration on HIV and Cancer (2000) Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92:1823-1830

Anexos

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SARCOMA DE KAPOSÍ: Características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho em pacientes com aids atendidos em Centro de Referência de Recife/PE no período de 2004 a 2014

Pesquisador: CATARINA TENÓRIO DE LIMA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 27084614.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 877.545

Data da Relatoria: 13/10/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda para alteração de título ao protocolo em epígrafe que vem sendo desenvolvido como dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco,

Na referida emenda a pesquisadora solicita duas alterações no projeto: a primeira seria a alteração do cronograma em virtude de dificuldades de ordem operacional do Hospital das Clínicas e a segunda seria a alteração do período de estudo que anteriormente era de 2003 a 2013, passando a ser 2004 a 2014 visando não haver perdas de alguns pacientes que foram diagnosticados em 2014. Com a alteração do período pretendida, o projeto passará a ser intitulado SARCOMA DE KAPOSÍ: Características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho em pacientes com aids atendidos em Centro de Referência de Recife/PE no período de 2004 a 2014.

O estudo é do tipo observacional descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, no qual serão analisados os prontuários de pacientes com aids maiores de 18 anos que tenham o diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Kaposi, atendidos no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, agora, no período de 2004 a 2014. Estima-

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos

CEP-003-UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 877.545

se a análise de 30 prontuários para que sejam verificadas as características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho do Sarcoma de Kaposi nesses pacientes.

Para a coleta será utilizada uma ficha própria (FICHA DE COLETA DE DADOS) que contemplará todas as informações possíveis que permitam uma análise das variáveis, objeto do estudo: estadiamento, exames laboratoriais virológicos e imunológicos, hematológicos e bioquímicos, tratamento e desfecho de cada caso.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem por objetivo primário descrever as principais características clínico-laboratoriais, o estadiamento inicial e desfecho do Sarcoma de Kaposi (SK) em pacientes com aids atendidos no HC-UFPE no período de 2004 a 2014 e, por objetivos específicos: 1) descrever as principais manifestações clínico-laboratoriais e o estadiamento inicial do Sarcoma de Kaposi em pacientes com aids atendidos no HC-UFPE; 2) avaliar a contagem de CD4, carga viral e uso de TARV (terapia antirretroviral) na ocasião do diagnóstico do SK; 3) descrever quais as infecções oportunistas e/ou comorbidades mais frequentes no estadiamento inicial do SK e 4) descrever o desfecho do SK (remissão completa, remissão parcial, doença estável, doença progressiva, cura, óbito) após o tratamento instituído.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos, os mesmos estão relacionados a probabilidade de ocorrer extravio ou perda de documentos contidos no prontuário.

Como benefícios pode-se considerar o melhor entendimento da neoplasia na população de pacientes com aids proporcionando a elaboração de protocolos para uniformizar o atendimento a estes pacientes aumentando as chances de remissão da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante visto que os resultados poderão contribuir para um melhor entendimento sobre o Sarcoma de Kaposi em indivíduos com aids atendidos em um serviço de referência, no caso o serviço de DIP, do HC-UFPE. Dados quanto ao momento do diagnóstico, comorbidades, alterações imunológicas/virológicas, tratamento administrado e desfecho dos casos, fornecerão subsídios para a elaboração de protocolos que visem uniformizar o atendimento e ações educativas que permitam o diagnóstico precoce nos pacientes soropositivos hoje atendidos nos demais serviços de referência para aids, aumentando assim as chances de remissão

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos

CEP-CCS-UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 877.545

da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados à Plataforma Brasil, bem como a nova Folha de Rosto e a autorização do uso de dados com este novo período, assim como as alterações no projeto detalhado estão destacadas.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Com a alteração do período pretendida, o projeto passará a ser intitulado: SARCOMA DE KAPOSÍ: Características clínico-laboratoriais, estadiamento inicial e desfecho em pacientes com aids atendidos em Centro de Referência de Recife/PE no período de 2004 a 2014.

RECIFE, 19 de Novembro de 2014

Assinado por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO B – Escala da performance de Karnofsky

A ESCALA DE RESULTADOS OU DESEMPENHO DE KARNOFSKY- CRITÉRIOS (%)

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