

Trabalho Final do 6º Ano Médico

**Terapêutica do Sarcoma de Kaposi:
Uma Revisão da Literatura**

Carlos António Menezes de Lemos*

* Estudante do 6º Ano do Curso de Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

E-mail: carlos_mlemos@hotmail.com

Orientador: Dr. Joaquim Oliveira

Coimbra

2012

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
Introdução	7
Fisiopatologia do sarcoma de Kaposi	7
Outras patologias associadas ao VHH-8	10
Linfoma de Efusão Primário	10
Doença de Castleman Multicêntrica	11
Epidemiologia	13
Transmissão do VIH-8	14
Apresentação Clínica	14
Diagnóstico Diferencial	20
Meios Complementares de Diagnóstico	20
Terapêutica do SK	23
Estadiamento do SK Relacionado com a SIDA	27
Terapêutica Anti-Retroviral Combinada	30
Terapêutica Local do SK Relacionado com a SIDA	32
Terapêutica Sistêmica do SK Relacionado com a SIDA	35
Terapêuticas Experimentais	43
Conclusão	46
Agradecimentos	48
Referências Bibliográficas	49

RESUMO

Introdução: O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia de origem vascular, de localização cutânea, mucosa ou visceral. Com o diagnóstico dos primeiros casos de SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida), foi identificado como uma das suas manifestações mais frequentes. Na década de 90, o advento de anti-retrovíricos eficazes diminuiu a sua incidência nos países desenvolvidos.

Objectivos: Identificar e caracterizar as diversas variantes de SK; esclarecer a sua etiologia e patogénese; identificar os modos de transmissão do vírus VHH-8 (vírus herpes humano tipo 8); sistematizar os dados epidemiológicos relativos à sua prevalência geográfica e em grupos populacionais particulares; analisar as diferentes alternativas terapêuticas já encontradas e a sua aplicação em casos particulares; indicar algumas terapêuticas inovadoras actualmente em investigação.

Desenvolvimento: Existem 4 tipos de SK: clássico; endémico; relacionado com a SIDA e associada a imunossupressão. Todas partilham o mesmo agente etiológico - o VHH-8, pertencente à subfamília gama dos vírus herpes. Provoca uma proliferação de células fusiformes de origem endotelial, originando lesões cutâneas, mucosas ou viscerais de diferente extensão e gravidade. Os doentes com SK associado a VIH devem efectuar terapêutica anti-retrovírica. No caso de persistência das lesões ou impossibilidade de controlo da virémia VIH, são vários os agentes disponíveis. Na presença de lesões superficiais localizadas, pode recorrer-se a radioterapia, crioterapia, injeção intra-lesional ou excisão cirúrgica. Perante doença disseminada, rapidamente progressiva ou atingindo órgãos internos, torna-se necessária terapêutica sistémica com interferão α , antraciclina liposomais ou paclitaxel.

Conclusão: A incidência do SK em doentes com SIDA tem vindo a diminuir fundamentalmente devido à introdução da terapêutica anti-retrovírica combinada (TARVc). No entanto, o risco de desenvolvimento de SK permanece substancialmente elevado nos indivíduos infectados por VIH, podendo surgir em qualquer etapa da infecção. A resposta ao tratamento é variável, dependendo da gravidade das lesões e do perfil imunitário do doente. O SK permanece, no entanto, uma doença incurável. O esclarecimento dos mecanismos patogénicos subjacentes ao SK permitirá o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas.

Palavras-chave: sarcoma de Kaposi; VHH-8; VHVK; SIDA; VIH; TARVc; terapêutica anti-retrovírica; quimioterapia sistémica.

ABSTRACT

Introduction: Kaposi's sarcoma (KS) is a neoplasm of vascular origin involving skin, mucous membranes and internal organs. In the initial period of AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) epidemic, it was identified as one of its prominent clinical features. Its incidence has decreased dramatically in the mid 90s, after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART).

Objectives: To distinguish and describe the various types of KS; to elucidate its origin and pathogenesis; to identify the various modes of HHV-8 (human herpesvirus 8) transmission; to present epidemiological data concerning its geographic prevalence and among specific populational groups; to compare the different treatments employed and their use in specific indications; to point out several innovative therapeutic approaches under investigation.

Development: There are four types of KS: classic; endemic; AIDS-related; and immunosuppression-associated. HHV-8 belongs to the subfamily of gamma herpesvirus and is implied in all forms of KS. It promotes a proliferation of spindle cells of endothelial origin, causing cutaneous, mucous or visceral lesions with a wide range of presentation. Patients with AIDS-related KS often respond well to HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) alone. If lesions persist or in case of uncontrolled HIV viremia, there are several other options. Localized, skin lesions can be treated by radiotherapy, cryotherapy, intra-lesional injection or surgical excision. Widespread disease or with internal organ involvement can be treated with interferon α , liposomal anthracyclines or paclitaxel.

Conclusion: The risk of AIDS-related KS has declined since the introduction of HAART in the mid-1990s. However, it remains highly prevalent in HIV-infected patients and can arise at any stage of the disease. Response to treatment is variable according to lesion extension and patient immunity status. KS remains an incurable disease. The knowledge of pathogenic mechanisms involved in KS will allow the discovery of new therapeutic approaches.

Key-words: Kaposi's sarcoma; HHV-8; KSHV; HIV; AIDS; HAART; Antiretroviral therapy; systemic chemotherapy;

ABREVIATURAS

<i>Abreviatura</i>	<i>Designação Completa</i>
AB	Angiomatose bacilar
ABV	Doxorrubicina-bleomicina-vinblastina
ACTG	AIDS Clinical Trial Group
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
bFGF	Factor básico do crescimento de fibroblastos
β-hCG	Gonadotrofina coriônica humana β
CHOP	Ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona
DCM	Doença de Castleman multicêntrica
GIST	Tumor do estroma gastrointestinal
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IRIS	Síndrome inflamatório de reconstituição imune
LANA	Antígeno nuclear associado a latência
LEP	Linfoma de efusão primário
MMP	Metaloproteinase da matriz
mTOR	“Mammalian target of rapamycin”
NF-κB	Factor nuclear-kappa B

<i>Abreviatura</i>	<i>Designação Completa</i>
PCR	“Polimerase chain reaction”
PDGF	Factor de crescimento derivado de plaquetas
PDGFR	Receptor do factor de crescimento derivado de plaquetas
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinase
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SK	Sarcoma de Kaposi
TARVc	Terapêutica anti-retrovírica combinada
TNF-α	Factor de necrose tumoral α
VEB	Vírus Epstein-Barr
VEGF	Factor de crescimento endotelial vascular
VEGFR	Receptor do factor de crescimento endotelial vascular
vIL-6	Interleucina-6 viral
vGPCR	Receptor viral acoplado a proteína G
VHH-8	Vírus herpes humano tipo 8
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO

O Sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia de origem vascular de localização cutânea, mucosa ou visceral (Sanders et al., 2004). Foi descrito pela primeira vez em 1872 por Moritz Kaposi. Tratava-se de uma afecção dermatológica distinta, que, além da pele, atingia também as mucosas e os órgãos internos. Designou-a de “Sarcoma Pigmentoso Múltiplo Idiopático da Pele”. A erupção de nódulos quase simultânea em ambos os pés, seguida do aparecimento em ambas as mãos, sem disseminação aparente através da circulação linfática, sugeria tratar-se de uma doença sistêmica pré-existente. Histologicamente, observou grupos nodulares de pequenas células localizadas na derme e com pigmentação intensa, devido à presença de hemorragias, que conferiam às lesões uma aparência hemangiomatosa. Por este motivo, substituiu por “hemorrágico” o termo “pigmentoso”, de modo a não criar confusão com o melanoma.

No entanto, a doença apenas se tornou mundialmente conhecida um século depois, como uma das manifestações da síndrome que viria a ser designado por SIDA (Antman & Chang, 2000). Estudos epidemiológicos sugeriam uma etiologia infecciosa e, em 1994 foi identificado, nas lesões, um vírus até então desconhecido - o vírus herpes humano tipo 8 (VHH-8). Actualmente, encontram-se descritas 4 variantes de SK: clássico ou esporádico; epidémico, ou relacionado com a SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida); associado a imunossupressão e endémico. Apresentam características histológicas semelhantes, mas surgem em populações específicas e revelam progressão clínica distinta.

FISIOPATOLOGIA DO SARCOMA DE KAPOSI

Os dados epidemiológicos, incluindo a distribuição geográfica restrita do SK, sugeriam a hipótese de uma etiologia infecciosa e a sua possível transmissão por via sexual

até que, em 1994, a descoberta do VHH-8 permitiu um avanço considerável na compreensão da fisiopatologia da doença (Chang et al., 1994). Este vírus foi identificado inicialmente em lesões de doentes com SIDA e, posteriormente, nas restantes formas de SK (Moore & Chang, 1995). Deste modo, é hoje evidente que a presença do VHH-8 representa um factor necessário ao desenvolvimento desta neoplasia. O VHH-8 encontra-se em células do sistema linfático, células mononucleares do sangue periférico, na saliva e no sémen dos doentes com SK (Huang et al., 1995). A maioria dos herpesvírus encontra-se associada a patologias de indivíduos imunocomprometidos, como consequência da reactivação de vírus latentes ou da proliferação de células modificadas. O VHH-8, tal como o vírus Epstein-Barr (VEB) pertence à subfamília dos vírus herpes gama (Moore et al., 1996). Os seus elementos partilham a característica comum de originar doenças neoplásicas, particularmente linfomas e doenças linfoproliferativas. Como sucede com todos os vírus herpes, o ciclo de replicação VHH-8 alterna entre uma fase lítica e uma fase latente. A fase lítica é marcada por replicação viral activa, em que uma vasta gama de moléculas estruturais e replicativas conduz à formação de viriões intactos. Porém, durante a fase de latência, a expressão genética é bastante limitada. O vírus é mantido como um episoma acoplado ao cromossoma da célula hospedeira e, sendo replicado juntamente com ela, é transmitido às células-filhas.

O VHH-8 encontra-se associado ao linfoma de efusão primária (LEP) e à doença de Castleman multicêntrica (DCM). Estas patologias divergem no seu grau de replicação lítica. As lesões de SK apresentam apenas uma pequena quantidade de replicação viral lítica, a DCM encontra-se associada a um elevado nível dessa fase replicativa e o LEP apresenta níveis intermédios (Sullivan et al., 2008).

A sequenciação do genoma do VHH-8 revelou uma extensão de 165-kb com mais de 85 genes codificantes (Antman & Chang, 2000). Ao contrário da maioria dos outros vírus o VHH-8 codifica proteínas homólogas às oncoproteínas humanas com a capacidade de alterar

o ciclo celular, inibindo a apoptose. O antígeno nuclear associado a latência (LANA) é uma das proteínas que contribui para a oncogênese, alterando o funcionamento das proteínas anti-tumorais p53 e retinoblastoma (Sullivan et al., 2008). O receptor viral acoplado a proteína G (vGPCR) activa a proteína anti-apoptótica factor nuclear-kappa B (NF- κ B). O vGPCR também promove a angiogénese, aumentando a expressão do factor de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A) e a activação do receptor-2 do VEGF (VEGFR2), que, por sua vez, activa a via da cinase do fosfatidil-inositol-3 (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR). O VHH-8 codifica ainda um análogo da interleucina-6 (IL-6), a interleucina-6 viral (vIL-6), que estimula a angiogénese e a proliferação celular.

Neste contexto, ocorre uma proliferação de células fusiformes em torno de vasos sanguíneos e linfáticos dilatados, rodeadas de linfócitos, eosinófilos e macrófagos, contendo depósitos de hemossiderina (figura 1). Apesar de a célula de origem ser ainda desconhecida, observa-se, nas células fusiformes, uma elevada expressão de marcadores endoteliais (factor VIIIa), macrófágicos (CD68, CD14) e de células de músculo liso (α -actina) (Hengge et al., 2002). Estes dados sugerem um precursor mesenquimal pluripotente.

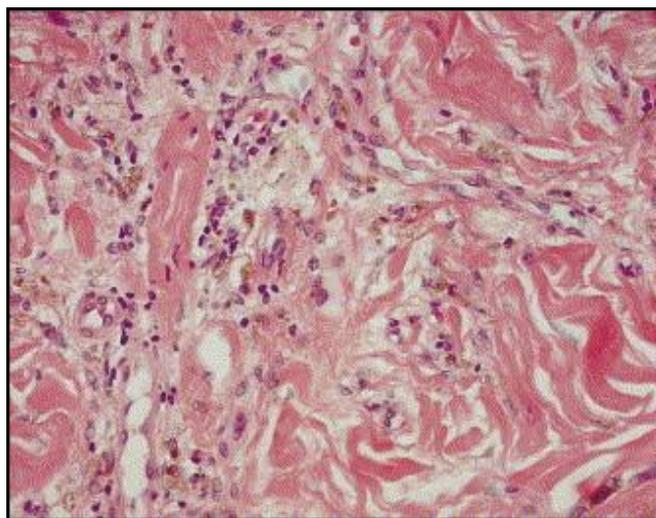


Figura 1 Secção histológica de uma lesão cutânea de SK, observando-se fendas vasculares rodeadas de células fusiformes. (hematoxilina e eosina; ampliação x400). Imagem obtida a partir de Sanders et al., 2004.

Nos doentes infectados por VIH, este vírus interage de forma sinérgica com o VHH-8 (figura 2), observando-se um incremento da replicação de ambos os vírus (Sullivan et al., 2008). Por outro lado, a proteína Tat do VIH induz um aumento na produção de moléculas pelo VHH-8, nomeadamente de IL-6 e de vGPCR, contribuindo para a angiogénese e para a proliferação das células fusiformes (Aboulafia, 2001).

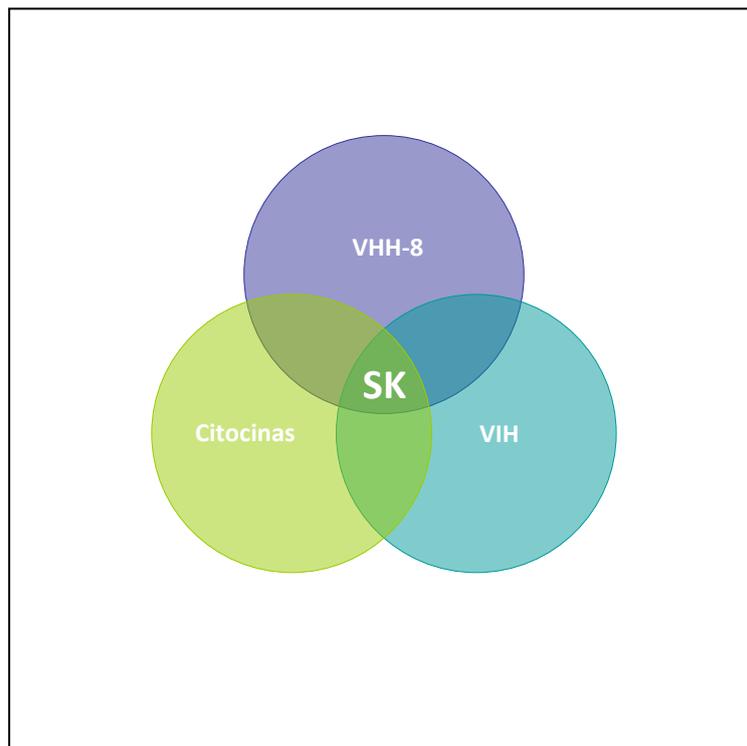


Figura 2. Etiologia do SK relacionado com a SIDA Na patogénese do SK ocorre uma interacção entre o VHH-8, o VIH e várias citocinas.VHH-8 (Vírus herpes humano 8), VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), SK (Sarcoma de Kaposi) Adaptado de Hengge et al., 2002.

OUTRAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO VHH-8

Linfoma de Efusão Primário

O linfoma de efusão primário (LEP) é um sub-tipo específico de linfoma não-Hodgkin que se encontra relacionado com a infecção por VHH-8 (Cesarman et al., 1995). É um linfoma de células B, caracterizado pela sua predileção por cavidades corporais, como os espaços peritoneal, pleural e pericárdico. Por este motivo, é também conhecido como linfoma das cavidades corporais. Constitui menos de 2% dos linfomas associados ao VIH, sendo ainda mais raro nos indivíduos seronegativos para o VIH (Nador et al., 1996). O LEP divide-se nas variantes clássica e sólida. O LEP clássico é caracterizado por um derrame contendo linfócitos de características neoplásicas, enquanto o LEP sólido se manifesta através de massas tecidulares tumorais, sem derrame. No entanto, as células de ambas as formas apresentam morfologia e imunofenótipo semelhante. O diagnóstico de LEP baseia-se normalmente num exame citológico, que, na maioria dos casos, apresenta células malignas contendo VHH-8 no seu núcleo e expressando níveis elevados de IL-6 (Sullivan et al., 2008)

O prognóstico do LEP é reservado, com elevadas morbidade e mortalidade, sobretudo quando ocorrem derrames pleurais, pericárdicos ou peritoneais extensos e recorrentes. A sobrevida média sem tratamento é de 3 meses e de aproximadamente 6 meses com quimioterapia. Não existe uma terapêutica definida para o tratamento do LEP e, devido à sua reduzida incidência, não são exequíveis, presentemente, ensaios clínicos aleatorizados. A resposta à quimioterapia citotóxica com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) é reduzida. Quando é identificada a co-infecção por VIH, torna-se necessária a instituição de terapêutica anti-retrovírica. Observou-se regressão da doença com TARVc (terapêutica anti-retrovírica combinada) e um aumento da sobrevida com terapia anti-viral adjuvante (ganciclovir ou cidofovir) (Casper & Wald, 2007).

Doença de Castleman Multicêntrica

A doença de Castleman (DCM) constitui uma doença linfoproliferativa incomum e agressiva (Casper, 2005). Os seus sintomas sistémicos incluem febre, anemia, adenomegalia generalizada e hipergamaglobulinémia, possivelmente devido ao aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 (Geraminejad et al., 2002). A maioria dos casos de DCM tem o VHH-8 como agente etiológico. A ausência da identificação do vírus em todas as lesões de DCM poderá reflectir limitações técnicas na detecção do VHH-8, a capacidade deste vírus em induzir DCM em locais distantes do tecido biopsado ou sugerir uma etiologia alternativa para um número limitado de casos (Sullivan et al., 2008). O diagnóstico deve ser proposto perante a suspeita de DCM em doentes infectados por VHH-8. Porém, o diagnóstico só poderá ser estabelecido perante o exame patológico de um gânglio linfático ou de um tecido extraganglionar envolvido. A detecção de VHH-8 no tecido biopsado ou no sangue periférico pode auxiliar o diagnóstico. A proteína C- reactiva, a carga viral de VHH-8 e os níveis plasmáticos de IL-6, se disponíveis, podem revelar-se úteis como marcadores da progressão da doença e sua resposta à terapêutica (Stebbing et al., 2008).

Em doentes com DCM e VIH deve ser instituído tratamento com terapêutica anti-retrovírica. No entanto, é necessário ter em conta que foram descritas exacerbações de DCM como manifestação da síndrome de reconstituição imune (IRIS) (Aaron et al., 2002). A quimioterapia sistémica constitui a terapêutica preconizada na DCM: esquemas de associação mais agressivos como CHOP ou ABV (doxorrubicina, bleomicina, vincristina); agentes isolados (etoposido oral, ciclofosfamida, vinblastina); imunomoduladores (talidomida, interferão- α); anticorpos monoclonais contra o receptor da IL-6 (altizumab) ou o contra o CD20 (rituximab). Entre todos estes tratamentos, o rituximab é o que proporciona remissões mais prolongadas. Porém, dada a natureza lítica do VHH-8 na DCM, a terapêutica anti-viral também deve ser tida em consideração. O ganciclovir e o valganciclovir induziram remissão isoladamente ou em associação com outros agentes. (Sullivan et al., 2008)

EPIDEMIOLOGIA

A seroprevalência do VHH-8 sobrepõe-se à distribuição geográfica do SK. Pode atingir os 50% em alguns países da África central, 10-30% nos países do Mediterrâneo e menos de 5% na Europa Ocidental e Estados Unidos da América (Catlynne et al., 1999).

A variante clássica do SK é mais comum nos homens, com um *ratio* homem:mulher de 10-15:1 (Hengge et al., 2002). Afecta maioritariamente homens idosos provenientes da Europa de Leste, de países mediterrânicos ou de ascendência Judaica. A idade média de diagnóstico histológico situa-se na 6ª década de vida.

O SK representa a neoplasia mais prevalente nos doentes com SIDA. Antes do advento da TARVc, a prevalência do SK nestes doentes era cerca de 20.000 vezes superior à verificada na população geral e 300 vezes superior à prevalência noutros indivíduos imunocomprometidos (Beral et al., 1990). O risco de desenvolver SK era superior entre homossexuais masculinos com SIDA. A incidência de SK neste grupo, era 20 vezes mais prevalente do que entre heterossexuais masculinos com SIDA e hemofilia, apresentando o mesmo grau de imunossupressão (Beral et al., 1990). No entanto, a incidência do SK em doentes com SIDA, tem vindo a diminuir com a adopção de comportamentos sexuais mais seguros e, fundamentalmente, devido à introdução da terapêutica anti-retroviral combinada TARVc em meados dos anos 90. Desde então, a incidência de SK em doentes com SIDA diminuiu de 15% em 1996 para 4,9% entre 1997 e 1999 (Aversa et al., 2005).

Anteriormente à epidemia da infecção por VIH, o SK já era relativamente comum na África sub-Sahariana, representando 9% das neoplasias que atingiam o sexo masculino, no Uganda (Antman & Chang, 2000). Com a epidemia da SIDA, a sua incidência aumentou 20 vezes, de tal modo que é agora a neoplasia mais prevalente na África central, onde constitui o tumor mais frequente nos homens e o segundo com maior incidência nas mulheres.

O SK desenvolve-se em 0,1% a 1% dos indivíduos transplantados, em áreas com uma baixa prevalência da doença, podendo atingir os 5% em regiões onde a prevalência é elevada (Regamey et al., 1998). Tal facto resulta principalmente da reactivação do vírus, mas pode representar uma infecção primária transmitida através do órgão transplantado

Transmissão do VHH-8

Os vários modos de transmissão do VHH-8 ainda não foram completamente desvendados. Contudo, estudos epidemiológicos sugerem que pode ser transmitido por via sexual. O VHH-8 é mais prevalente em indivíduos homossexuais do sexo masculino do que na população geral e o risco de infecção aumenta com o número de parceiros sexuais masculinos (Martin et al., 1998). O sexo anal foi identificado como factor de risco. (Melbye et al., 1998). No continente africano, onde a infecção pode ocorrer durante a infância, predominam outros modos de transmissão (Sitas et al., 1999). A transmissão mãe-filho pode ocorrer durante o parto ou por via transplacentar (Mayama et al., 1998). No entanto, a infecção por VHH-8 em algumas áreas também ocorre na pré-puberdade e adolescência, o que sugere a transmissão do vírus através de outra forma de contacto, não sexual. A saliva é, assim, um meio de transmissão provável, nomeadamente, através da pré-mastigação da comida pelas mães das crianças (Sanders et al., 2004).

O risco de transmissão do VHH-8 através do sangue ou seus derivados é bastante reduzido (Cannon et al., 2009).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO SARCOMA DE KAPOSÍ

SK Clássico ou Esporádico

O SK clássico manifesta-se fundamentalmente como doença cutânea. Surge inicialmente sob a forma de máculas ou pápulas arroxeadas nas mãos e nos pés, podendo estender-se aos braços e pernas num período de anos ou décadas. Estas lesões podem confluir, dando origem a placas ou nódulos, firmes e múltiplos (figura 3). A sua evolução é indolente e prolongada (tabela I). Em cerca de 10% dos doentes, atinge também mucosas e órgãos internos (Antman & Chang, 2000). Linfedema, estase venosa e hiperqueratose constituem complicações comuns. Alguns estudos apontam para um risco aumentado de neoplasias secundárias, designadamente linfomas não-Hodgkin. A sua ocorrência pode atribuir-se a imunossupressão decorrente da idade, factores genéticos, história de outras neoplasias ou infecções concomitantes, como a malária (Iscovich et al., 1999). Contrariamente, outros autores defendem que a activação imunitária constitui um factor necessário ao desenvolvimento do SK (Monini et al., 1999). Estas hipóteses antagónicas são um reflexo da complexidade dos mecanismos imunológicos envolvidos na patogénese do SK. Factores como higiene deficiente, história de asma ou alergias foram associados ao desenvolvimento de SK clássico em doentes italianos (Goedert et al., 2002). O uso tópico cutâneo de corticosteróides também aumenta o risco do desenvolvimento de SK, apontando para uma possível relação com a dermatite crónica ou mesmo com a utilização de corticosteróides tópicos.

Tabela I. Variantes do SK e principais características associadas (adaptado de Aboulafia, 2001)

Tipo	Grupo de Risco	Lesões Mucosas	Adenomegalias	Atingimento Visceral	Sobrevida
Clássico	Homens idosos da Europa de Leste ou países mediterrânicos	Raras	Ocasionais	Ocasional	Anos ou décadas
Endémica	Adultos e crianças africanas	Raras	Ocasionais	Ocasional	Meses ou anos

Associado a Imunossupressão	Indivíduos transplantados	Frequentes	Frequentes	Ocasional	Meses ou anos
Relacionado com SIDA	Adultos infectados por VIH, nomeadamente homossexuais masculinos	Frequentes	Frequentes	Frequente	Semanas ou meses



Figura 3. Nódulos de SK clássico no pé de um doente idoso italiano. (Imagem obtida a partir de Geraminejad et al., 2002).

SK Endémico

O SK endémico é mais comum na África sub-Sahariana. Apresenta 4 variantes (Aboulafia, 2001). A forma nodular manifesta-se como doença cutânea benigna semelhante ao SK clássico. Surge em adultos jovens, maioritariamente do sexo masculino, com uma idade média de 35 anos. A forma agressiva distingue-se da anterior devido a ocorrência de maior disseminação visceral e linfática, sendo geralmente fatal num período de 5 a 7 anos. A

variante florida apresenta envolvimento mucocutâneo e visceral, observando-se uma escassa resposta à terapêutica convencional. Por último, a forma linfadenopática ocorre principalmente em crianças com idade média de 3 anos, verificando-se rápida disseminação para gânglios linfáticos e órgãos viscerais. Na região Sul e Oriental do continente africano, o SK linfadenopático representa 25 a 50% dos sarcomas de tecidos moles em crianças e 2 a 10% das neoplasias, na mesma faixa etária. (Athale et al., 1995). Apresenta um crescimento rápido, causando a morte dentro de 1 a 2 anos.



Figura 4. SK cutâneo extenso no membro inferior e na região dorsal de um doente do Uganda. (Imagem obtida a partir de Sullivan et al., 2008).

SK associado a Imunossupressão ou Iatrogénico

O SK também foi descrito em doentes transplantados ou a efectuar terapêutica imunossupressora para diversas patologias. Neste grupo de doentes, a incidência de SK é 100 vezes superior à da população geral (Penn, 1995). Numa série de 2099 doentes transplantados, 12 (0,6%) desenvolveram SK (Shepherd et al., 1997). O diagnóstico de SK no seguimento de um transplante é efectuado, em média entre os 29 e 31 meses (Lesnoni La Parola et al., 1997). Este tipo de SK tende a revelar-se agressivo em cerca de metade dos doentes, envolvendo gânglios linfáticos, mucosas e órgãos viscerais em cerca de metade dos doentes, por vezes na

ausência de lesões cutâneas (Penn, 1995). A presença simultânea de linfoma, tuberculose ou infecção por VIH por transfusão torna difícil o diagnóstico preciso de SK. Contudo, a descontinuação da terapêutica imunossupressora pode condicionar a regressão da doença. Esta variante do SK demonstra a importância da imunossupressão na sua patogénese. Efectivamente, tanto a imunossupressão como a activação imunitária condicionam a história natural da infecção por HHV-8 de forma bastante complexa.

SK Epidémico, relacionado com a SIDA

O SK epidémico constitui uma das primeiras manifestações da infecção por VIH, tratando-se da neoplasia associada à SIDA mais comum. Esta variante do SK foi identificada pela primeira vez em indivíduos homossexuais, no ano de 1981 (Friedman-Kien et al., 1982). Nestes indivíduos, observou-se uma supressão marcada da imunidade celular associada à ocorrência de infecções oportunistas, quadro que mais tarde viria a tomar a designação de SIDA. O SK relacionado com a SIDA assume uma apresentação clínica variável, desde lesões cutâneas isoladas até ao envolvimento generalizado de órgãos internos. A maioria dos doentes apresenta doença cutânea. Esta surge sob a forma de máculas multifocais violáceas de localização mais frequente nos pés, pernas, face (particularmente no nariz) e órgãos genitais (figura 3). As lesões podem disseminar rapidamente e progredir para a formação de pápulas ou nódulos (Sanders et al., 2004). As lesões não são dolorosas ou pruríticas e assumem uma disposição contínua, ao longo das linhas de tensão da pele

A disseminação extra-cutânea é frequente, principalmente em doentes não submetidos a terapêutica anti-viral. O envolvimento da cavidade oral ocorre em cerca de 1/3 dos doentes, constituindo a primeira manifestação da doença em cerca de 15%. Neste caso, o diagnóstico é efectuado pelo médico dentista. As estruturas mais comumente afectadas são o palato e as

gengivas (figura 5). As lesões intra-orais podem ser traumatizadas facilmente, durante a mastigação, podendo originar ulceração, hemorragia ou infecção secundária.

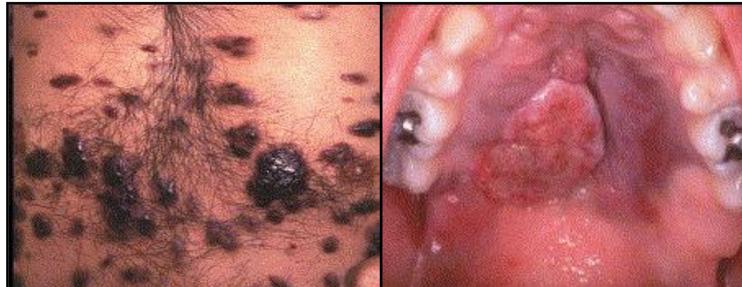


Figura 3. Manifestações do SK num doente com SIDA. À esquerda: nódulos castanhos e arroxeados, distribuídos pela região torácica e abdominal. À direita: lesões avermelhadas localizadas no palato e na gengiva superior. (Imagem obtida a partir de Hengge et al., 2002)

Antes da era da TARVc, o acometimento gastrointestinal era de 40% no momento do diagnóstico e de 80% em séries de autópsia (Ioachim e tal., 1995). As lesões digestivas são geralmente assintomáticas, embora as mais extensas possam determinar disfagia, dor abdominal, náuseas, vômitos, hemorragia digestiva alta ou baixa, mal absorção, oclusão intestinal ou diarreia. Pode ocorrer, também, compromisso da vesícula e vias biliares, com um quadro de icterícia obstrutiva.

O SK pulmonar também era comum, podendo acompanhar-se de dispneia, tosse, hemoptise, toracalgia ou constituir um achado assintomático na radiografia do tórax.

Em 20% dos doentes, eram atingidos os anexos oculares, com o aparecimento de lesões maculares relativamente benignas na conjuntiva.

As lesões do SK relacionado com a SIDA podem regredir espontaneamente, ainda que outras possam surgir na sua vizinhança. Porém, tendem a recorrer no seguimento de patologias concomitantes, designadamente infecções oportunistas (Hengge et al., 2002).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial do SK cutâneo integra, entre outros, o hemangioma, o angiossarcoma cutâneo, a acroangiodermatite (pseudo-sarcoma de Kaposi) e a angiomatose bacilar (AB) (Chor & Santa Cruz, 1992). O angiossarcoma cutâneo manifesta-se sob a forma de placas ou pápulas e localiza-se, habitualmente, na face e no escalpe de doentes idosos, ou em áreas de linfedema crónico. Na região da cabeça e do pescoço pode acompanhar-se de edema facial. A acroangiodermatite, ou pseudo-sarcoma de Kaposi, surge em doentes com fístulas ou malformações arterio-venosas e hipertensão venosa dos membros inferiores. Desenvolvem-se pápulas ou nódulos, que se distinguem do SK pela ausência de células fusiformes (Larralde et al., 2001). A AB é causada por bacilos gram-negativos do género *Bartonella*, e é tratada facilmente com antibiótico. As lesões cutâneas da AB surgem geralmente como pápulas vermelhas numerosas que se expandem gradualmente até à formação de nódulos ou lesões pedunculadas que se podem tornar friáveis. Pode associar-se uma síndrome gripal. No entanto, a AB e o SK podem surgir simultaneamente no mesmo doente. Além disso, as lesões de AB podem acompanhar-se de neovascularização e áreas sólidas de células fusiformes, à semelhança do SK. O diagnóstico de AB pode ser estabelecido definitivamente com a identificação do agente etiológico através da coloração de Warthin-Starry (Caldwell et al., 1996).

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SK tem como ponto de partida o exame físico. Deste modo, deve ser realizada uma observação cuidadosa da pele e da cavidade oral.

Perante lesões suspeitas, o diagnóstico pode ser confirmado através de biopsia cutânea. Tratando-se de SK, observa-se, histologicamente, uma proliferação de células fusiformes e endoteliais, com extravasão de glóbulos vermelhos e, em alguns casos, um infiltrado inflamatório (Hengge et al., 2002). A biopsia reveste-se de particular importância em lesões atípicas, associadas a sintomas sistémicos de aparecimento súbito. Permite excluir angiomatose bacilar, a alternativa mais importante a ter em conta no diagnóstico diferencial.

O ADN do VHH-8 pode ser identificado recorrendo à PCR (polymerase chain reaction) em praticamente todas as biopsias de SK (Cattani et al., 1998)

A detecção do ADN viral no sangue periférico pode contribuir para o diagnóstico de SK. Contudo, em doentes com SK a virémia não é universal, o que limita o recurso à PCR no seu diagnóstico. Na verdade, o ADN de VHH-8 no sangue periférico apenas é detectado em cerca de 50% dos doentes infectados por este vírus (Antman & Chang, 2000). Por sua vez, estudos realizados em indivíduos com SIDA e DCM, detectaram a presença de VHH-8 por PCR em, praticamente, 100% dos casos. Em doentes com DCM sem SIDA, a presença de VHH-8 no sangue periférico apenas foi detectada em 40% a 50% dos doentes (Geraminejad et al., 2002)

Vários tipos de testes serológicos podem ser aplicados na determinação dos títulos de anticorpos anti-VHH-8. Estes são detectáveis em 70% a 90% dos doentes com SK e em praticamente 100% dos indivíduos imunocompetentes com a doença (Antman & Chang, 2000). Apesar do seu carácter permanente na maioria dos indivíduos infectados com o VHH-8, os anticorpos contra este vírus podem desaparecer nos doentes com SIDA, designadamente na fase final da doença. Não obstante a elevada sensibilidade dos testes serológicos, existe uma grande discrepância entre os vários métodos disponíveis (Sullivan et al., 2009). A sua utilidade clínica é limitada, aplicando-se apenas na elaboração de estudos epidemiológicos ou de investigação.

Em indivíduos infectados por VIH importa requisitar a contagem de linfócitos T CD4 e a carga viral plasmática de VIH.

A radiografia pode revelar-se útil na pesquisa de lesões pulmonares. Contudo, os achados radiográficos do SK pulmonar são variáveis e pouco específicos, podendo observar-se infiltrados nodulares, intersticiais ou alveolares, derrame pleural, adenomegalias hilares ou mediastínicas, ou mesmo um nódulo pulmonar isolado. A broncoscopia deve ser realizada no contexto de uma radiografia anormal ou perante sintomas respiratórios persistentes, na ausência de outra causa identificável. Na broncoscopia, a visualização de lesões violáceas ligeiramente elevadas permite o diagnóstico presuntivo de SK. Geralmente não se faz biopsia, devido ao risco de hemorragia (Restrepo & Ocazonez, 2011).

O cintigrama com gálio ou tálio poderá ser útil no diagnóstico diferencial entre o SK e uma infecção pulmonar. Com efeito, as lesões de SK pulmonar demonstram habitualmente uma grande captação de tálio, enquanto que as infecções captam tipicamente gálio. Este exame revestia-se de maior importância anteriormente à generalização da TARVc, assumindo presentemente menor relevância clínica.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é a maneira mais simples de inquirir o envolvimento gastrointestinal. A realização de endoscopia ou colonoscopia deve ser reservada para doentes com teste positivo ou com sintomas digestivos. As lesões de SK gastrointestinal são facilmente reconhecidas pelo endoscopista. Tipicamente constituem nódulos vasculares isolados ou confluentes e podem ocorrer em qualquer segmento do tubo digestivo (Ioachim et al., 1995). A biopsia nem sempre é conclusiva, devido à frequente localização submucosa das lesões. Habitualmente é desnecessária a realização de TAC torácica, abdominal ou pélvica.

TERAPÊUTICA DO SARCOMA DE KAPOSI

Embora possam ser empregues diversas modalidades no tratamento do SK, este permanece uma doença incurável. Por outro lado, pode assumir diversas manifestações, desde lesões cutâneo-mucosas localizadas e indolentes, até lesões viscerais extensas e rapidamente progressivas. Neste contexto, o tratamento do SK deve tomar em consideração a variante a tratar, a extensão das lesões, os órgãos envolvidos, a natureza dos sintomas e o ritmo de progressão da doença. Os objectivos principais da terapêutica incluem a regressão das lesões, a diminuição da sintomatologia associada, a minimização do compromisso visceral, o impedimento da progressão da doença, a redução do seu impacto cosmético ou psicológico e, eventualmente, a sua remissão (Abouafia, 2001). Encontram-se disponíveis várias medidas terapêuticas locais para o controlo de lesões pequenas e assintomáticas, ao passo que vários agentes sistémicos podem ser utilizados no tratamento de lesões mais agressivas (tabela II). Outras modalidades terapêuticas ainda se encontram sob investigação.

Tabela II. Modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do SK

Terapêutica do SK	
Local	Radioterapia
	Injecção intra-lesional
	Crioterapia
	Laser
	Cirurgia
Sistémica	Interferão α
	Quimioterapia
	(bleomicina, vinblastina, antraciclina, paclitaxel)

	Antraciclina lipossômica Paclitaxel Anti-herpéticos
Experimental	β-hCG Retinóides Inibidores da Angiogênese (talidomida, bevacizumab) Inibidores MMP (Col-3) Inibidores TK (sorafenib, sunitinib) Inibidores PI3K/mTOR (rapamicina, sirolimus)

SK Clássico

As primeiras medidas terapêuticas a surgir destinavam-se ao SK clássico, tendo sido divulgadas pequenos estudos ou na descrição casos clínicos individuais (Aboulafia, 2001). O SK Clássico apresenta geralmente uma boa resposta à terapêutica local, embora a doença seja frequentemente multifocal e com tendência a recorrer. Numa série de 129 doentes, apenas 30% se encontravam livres de doença 10 anos depois, tendo um morrido de SK. (Brenner et al., 1999). O mesmo estudo apresentava a biopsia excisional como uma terapêutica eficaz em doentes com lesões solitárias, sendo também apropriada no tratamento de recorrências ressecáveis. Em 52 doentes submetidos a cirurgia como tratamento primário, em 29 (56%) o intervalo de tempo até nova recorrência variou entre 1 a 162 meses (mediana de 15 meses). Uma vez estabelecido o diagnóstico, impõe-se um estreito acompanhamento dos doentes imunocompetentes, assintomáticos e com uma lenta progressão da doença. No entanto, em

casos pontuais a doença reduz espontaneamente, podendo mesmo não recorrer durante períodos bastante longos. O grau de resposta situa-se entre os 60% e os 95%, com uma diminuição da dimensão das lesões em 85% dos doentes e remissão da doença em 50% (Brenner et al., 1999).

Doentes com SK clássico extenso ou recorrente podem ser tratados com uma combinação de cirurgia, quimio e radioterapia ou apenas quimioterapia. Os agentes que a integram são os mesmos que se utilizam no tratamento do SK associado à SIDA: vinblastina, bleomicina, doxorubicina, vincristina e interferão α , isoladamente ou em combinação. O etoposido apresenta um nível de resposta superior ao da vinblastina (Brambilla et al., 1994). A injeção intra-lesional de interferão α representa também uma alternativa à rádio ou quimioterapia sistémica, sendo desprovida de toxicidade sistémica (Antman & Chang, 2000). A sua administração subcutânea é também eficaz, não se eximindo porém dos efeitos secundários sistémicos. Um estudo avaliou o efeito da perfusão hipertérmica (40°C) de factor de necrose tumoral e melfalan, durante um período de 90 minutos, no membro afectado pelo SK em 5 doentes, verificando-se resposta em todos eles (Lev-Chelouche et al., 1999).

SK Endémico

Os fármacos utilizados no tratamento do SK clássico também se mostraram eficazes no tratamento do SK endémico, que responde favoravelmente à terapêutica sistémica, com excepção da variante linfadenopática. Em 47 doentes sul-africanos com SK e seronegativos para o VIH, a resposta ao tratamento com rádio ou quimioterapia foi superior a 80% (Stein et al., 1994).

SK associado a Imunossupressão

O SK associado a imunossupressão geralmente regride após a suspensão, redução ou modificação da terapêutica imunossupressora. No entanto, importa não esquecer que a suspensão ou redução da imunossupressão nos indivíduos submetidos a transplante renal conduziu a uma rejeição do enxerto em aproximadamente metade dos casos (Lesnoni La Parola et al., 1997). Deste modo, a descontinuação da terapêutica imunossupressora constitui uma opção em transplantados renais desde que existam condições para a realização de diálise. A suspensão ou redução da terapêutica imunossupressora em 13 doentes transplantados renais com SK (associada a rádio-quimioterapia em 2 doentes) determinou remissão completa em 9 e parcial em 2, tendo ocorrido 4 rejeições de transplante (Montagnino et al., 1994). Porém, noutro estudo, apenas 4 de 10 doentes apresentaram remissão completa com a redução da terapêutica imunossupressora (Lesnoni La Parola et al., 1997). A alteração da dose de agentes imunossupressores pode revelar-se mais problemática no caso de receptores de transplantes cardíacos ou hepáticos (Aboulafia, 2001). Nas situações em que esta se revela infrutífera, os agentes utilizados no tratamento do SK clássico ou associado à SIDA representam uma alternativa eficaz, designadamente a combinação de doxorubicina, bleomicina e vincristina (Shepherd et al., 1997).

O sirolimus e a rapamicina apresentam simultaneamente actividade anti-tumoral e o efeito imunossupressor necessário para prevenir a rejeição do enxerto (Stallone et al., 2005). Apresentam uma actividade anti-angiogénica, através da inibição do VEGF (factor de crescimento endotelial vascular) e, ao mesmo tempo, impedem a proliferação celular, com a inibição da via mTOR (mammalian target of rapamycin) (Uldrick & Whitby, 2011). Esta actividade dual proporciona, assim, uma acção imunossupressora sem risco aumentado de desenvolvimento de SK, em doentes submetidos a transplantação.

SK Relacionado com a SIDA

A TARVc encontra-se indicada em todos os doentes com SK relacionado com a SIDA. No entanto, problemas como resistência, fraca adesão ao tratamento ou resposta insuficiente tornam necessário o recurso simultâneo a outras alternativas. A decisão terapêutica deve basear-se na extensão e progressão das lesões, no envolvimento visceral sintomática, na carga viral de VIH e no estado imunitário do doente (contagem de células CD4 e condição clínica global). (Aversa et al., 2005)

ESTADIAMENTO DO SK RELACIONADO COM A SIDA

O AIDS Clinical Trial Group (ACTG) elaborou um sistema de estadiamento para o SK relacionado com a SIDA, que se baseia na extensão do tumor (T), no estado imunitário do doente (I) e na presença de doença sistémica (S) (Bower et al., 2008) O baixo risco é representado com um 0 e um alto risco é assinalado com o número 1. Assim, T₀, I₀ e S₀ representam baixo risco e T₁, I₁ e S₁ significam risco elevado (tabela III).

Tabela III. Estadiamento do *AIDS Clinical Trials Group* para o SK (adaptado de Krown et al., 1997)

Estadiamento TIS do SK	Baixo Risco (0) todos os seguintes	Alto risco (1) qualquer dos seguintes
Tumor (T)	Confinado à pele, gânglios linfáticos ou doença oral mínima	Edema ou ulceração associados ao tumor Lesões orais extensas Lesões gastrointestinais Lesões viscerais não ganglionares
Estado imunitário (I)	Contagem de linfócitos T CD4 ≥ 150 células/mm ³	Contagem de linfócitos T CD4 < 150 células/mm ³

Doença sistêmica (S)	Índice de Karnofsky ≥ 70	Índice de Karnofsky < 70 Presença de sintomas B ^a
	Ausência de sintomas B ^a	
	Sem história de outra doença ^b relacionada com SIDA	História de outra doença ^b relacionada com SIDA

^aFebre inexplicada, suores nocturnos, perda de peso involuntária $> 10\%$, ou diarreia persistentes durante mais de 2 semanas

^bInfecção oportunista, doença neurológica ou linfoma.

O estudo de 294 doentes com SK, entre 1989 e 1995, confirmou que cada uma destas variáveis (extensão do tumor, estado imunitário e doença sistêmica) se encontrava correlacionada de modo independente com a sobrevida. Importa não esquecer que este sistema de estadiamento foi elaborado antes da implementação da TARVc, que causando uma melhoria significativa na sobrevida, deslocou um grande número de doentes para o grupo de baixo risco. Neste contexto, o valor prognóstico deste sistema de estadiamento foi questionado e um estudo sugeriu que apenas os parâmetros T e S contribuiriam para a identificação dos doentes com prognóstico desfavorável (Mbulaiteye et al., 2003) Assim, foram identificados duas categorias na resposta à TARVc: uma com boa resposta à terapêutica (T₀S₀, T₁S₀ e T₀S₁) e outra com resposta mais reduzida (T₁S₁). Verificou-se que a sobrevivência aos 3 anos dos doentes com pior prognóstico (T₁S₁) era consideravelmente inferior (53%) à dos doentes com prognóstico favorável (88%) ou com apenas um parâmetro desfavorável (81% para T₁ e 80% para S₁). Doentes de baixo risco podem ser tratados apenas com TARVc, ao passo que os doentes de alto risco, com menor sobrevida, devem ser tratados, simultaneamente com TARVc e quimioterapia sistêmica.

Posteriormente à implementação da TARVc no tratamento dos doentes infectados por VIH, o US HIV/AIDS Cancer Match study estabeleceu um índice de prognóstico de 0 a 15, com início em 10 (Mocroft et al., 2004). O aparecimento do SK como doença definidora de SIDA (- 3 pontos) e uma contagem crescente de linfócitos CD4 (- 1 ponto por cada 100 células/mm³ no momento do diagnóstico de SK) contribuem para um melhor prognóstico,

enquanto uma idade superior a 50 anos (+ 2) e um estágio S₁ (+ 3) determinam um prognóstico mais reservado. Deste modo, foi sugerido que doentes com um índice de prognóstico desfavorável (índice > 12) devem iniciar desde logo tratamento com uma combinação de TARVc e quimioterapia sistémica, enquanto que nos doentes com melhor prognóstico (*score* < 5) a TARVc é suficiente, mesmo perante lesões T₁.

O ACTG também estabeleceu critérios uniformes para uma avaliação ao tratamento da resposta do SK relacionado com a SIDA (tabela IV). No entanto, estes critérios nem sempre são úteis, estando em curso a avaliação de novos critérios, baseados no impacto da terapêutica sobre os sintomas da doença. Por outro lado, as lesões do SK nem sempre permitem a medição bidimensional requerida, o que torna difícil uma avaliação rigorosa da sua resposta ao tratamento.

Tabela IV. Critérios de Resposta para o SK associado ao VIH (adaptado de Bower et al., 2008)

Resposta Completa (RC)

Resolução completa do SK, sem aparecimento de novas lesões, durante pelo menos 4 semanas. Em lesões planas pigmentadas, é necessária biopsia para confirmar a ausência de SK residual. Em lesões do tubo digestivo, torna-se necessário a repetição de endoscopias para confirmar a resolução completa de doença visceral previamente detectada.

Resposta Clínica Completa (RCC)

Doentes sem lesões residuais de SK detectáveis durante pelo menos 4 semanas, em que a resposta não foi confirmada por biopsia e/ou repetição de endoscopia.

Resposta Parcial (RP)

Um ou mais dos seguintes na ausência de (i) novas lesões cutâneas, (ii) novas lesões orais ou viscerais, (iii) aumento do edema associado a lesões de SK e (iv) diminuição igual ou superior a 25% no produto dos diâmetros bidimensionais de qualquer lesão:

1. Uma diminuição igual ou superior a 50% no número de lesões cutâneas, orais e/ou viscerais mensuráveis;

2. Uma diminuição igual ou superior a 50% no tamanho das lesões, definido por um dos seguintes critérios:
 - (a) uma diminuição igual ou superior a 50% na soma dos produtos dos maiores diâmetros bidimensionais das lesões;
 - (b) um aplanamento completo de pelo menos 50% das lesões;
 - (c) onde 75% das lesões nodulares se tornam lesões planas endurecidas.

Doença Estável (DE)

Qualquer resposta que não preencha os critérios supramencionados.

Doença Progressiva (DP)

Qualquer dos seguintes:

1. Aumento igual ou superior a 25% no produto dos diâmetros bidimensionais de qualquer lesão;
2. Aparecimento de novas lesões
3. Elevação de 25% das lesões planas
4. Aparecimento ou aumento de edema associado às lesões.

TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA COMBINADA (TARVc)

A introdução da Terapêutica anti-retrovírica combinada (TARVc), em meados dos anos 90, conduziu a um declínio substancial da incidência do SK associado à SIDA, diminuindo a gravidade das suas manifestações, bem como a morbilidade e mortalidade a ele associadas (Hengge et al., 2002). Entre 1997 e 1998 (era TARVc) o risco de um doente infectado por VIH desenvolver SK, comparativamente à era pré-TARVc (1992-1994) era de 0,08, o que representa uma redução substancial nesta doença oncológica (Di Lorenzo et al., 2007). Neste contexto, a incidência do SK em indivíduos com SIDA deixou de ser 22100 vezes superior relativamente à população geral, na era pré TARVc (1990-1995), para passar a ser 3640 vezes superior, na era TARVc (1996-2002). No entanto, o risco de SK permanece elevado em pessoas infectadas por VIH, representando a neoplasia mais frequente neste grupo

de indivíduos. Por outro lado, na África sub-sariana, onde a co-infecção por VIH e VHH-8 é elevada, o acesso a anti-retrovíricos é ainda limitado, pelo que o SK representa um problema crescente de saúde pública. Por conseguinte, a maioria, senão todos os doentes com SK associado a infecção por VIH devem efectuar terapêutica anti-retrovírica, uma vez que esquemas eficazes se encontram associados a uma redução da incidência de sarcoma e a uma regressão no número e dimensão das lesões existentes. A combinação de agentes anti-retrovíricos associa um inibidor da protease ou um inibidor da transcriptase inversa não análogo dos nucleósidos a dois inibidores da transcriptase inversa análogos dos nucleósidos. Os mecanismos através dos quais a TARVc condiciona o crescimento das lesões do SK ainda não se encontram inteiramente compreendidos. De facto, os fármacos anti-retrovíricos, exercem uma actividade muito residual contra o VHH-8. No entanto, a inibição da replicação do VIH e o incremento da resposta imunitária desempenham um papel activo na regressão do SK (Aboulaflia, 2001). Os inibidores da protease, em particular, exercem possivelmente uma actividade angiogénica directa nas lesões (Uldrick & Whitby, 2011). No entanto, os protocolos que incluem inibidores da protease demonstram igual eficácia aos esquemas com inibidores da transcriptase inversa não análogos dos nucleósidos, apesar de não terem sido comparados através de um estudo prospectivo (Portsmouth et al., 2003). A terapêutica com TARVc alcança níveis elevados na remissão do SK, tendo sido observada uma resposta de 86% (Sgadari et al., 2002). Apesar da resposta ao tratamento com TARVc aumentar a contagem de linfócitos CD4 acima dos níveis associados a imunossupressão, alguns doentes continuam a desenvolver SK relacionado com a SIDA. Além disso, podem surgir problemas de resistência ou de fraca adesão ao tratamento (Uldrick & Whitby, 2011). Assim, a resposta pode revelar-se imprevisível, tornando necessária a instituição de terapêutica local ou sistémica concomitante.

Contudo, foi identificado um fenómeno de agravamento paradoxal da situação clínica, induzido pelo início da terapêutica com TARVc. Trata-se da síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), que é acompanhada de um aumento da contagem de linfócitos CD4 e de um rápido declínio na carga viral de VIH (Uldrick & Whitby, 2011). As estimativas da incidência de IRIS variam consoante os estudos. De 150 doentes que nunca haviam sido medicados com TARVc para o tratamento da infecção por VIH, em 10 (7%) observaram-se desenvolvimento de novas lesões e aceleração da progressão de lesões estabelecidas, durante os primeiros 2 meses de tratamento (Bower et al., 2005).

Com a continuação da TARVc assiste-se, normalmente, à resolução da IRIS. No entanto, pode ser necessária a associação de quimioterapia sistémica, nomeadamente em doentes com envolvimento pulmonar (Uldrick & Whitby, 2011).

TERAPÊUTICA LOCAL

As abordagens terapêuticas locais aplicam-se, fundamentalmente, no tratamento de lesões localizadas, com necessidade de alívio sintomático ou correcção estética. Assumem também particular importância em indivíduos com co-morbilidades significativas ou com lesões refractárias a medidas sistémicas. Não impedem, porém, o aparecimento de novas lesões em regiões não tratadas (Bower et al., 2008).

Radioterapia

A radioterapia mostra-se eficaz no tratamento sintomático de lesões sem dimensão suficiente para tratamento sistémico mas suficientemente extensas para não serem tratadas com quimioterapia intra-lesional (Swift, 1996). A radioterapia pode mesmo constituir a única

opção viável em alguns doentes com lesões isoladas e dolorosas, em que o mau estado geral ou função hepática excluem a quimioterapia. Está também indicada na redução de sintomatologia causada por efeito de massa - grandes lesões da cavidade oral, adenomegalias dolorosas e localizadas e linfedema generalizado das extremidades. As reacções cutâneas resultantes da radioterapia, nomeadamente epidermite exsudativa ou ulcerações, apesar de frequentes, resolvem espontaneamente dentro de 2 semanas após a conclusão do tratamento. São raros os relatos de sequelas tardias, que podem incluir descamação, hiperpigmentação, fibrose ou linfedema. Doentes com lesões mucosas de SK desenvolvem frequentemente mucosite, na sequência do tratamento com radioterapia (Aboulafia, 2001).

Injecção Intra-Lesional

Lesões cutâneas e orais de pequena dimensão podem ser tratadas com injecção intralesional de vincristina ou vinblastina, em doses baixas. A vinblastina é o agente mais utilizado e apresenta um nível de resposta de 70% (Ramirez-Amador et al., 2002). Para lesões cutâneas são injectados 0,1-0,5 mg de vinblastina (em 0,1-0,5 mg de solução) por cada cm² de lesão. A dose máxima não deve exceder os 2 mg. Após um intervalo de 3 semanas, cada lesão pode vir a necessitar de uma ou duas injecções adicionais para a obtenção de resposta máxima. As lesões, habitualmente, regridem mas nem sempre desaparecem por completo. Os efeitos secundários incluem hiperpigmentação pós-inflamatória, dor no local de injecção, edema e síndrome gripal.

O gel de alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinóico) a 0,1% é um agente tópico eficaz na regressão de lesões cutâneas. Pode ser aplicado pelo próprio doente, 2 a 4 vezes ao dia e necessita de 4 a 8 semanas para que se comece a manifestar a sua acção, observando-se resposta parcial em aproximadamente 30% dos doentes (Bower et al., 2008). Apesar de bem tolerada, pode causar eritema e prurido no local de aplicação. A administração oral de 60-100

mg/dia de alitretinoína alcançou uma resposta anti-tumoral de 37% (Miles et al., 2002). Os efeitos secundários observados incluíam fadiga, secura cutânea, alopecia e elevação dos triglicéridos. A maioria dos doentes também se encontrava medicada com terapêutica anti-retrovírica, cuja influência na resposta ao tratamento não pode ser concretamente determinada. Os custos da alitretinoína são avultados, o que inviabiliza a sua utilização na prática clínica.

Crioterapia

A crioterapia consiste na aplicação tópica de nitrogénio líquido e é particularmente útil em pequenas lesões da face, pescoço e mãos de dimensão inferior a 1 cm (Mitsuyasu, 2000). O tratamento é efectuado de 3 em 3 semanas, com uma média de 3 tratamentos para a obtenção de uma resposta máxima. A percentagem de resposta completa é de 80% às 11 semanas, com uma duração de resposta superior a 6 semanas (Tappero et al., 1991). Tem a vantagem de causar pouco desconforto e a possibilidade de ser utilizada várias vezes, em conjugação com outras modalidades terapêuticas. Pode, no entanto, causar hipopigmentação cutânea. O seu limite de penetração impossibilita que seja utilizada em lesões de maior dimensão e profundidade.

Terapêutica Fotodinâmica

A terapêutica fotodinâmica fundamenta-se na activação pela luz de um fármaco fotossensível, que se acumule preferencialmente no tecido tumoral. Tem sido utilizada com sucesso, em pequenas lesões cutâneas com impacto cosmético negativo e, também, em lesões orais de dimensões superiores (Aboulafia, 2001). A administração intra-venosa de fotofrina 48h antes de exposição a 100-300 J/cm² de um feixe de luz de 630 nm obteve uma resposta em 96% dos doentes (33% resposta completa, 63% resposta parcial) (Bernstein et al., 1999).

Cirurgia e Laser

A excisão local encontra-se indicada em lesões únicas, particularmente problemáticas e em locais particularmente sensíveis, como a pálpebra, o corpo peniano ou a cavidade oral (Hengge et al., 2002). No entanto, a obtenção de margens de segurança aparentemente livres de doença não significa necessariamente excisão completa do tecido tumoral, traduzindo-se frequentemente na recorrência local das lesões. Pode ser necessária a realização de *cirurgia major* em lesões profundas causando hemorragia, oclusão intestinal ou dor intensa.

A fotocoagulação com laser é eficaz na eliminação de pequenas lesões maculares podendo também contribuir para a diminuição da sintomatologia dolorosa ou hemorrágica associada a lesões de maiores dimensões (Marchell & Alster, 1997)

TERAPÊUTICA SISTÊMICA

Em doentes com SK extenso, disseminado e rapidamente progressivo, recorre-se geralmente a terapêutica sistémica com quimioterapia citotóxica ou interferão α . A decisão de iniciar quimioterapia sistémica baseia-se na extensão do SK e noutros parâmetros, tais como a condição clínica do doente, as reservas hepática e medular, o grau de imunossupressão (contagem de linfócitos CD4) e medicação concomitante. Representam indicações típicas para o tratamento sistémico: envolvimento cutâneo generalizado (mais de 20-25 lesões), SK que não responde ao tratamento local, edema extenso, envolvimento visceral sintomático ou o deflagrar de IRIS. (Di Lorenzo et al., 2007). Neste contexto, a doxorrubicina ou daunorrubicina liposómicas são utilizadas como terapêutica de 1ª linha. Na ausência de resposta, são utilizados outros agentes: interferão α , bleomicina, vinblastina, doxorrubicina não-liposómica, etoposido, e paclitaxel, isoladamente ou em associação.

Quimioterapia Citotóxica

Antes do advento dos anti-retrovíricos, a combinação de vincristina e bleomicina com ou sem doxorubicina (ABV ou BV) era considerado o regime quimioterapêutico padrão no tratamento do SK relacionado com a SIDA. Estes agentes determinavam uma rápida regressão tumoral, acompanhada de um acentuado alívio dos sintomas, mas originavam alopecia e mielossupressão e apresentavam toxicidade gastrointestinal. Por esse motivo, cederam o lugar a fármacos como o paclitaxel e as antraciclinas lipossomais, que apresentam maior eficácia e menor toxicidade. A combinação ABV encontra-se reservada para os casos em que os agentes mais recentes não se encontram disponíveis. A combinação de 20 mg/m² de doxorubicina, 10 UI/m² de bleomicina e 1,4 mg/m² de vincristina origina níveis de resposta superiores (88%) à utilização isolada de doxorubicina (48%), embora o tempo de progressão da doença e a sobrevida global apresentem valores similares (Gill et al., 1991). Porém, os valores de resposta para agentes isolados ou em associação variam amplamente nos estudos realizados. Tal facto resulta não apenas da diferente eficácia dos diversos agentes e do diferente número de doentes envolvido em cada estudo, mas também de uma grande variação dos factores de prognóstico nos doentes estudados, à falta de critérios aplicados universalmente no estadiamento das lesões e na avaliação da resposta ao tratamento (Gill et al., 1991).

O etoposido constituía um agente quimioterapêutico de 2^a linha. A administração intravenosa de etoposido numa dose de 150 mg/m² em 3 dias consecutivos de 4 em 4 semanas, traduziu-se numa taxa de resposta de 76% (Vanni et al., 2006) Os efeitos secundários mais frequentes consistiram em alopecia e supressão medular. Com doses mais baixas de 50 mg/m² de etoposido, administrados por via oral, nos dias 1 a 7 num ciclo de 2 semanas, a resposta em doentes com risco elevado de SK foi de 36% (Sprinz et al., 2001)

Estes dados sugerem que a manutenção prolongada de baixas concentrações pode revelar-se mais eficaz do que um pico de concentração situado em valores superiores.

Interferão α

O interferão α foi um dos primeiros agentes estudados para o tratamento do SK epidémico. Uma vez que os dados epidemiológicos apontavam para uma etiologia viral do SK associado à SIDA, os interferões surgiam, na terapêutica, como candidatos lógicos. O interferão α apresenta uma acção anti-viral, anti-angiogénica e imunomoduladora. Além disso, algumas características revelam-se importantes no controlo do SK, nomeadamente a inibição da reactivação do VHH-8 e o aumento da citotoxicidade dos monócitos e das células NK (Hengge et al., 2000). A administração subcutânea, intravenosa ou intra-lesional de interferão α resulta em remissões de 20% a 60% dos doentes (Krown, 2001). O nível de resposta é superior em doentes com níveis de CD4 acima de 200/mm³, sem infecção oportunista prévia e em combinação com terapêutica anti-retrovírica. Quando utilizado isoladamente, os melhores resultados eram obtidos com uma dose de 30 milhões U por dia, administrada por via intra-venosa ou intra-muscular, diariamente ou 3 vezes por semana (Krown et al., 1992). Porém, com estas doses, a toxicidade atingia níveis elevados. Os efeitos secundários incluíam síndrome gripal, neuropatia, elevação das enzimas hepáticas, confusão mental e neutropenia. Habitualmente, era necessária a continuação do tratamento durante 6 meses, ou mais, para obtenção de resposta, o que inviabilizava a utilização do interferão α no tratamento de doença visceral ou rapidamente progressiva (Bower et al., 2008). O recurso a doses elevadas na monoterapia com interferão α devia-se à inexistência de outras alternativas farmacológicas. No entanto, o advento dos agentes anti-retrovíricos, conduziu a que, actualmente, se utilizem doses mais baixas. Actualmente, a dose de interferão α administrada situa-se entre 1 a 5 milhões U/dia, em associação TARVc (Aboulafia, 2001).

A inibição da replicação do HIV pelo interferão α é conseguida através da supressão da tradução do ARNm (ácido ribonucleico mensageiro), impedindo um acoplamento adequado das partículas virais, resultando numa diminuição da virémia VIH, bem como das citocinas pró-inflamatórias associadas (Krown, 2001). Como consequência, a combinação do interferão α com agentes anti-retrovíricos resulta numa acção sinérgica. Contudo, da combinação destes dois tipos de fármacos resulta uma maior ocorrência de efeitos secundários dependentes da dose, nomeadamente, fadiga, síndrome gripal, mialgias, artralgias, febre e o mais grave de todos, mielossupressão (Krown et al., 1990). A incidência de efeitos secundários, aliada à necessidade quase diária de injeções subcutâneas, resultou no abandono desta modalidade terapêutica, em favor das antraciclina lipossómicas, que revelam maior eficácia e apresentam menos efeitos secundários.

Antraciclina Lipossómicas

As antraciclina lipossómicas representaram um avanço considerável no tratamento do SK relacionado com a SIDA. A formulação liposomal das antraciclina distribui estes fármacos preferencialmente através de tecidos com vasos sanguíneos anormais e permeabilidade vascular elevada, como é o caso das lesões tumorais do SK (Di Lorenzo et al., 2007). As suas dimensões (85 nm) foram optimizadas de forma a favorecer a sua extravasão na vasculatura tumoral, aumentando a sua concentração nas lesões tumorais e reduzindo os seus efeitos secundários noutros órgãos. A encapsulação da antraciclina proporciona uma semi-vida plasmática mais longa, prolongando o seu tempo em circulação. Os lipossomas pegilados contendo doxorubicina apresentam uma semi-vida plasmática de aproximadamente 50 horas, limitando-se esta a apenas 10 min na doxorubicina convencional (Hengge et al., 2002). Os efeitos secundários destes agentes são, por regra, ligeiros. Mesmo com doses cumulativas elevadas, estes agentes não causam normalmente as cardiomiopatias observadas

com as antraciclina não-liposómicas e que conduziram à restrição do seu uso. Assim, a tecnologia liposomal permitiu níveis de resposta mais elevados, com menos toxicidade cardíaca e medular. A dose habitual de doxorubicina liposómica pegilada é de 20 mg/m² a cada 3 semanas e a dose de daunorrubicina liposómica, 40 mg/m² a cada 2 semanas (Bower et al., 2008).

As antraciclina liposómicas constituem a opção terapêutica mais eficaz em doentes com SK disseminado. Estudos comparativos demonstraram a superioridade da doxorubicina liposómica pegilada relativamente a uma combinação de doxorubicina, bleomicina e vincristina (ABV) (Osoba et al., 2001). A resposta à doxorubicina liposómica pegilada (46%) foi significativamente superior à da combinação ABV (25%). De facto, a doxorubicina liposómica pegilada foi responsável por uma redução mais acentuada do tamanho, espessura, nodularidade, edema e sintomatologia dolorosa das lesões. A velocidade de resposta à doxorubicina também se revelou superior. O tratamento com ABV foi interrompido por mais doentes, devido à maior incidência de efeitos adversos, nomeadamente neuropatia periférica. Finalmente, o grupo tratado com doxorubicina liposómica pegilada também registou um aumento mais acentuado na qualidade de vida global dos seus elementos. A daunorrubicina liposómica também foi comparada com uma combinação de doxorubicina, bleomicina e vinblastina, tendo demonstrado eficácia equivalente (Gill et al., 1996). Os doentes tratados com daunorrubicina desenvolveram menos alopecia e neuropatia, embora a incidência de neutropenia tenha sido semelhante nos dois grupos. A quimioterapia sistémica com daunorrubicina foi avaliada no tratamento do SK pulmonar, observando-se uma redução completa ou parcial da sintomatologia pulmonar (dispneia e hemoptises) em, respectivamente, 59% e 32% dos casos (Tulpule et al., 1998). A neutropenia foi o efeito secundário mais frequente. Por fim, foram também estudadas a segurança, tolerabilidade e eficácia do tratamento com doxorubicina liposómica pegilada, em combinação com TARVc (Lichterfeld

et al., 2005). Em 82% dos doentes atingiu-se resposta completa ou parcial, numa mediana de 8 semanas e com uma boa tolerabilidade da combinação farmacológica. Um pequeno estudo multicêntrico de apenas 20 doentes com SK cutâneo comparou a associação de TARVc e doxorubicina lipossómica com TARVc isoladamente, registando-se uma resposta em 76% dos doentes tratados com a combinação comparativamente a 20% no grupo tratado apenas com TARVc (Martin-Carbonero et al., 2004).

De momento, o fornecimento de doxorubicina lipossómica pegilada aos hospitais portugueses encontra-se suspenso, na sequência de deficiências na garantia da esterilidade a nível do fabricante, pelo que foi suspenso o seu fabrico (Infarmed, Circular Informativa N.º 241/CD, 2011). Neste contexto, verificou-se uma ruptura de fornecimento em Dezembro de 2012, não havendo qualquer informação sobre a data de reintrodução do fármaco no mercado. Perante esta situação, será necessário recorrer aos restantes agentes de quimioterapia sistémica.

Paclitaxel

Os taxanos impedem o crescimento das células neoplásicas, inibindo a despolimerização dos microtúbulos. Inibem também a angiogénese, que desempenha um papel central na patogénese do SK. Além disso, demonstraram ser agentes promotores da apoptose, reduzindo a expressão da proteína bcl-2 nas células de sarcoma *in vitro* e em ratos (Bower et al., 2008). Num estudo realizado com uma dose de 135 mg/m² a cada 3 semanas, observou-se uma resposta em 71,4% dos doentes, tendo-se observado 1 resposta clínica completa e 18 respostas parciais (Welles et al., 1998). O paclitaxel demonstrou eficácia no tratamento do SK, mesmo em doentes resistentes às antraciclinas. Em doentes em que falhou pelo menos um regime quimioterapêutico, os níveis de resposta foram de 56% (Tulpule et al., 2002). No entanto a elevada incidência de alopecia, mialgias e mielossupressão, somadas à

necessidade de 3 horas para a infusão do fármaco, tornam pouco apelativa a sua utilização como tratamento sistémico inicial. (Bower et al., 2008)

No sentido de prevenir possíveis reacções alérgicas ao paclitaxel, recomenda-se a administração de 20 mg de dexametasona por via intravenosa, 30 minutos antes da administração de paclitaxel, ou de 10 mg por via oral, 6 horas antes. No entanto, a administração de corticóides levanta o problema de uma acentuação da imunossupressão, podendo determinar o agravamento de lesões pré-existentes ou mesmo o aparecimento de novas lesões. Acresce o facto de alguns estudos confirmarem a activação de VHH-8 em doentes imunocomprometidos tratados com corticóides (Mwanda et al., 2005).

Importa referir a possibilidade da ocorrência de interacções de natureza farmacocinética entre o paclitaxel e os agentes anti-retrovíricos, principalmente os inibidores da protease e os inibidores da transcriptase inversa não análogos dos nucleósidos. Com efeito, o paclitaxel é metabolizado extensivamente pelo sistema microsomal hepático P450. Assim sendo, a utilização concomitante de inibidores ou activadores do sistema enzimático CYP3A4 do citocromo P450 pode afectar o metabolismo do paclitaxel, com repercussão na sua actividade anti-tumoral e toxicidade. Os inibidores da protease são inibidores do sistema CYP3A4 P450. Dos inibidores da transcriptase inversa não análogos dos nucleósidos, alguns (p.ex. delavirdina) são inibidores enquanto outros (p.ex. efavirenz) são indutores desse mesmo sistema (Di Lorenzo et al., 2007). Neste contexto, pode ser necessário proceder ao ajustamento de doses. No entanto, o paclitaxel permanece ainda uma excelente opção como terapêutica de segunda linha do SK associado à SIDA. Ainda dentro da família dos taxanos, o docetaxel constitui outra alternativa. Num estudo de dosagens baixas, a administração semanal de docetaxel originou uma resposta em 42% de doentes com SK avançado (Lim et al., 2005). A ocorrência de neutropenia severa foi frequente. Neste estudo, o docetaxel foi eficaz em doentes que não haviam respondido ao paclitaxel, o que se traduziu numa resposta

parcial de 1 em cada 4 desses doentes. Em doentes resistentes ao tratamento com antraciclinas, 7 de 9 doentes tratados com docetaxel ($60\text{mg}/\text{m}^2$ de 3 em 3 semanas) obtiveram resposta, embora, mais uma vez, a neutropenia severa se tenha revelado frequente (Autier et al., 2005).

Anti-Herpéticos

Ao mesmo tempo que o controlo da carga viral de VIH constitui um factor importante na prevenção do SK relacionado com a SIDA, a diminuição da virémia VHH-8 também pode revelar-se determinante no curso clínico da doença. Perante a descoberta do VHH-8 como agente etiológico do SK, a utilização terapêutica anti-vírica surgia como uma opção apelativa no tratamento da doença. Porém, o tratamento com anti-herpéticos inibe apenas a replicação lítica do vírus e nas lesões do SK o vírus encontra-se, predominantemente, na forma latente (Antman & Chang, 2000). Além disso, o efeito dos agentes anti-virais na replicação do VHH-8 ainda não se encontra completamente esclarecido. Como membro da família dos vírus herpes, o HHV-8 é sensível *in vitro* aos anti-herpéticos ganciclovir, cidofovir, adefovir e foscarnet, mas mostrou-se resistente ao aciclovir e penciclovir (Kedes & Ganem, 1997). Em doentes com falência orgânica devido ao vírus citomegálico e SK diagnosticado previamente, o tempo necessário para a progressão do SK foi de 211 dias quando tratados com foscarnet e de 22 dias se tratados com ganciclovir (Robles et al., 1999). Por outro lado, o tratamento da retinite por vírus citomegálico com ganciclovir oral, além de um implante intra-ocular de ganciclovir, diminuiu em 75% o risco de desenvolvimento de SK, sugerindo um efeito profilático (Martin et al., 1999). No mesmo estudo, a administração intra-venosa de ganciclovir diminuiu o risco em 93%. Noutro estudo, realizado em indivíduos com SIDA para prevenção da retinite recorrente por vírus citomegálico, a redução do risco de

desenvolvimento de SK foi de 60% com foscarnet e de 46% com ganciclovir (Glesby et al., 1996).

Actualmente, perante a possibilidade de identificar, recorrendo a testes serológicos, os doentes portadores de VHH-8, a implementação de terapêutica profilática direccionada contra o próprio vírus poderia revelar-se vantajosa em doentes infectados com VIH ou candidatos a transplante de órgão (Antman & Chang, 2000).

TERAPÊUTICAS EXPERIMENTAIS

β-hCG

Várias preparações comerciais de β-hCG (gonadotrofina coriônica humana β) inibiram o crescimento de células do SK *in vitro* e em ratos imunodeprimidos, possivelmente por indução da apoptose (Aversa et al., 2005). Não obstante os resultados obtidos com estas preparações disponíveis comercialmente, amostras purificadas de β-hCG apresentaram resultados negligenciáveis, atribuindo a actividade anti-tumoral observada *in vitro* a um produto resultante da contaminação da molécula (Darzynkiewicz, 1999). Contudo, num estudo duplamente cego em humanos, observou-se a regressão das lesões em 10 de 12 doentes injectados com β-hCG (Gill et al., 1996).

Inibidores da Angiogénese

O conhecimento dos mecanismos patogénicos do SK oferece um importante contributo na procura de novos métodos terapêuticos. A angiogénese resulta da emergência de novos capilares, a partir de vasos sanguíneos pré-existentes. Trata-se de uma regulação complexa, envolvendo diferentes tipos de células. A activação endotelial e a proliferação e

migração celulares, constituem fenómenos comuns a todos os processos neoplásicos. Devido à natureza altamente vascular do SK, este seria naturalmente afectado perante uma inibição da angiogénese.

A talidomida apresenta uma actividade anti-angiogénica significativa, em parte devida à inibição do factor básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) (Aversa et al., 2005). Num estudo com 17 doentes tratados com 100 mg/dia de talidomida oral durante 8 semanas, foi obtida uma resposta parcial de 35% (Little et al., 2000). Os efeitos secundários incluíram mielossupressão, neuropatia, fadiga, depressão e mucosite, principalmente com doses mais elevadas. Para além disso, registou-se um decréscimo de pelo menos 3 log no título de ADN viral de VHH-8, em 3 de 5 doentes com resposta.

Os receptores do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), encontram-se expressos nos precursores das células endoteliais maduras, assumindo um papel central no processo de angiogénese. Neste contexto, estão em curso diversos estudos para avaliar o impacto dos inibidores do VEGF bevacizumab e sorafenib, nas lesões do SK (Uldrick & Whitby, 2011). A fumagilina, também um inibidor da angiogénese, originou uma resposta parcial de 17% em 38 doentes com KS avançado, após 4 semanas de tratamento.

Inibidores das Metaloproteinases da Matriz

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases que participa na destruição de proteínas da matriz celular. Desempenham, assim, um importante papel nos fenómenos de expansão tumoral e angiogénese (Sullivan et al., 2009). Uma tetraciclina quimicamente modificada, designada de Col-3, é um inibidor das MMPs. Em doentes com SK relacionado com a SIDA e tratados com TARVc, a maioria (79%) respondeu ao tratamento com Col-3 (Dezube et al., 2006). Estes resultados confirmam os inibidores das MMPs como um contributo adicional no tratamento do SK.

Inibidores da Tirosina Cinase

O receptor c-KIT e o receptor do factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) participam nos mecanismos patogénicos envolvidos no SK (Di Lorenzo et al., 2007). Ambos integram a família de receptores tipo III da tirosina cinase. A sua importância no SK foi confirmada num estudo com imatinib, um inibidor do PDGFR e do c-KIT, aprovado no tratamento da leucemia mielóide crónica e nos tumores do estroma gastrointestinal (GIST) (Koon et al., 2005). O estudo incluía 10 doentes com SK relacionado com a SIDA, em que as lesões não apresentavam resposta a TARVc ou quimioterapia. Observou-se regressão clínica e histológica das lesões em 4 doentes. A actividade dos inibidores da tirosina cinase, sorafenib e sunitinib, sobre o SK é ainda desconhecida.

Inibidores da Fosfatidilinositol-3-Cinase

A via da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) encontra-se envolvida no crescimento celular, metastização e angiogénese. O VHH-8 activa esta via através de produtos que codifica, como a IL-6 e o receptor viral acoplado a proteína-G, que se encontram acentuadamente expressos nas lesões de SK (Sullivan et al., 2006). Associada a esta via encontra-se a via mTOR (“mammalian target of rapamycin”), uma cinase que contribui para a proliferação celular no SK. Deste modo, os inibidores da via mTOR, como a rapamicina e o sirolimus, podem oferecer algum contributo para o tratamento do SK (Stallone et al, 2005). Estes inibidores diminuem também a secreção de VEGF-A, de IL-6 e de IL-10 (interleucina-10) por células infectadas pelo VHH-8. Contudo, outros efeitos moduladores da rapamicina parecem estar envolvidos, nomeadamente uma acção directa sobre o sistema imunitário, uma vez que a rapamicina aumenta a secreção de interleucina-12 (IL-12) pelos monócitos fora do contexto da infecção por VHH-8 (Uldrick & Whitby, 2011).

A IL-12 é uma citocina pró-inflamatória, estimuladora da resposta imunitária tipo I, em parte através do incremento da síntese de interferão γ , actuando também como antagonista da angiogénese. Por conseguinte, a administração de níveis farmacológicos de IL-12 recombinante, isoladamente ou em associação com outros agentes, determinou a regressão de lesões do SK relacionado com a SIDA (Yarchoan et al., 2007). No estudo que envolvia mais doentes, 30 de 36 doentes (84%) experimentaram resposta completa ou parcial perante a associação de IL-12 com doxorubicina liposomal pegilada.

CONCLUSÃO

Apesar do SK ter sido descrito pela primeira vez em 1872, a doença apenas se tornou internacionalmente conhecida mais de um século depois, como uma das primeiras manifestações da epidemia da SIDA. Com o aparecimento dos fármacos anti-retrovíricos, na década de 90, a prevalência, morbidade e mortalidade do SK diminuíram acentuadamente, nos países ocidentais. No entanto, permanece uma doença incurável e a sua incidência continua elevada nos indivíduos infectados por VIH. O SK, outrora com um grande impacto estético e psicológico, dispõe actualmente de uma ampla gama de modalidades terapêuticas. A TARVc continua a revelar-se essencial na preservação da resposta imunitária nos indivíduos infectados por HIV. As lesões cutâneas localizadas podem ser removidas por excisão. O KS é rádio-sensível e mesmo pequenas doses de radioterapia são suficientes para o controlo da doença local. A injeção intra-lesional de vinblastina também se mostrou eficaz no tratamento de lesões localizadas. Em doentes com SK generalizado, rapidamente progressivo ou envolvimento dos órgãos internos, recorre-se à administração sistémica de interferão α , bleomicina, vincristina, etoposido, paclitaxel ou doxorubicina, utilizados

isoladamente ou em associação. A doxorrubicina liposomal e o paclitaxel são, hoje em dia, os mais utilizados. Algumas terapêuticas inovadoras têm sido alvo de investigação clínica recente, tendo revelado resultados promissores (talidomida, bevacizumab, rapamicina, Col-3, sorafenib, sunitinib). Esta multiplicidade terapêutica incide sobre o agente etiológico envolvido (VHH-8) e vias moleculares intervenientes no crescimento tumoral e na proliferação vascular. O SK representa, assim, um excelente modelo para o estudo da angiogénese e da carcinogénese viral. Deste modo, a elucidação dos mecanismos moleculares intervenientes no SK permitirá não apenas desvendar novas abordagens terapêuticas, como também abrir caminho para o tratamento de outras patologias.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar aqui o meu agradecimento ao Dr. Joaquim Oliveira, que me orientou na realização deste trabalho. Agradeço a disponibilidade com que me recebeu e a prontidão com que procurou esclarecer as minhas dúvidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP (2002) Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 35:880–2.

Aboulafia, DM (2001) Kaposi's sarcoma. *Clinics in Dermatology* 19:269-83.

Antman K, Chang Y (2000) Kaposi's Sarcoma. *N Engl J Med* 342:1027-38.

Athale UH, Patil PS, Chintu C, Elem B (1995) Influence of HIV epidemic on the incidence of Kaposi's sarcoma in Zambian children. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8:96-100.

Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al. (2005) Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 152:1026-29.

Aversa SM, Cattelan AM, Salvagno L, et al. (2005) Treatments of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 53:253–265.

Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW (1990) Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 335:123-8.

Bernstein ZP, Wilson BD, Oseroff AR et al. (1999) Photofrin photodynamic therapy for treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *AIDS* 13:1697-704.

Bower M, Nelson M, Young AM, et al. (2005) Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 23:5224-28.

Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. (2008) British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine* 9:336–88.

Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, et al. (1994) Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly. A randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer* 74:2873-78.

Brenner B, Rakowsky E, Katz A, et al. (1999) Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol* 14:1097-102.

Caldwell BD, Kushner D, Young B (1996) Kaposi's sarcoma versus bacillary angiomatosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 86:260–62.

Cannon MJ, Operskalsky EA, Mosley JW, Radford K, Dollard SC (2009) Lack of Evidence for Human Herpesvirus–8 Transmission via Blood Transfusion in a Historical US Cohort. *JID* 199:1592-8.

Casper C (2005) The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 129:3–17

Casper C, Wald A (2007) The use of antiviral drugs in the prevention and treatment of Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease and primary effusion lymphoma. *Curr Trop Microbiol Immunol* 312:289–307.

Cattani P, Capuano M, Lesnoni La Parola I, et al. (1998) Human herpesvirus 8 in Italian HIV-seronegative patients with Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 134:695-9.

Catlynne L, Ablashi D (1999) Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). *Semin Cancer Biol* 9:201-09.

Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM (1995) Kaposi's sarcoma-associated virus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity based lymphomas. *N Engl J Med* 332:1186-91.

Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865–9.

Chor PJ, Santa Cruz DJ (1992) Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cut Pathol* 19:6-20.

Darzynkiewicz Z (1999) The butler did it: search for killer(s) of Kaposi's sarcoma cells in preparations of human chorionic gonadotropin. *J Natl Cancer Inst* 91:104-6.

Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboulafia DM (2006) Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol*, 24:1389–94.

Di Lorenzo GD, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, Di Trollo R, De Placido S, Dezube BJ (2007) Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol* 8:167-76.

Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. (1982) Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med* 96:693-700.

Geraminejad P, Memar O, Aronson I, Rady PL, Hengge U, Tyring SK (2002) Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol* 47:641-55.

Gill PS, Rarick M, McCutchan JA, et al (1991) Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med* 90:427–33.

Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. (1996) Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 14:2353-64.

Gill PS, Lunardi-Ishkandar Y, Louie S, et al. (1996) The effects of preparation of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 335:1261-9.

Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. (1996) Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 173:1477-80.

Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. (2002) Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 94:1888-9.

Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. (2002) Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lanc Infect Dis* 2(5):281-92.

Huang YQ, Li JJ, Poiesz BJ, Kaplan MH, Friedman-Kien AE (1997) Detection of the herpesvirus-like DNA sequences in matched specimens of semen and blood from patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma by polymerase chain reaction in situ hybridization. *Am J Pathol* 150:147-53.

Infarmed, Circular Informativa N.º 241/CD de 22 de Noembro de 2011.

Ioachim HL, Adsay V, Giacconti FR, Dorsett B, Melamed J (1995) Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer* 75:1376-85.

Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R, Brennan P (1999) Classic Kaposi's sarcoma as a second primary neoplasm. *Int J Cancer* 80:178-82.

Kedes DH, Ganem D (1997) Sensitivity of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 99:2082-6.

Koon HB, Bubbley GJ, Pantanowitz L, et al. (2005) Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 23:982-9.

Krown SE, Gold JW, Niedzwiecki D, et al. (1990) Interferon-alpha with zidovudine: safety, tolerance, and clinical and virological effects in patients with Kaposi sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 112:812-21.

Krown SE, Paredes J, Bundow D, Polsky B, Gold JW, Flomenberg N (1992) Interferon-alpha, zidovudine, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a phase I AIDS Clinical Trials Group study in patients with Kaposi's sarcoma associated with AIDS. *J Clin Oncol* 10:1344-51.

Krown SE, Testa MA, Huang J (1997) AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification: AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 15:3085-92.

Krown SE (2001) Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol* 13:374-81.

Larralde M, Gonzalez V, Marietti R, Nussebaum D, Peirano M, Schroh R (2001) Pseudo-Kaposi sarcoma with arteriovenous malformation. *Pediatr Dermatol* 18:25-27.

Lesnoni La Parola I, Masini C, Nanni G, Diociaiuti A, Cerimele D (1997) Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients: experience at the Catholic University in Rome, 1988-1996. *Dermatology* 194:229-33.

Lev-Chelouche D, Abu-Abeid S, Merimsky O, et al. (1999) Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor alpha and melphalan for Kaposi's sarcoma. *Arch Surg* 134:177-80.

Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. (2005) Treatment of HIV-1 associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumour remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 33:140-47.

Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM (2005) Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 103:417-21.

Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. (2000) Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 18:2593-602.

Marchell N, Alster TS (1997) Successful treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma by the 585-nm pulse dye laser. *Dermatol Surg* 23:973-5.

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

Martin DF, Kupperman BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA (1999) Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 340:1063-70.

Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. (2004) Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 18:1737-40.

Mayama S, Cuevas LE, Sheldon J, et al. Prevalence and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in Ugandan children and adolescents. *Int J Cancer* 77:817-20.

Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS (2003) Epidemiology of AIDS-related malignancies: an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 17:673-96.

Miles SA, Dezube BJ, Lee IY, et al. (2002) Antitumour activity of oral 9-cis-retinoic acid in HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 16:421-29.

Mitsuyasu RT (2000) AIDS-related Kaposi's sarcoma: Current treatment options, future trends. *Oncology* 14(6):867-78.

Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, et al. (2004) The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. *Cancer* 100:2644-54.

Monini P, Colombini S, Stürzl M, et al (1999) Reactivation and persistence of human herpesvirus-8 infection in B cells and monocytes by Th-1 cytokines increased in Kaposi's sarcoma. *Blood* 93:4044-58.

Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, et al. (1994) Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 14:121-6.

Moore PS, Chang Y (1995) Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181-5.

Moore PS, Kingsley LA, Holmberg SD, et al. (1996) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection prior to the onset of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 10:175-80.

Mwanda OW, Fu P, Collea R, et al. (2005) Kaposi's sarcoma in patients with and without human immunodeficiency virus infection, in a tertiary referral centre in Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 99:81-91.

Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. (1996) Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 88:645-56.

Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, Himmelberger D (2001) Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized clinical trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycine and vincristine. *Cancer Invest* 19:573-80.

Penn I (1995) Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 60:1485–91.

Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. (2002) Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 38:460-7.

Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. (1998) Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 339:1358-63.

Restrepo CS, Ocazonez D (2011) Kaposi's sarcoma: imaging overview *Semin Ultrasound CT MRI* 32:456-469.

Robles R, Lugo D, Gee L, Jacobson MA (1999) Effect of antiviral drugs used to treat cytomegalovirus end-organ disease on subsequent course of previously diagnosed Kaposi's sarcoma patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 20(1):34-38.

Sanders CJ, Canninga-van Dijk MR, Borleffs JC (2004) Kaposi's sarcoma. *Lancet* 364:1549-52.

Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. (2002) HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 8:225-32.

Shepherd FA, Maher E, Cardella C, et al. (1997) Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 15:2371-77.

Sitas F, Carrara H, Beral V, et al. (1999) Antibodies against human herpesvirus 8 in black South African patients with cancer. *N Engl J Med* 340:1863-71.

Sprinz E, Caldas AP, Mans DR, et al. (2001) Fractionated doses of oral etoposide in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 24:177–84.

Stallone G, Schena A, Infante B et al. (2005) Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352:1317-23.

Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, Sullivan RJ, Bower M, Dezube BJ (2008) HIV-associated multicentric castleman's disease. *Am J Hematol.* 83:498-503.

Stein ME, Spencer D, Ruff P (1994) et al. Endemic African Kaposi's sarcoma: clinical and therapeutic implications: 10-year experience in the Johannesburg Hospital (1980-1990). *Oncology* 51:63-9.

Sullivan RJ, Dezube BJ, Koon HB (2006) Signal transduction in Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 18:456-462.

Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ (2008) HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 47: 1209–15.

Sullivan RJ, Pantanowitz L, Debuze BJ (2009) Targeted therapy for Kaposi sarcoma
BioDrugs 23: 69–75.

Swift PS (1996) The role of radiation therapy in the management of HIV-related Kaposi's sarcoma. Hematol Oncol North Am 10:1069-80.

Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, Volderbing PA, Kahn JO (1991) Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. J Acquir Immune Defic Syndr 4:839-46.

Tulpule A, Yung RC, Wernz J et al. (1998) Phase II trial of liposomal daunorubicin in the treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 16:3369-74.

Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. (2002) Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. Cancer 95:147-54.

Uldrick TS, Whitby D (2011) Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis and treatment of Kaposi Sarcoma. Cancer Lett 305:150-62.

Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana RC, Fonseca BA, Schwartzmann G (2006) Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. Cancer Treat Rev 32: 445– 55

Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. (1998) Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 16:1112-21.

Yarchoan R, Pluda JM, Wyvill KM et al. (2007) Treatment of AIDS related Kaposi's sarcoma with interleukin-12: rationale and preliminary evidence of clinical activity. *Crit Rev Immunol* 27:401-14.