

**ENSAIOS CLÍNICOS COM DERIVADOS DAS PODOFILOTOXINAS  
EM PACIENTES PORTADORES DE SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO À  
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SK-SIDA)**

**Dr. Eduardo Sprinz**

**Dissertação de Mestrado  
Curso de Pós-Graduação em Medicina  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Professor-Orientador: Prof. Gilberto Schwartzmann**

1995

MED  
T  
QZ345 S769e 1995

05187029

[000122432] Sprinz, Eduardo. Ensaio clínico com derivados das podofilotoxinas em pacientes portadores de sarcoma de Kaposi associado à síndrome de imunodeficiência adquirida (SK-SIDA). 1995. 102 f. : il.

Aos meus pacientes e minha família

## AGRADECIMENTOS

Voluntários anônimos, por sua cooperação e vontade na participação dos estudos

Equipe de enfermagem do 6º sul do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Equipe do "South-american Office for Anticancer Drug Development" (SOAD)

Enfermeira Luciane Kalakun, do SOAD, pela monitorização clínica dos pacientes envolvidos nos protocolos de pesquisa

Dennis Mans, do SOAD, pela importante contribuição na análise farmacocinética do etoposide administrado via oral

Dr. Matias Kronfeld, por todas oportunidades de trabalho e pesquisa

Dr. Gilberto Schwartzmann, orientador da tese, pela mão amiga em todas as horas

# ÍNDICE

129

Índice .....	2
Índice de tabelas e quadros .....	4
Índice de figuras .....	5
Abreviaturas usadas na dissertação .....	6
Sumário .....	7
Summary .....	9
1. Introdução .....	11
1.1 Definição do SK .....	11
1.2 Tipos de SK .....	11
1.2.1. SK clássico .....	11
1.2.2. SK endêmico (africano) .....	15
1.2.3. SK iatrogênico (associado à imunossupressão) .....	16
1.2.4. SK epidêmico associado à SIDA (SK-SIDA) .....	17
1.2.4.1. Epidemiologia do SK-SIDA .....	20
1.2.4.2. Patologia do SK-SIDA .....	25
1.2.4.3. Etiopatogenia do SK-SIDA .....	27
1.2.4.3.1. Fatores genéticos e biologia molecular .....	27
1.2.4.3.2. Fatores ambientais .....	28
1.2.4.4. Estadiamento do SK-SIDA .....	29
1.2.4.5. Prognóstico do SK-SIDA .....	33
1.2.4.6. Tratamento do SK-SIDA .....	34
1.2.4.6.1. Manejo da doença localizada e/ou não agressiva .....	34
1.2.4.6.1.1. Radioterapia .....	35
1.2.4.6.1.2. Criterapia .....	36
1.2.4.6.1.3. Cirurgia .....	36
1.2.4.6.1.4. Quimioterapia intralesional .....	36
1.2.4.6.2. Manejo sistêmico do SK-SIDA .....	37
1.2.4.6.2.1. ZDV e outros anti-retrovirais .....	38
1.2.4.6.2.2. Modificadores da resposta biológica .....	39
1.2.4.6.2.3. Uso da ZDV associada ao IFN .....	41
1.2.4.6.2.4. Quimioterapias sistêmicas .....	42
1.2.4.6.2.4.1. Quimioterapia com agente único .....	42
1.2.4.6.2.4.1.1. Alcalóides da vinca .....	42
1.2.4.6.2.4.1.2. Antibióticos com ação antitumoral .....	43
1.2.4.6.2.4.2. Quimioterapia combinada .....	45
1.2.4.6.2.5. Uso dos derivados das podofilotoxinas no SK-SIDA .....	47
2. Objetivos .....	52
3. Pacientes e métodos .....	53
3.1. População estudada .....	53
3.2. Estudo de fase II com teniposida por infusão IV .....	53
3.2.1. Considerações estatísticas .....	53
3.2.1.1. Método de Gehan .....	54

3.2.2. Critérios de elegibilidade .....	54
3.2.3. Avaliação pré-tratamento .....	55
3.2.4. Avaliação da resposta tumoral .....	55
3.2.5. Avaliação da toxicidade .....	57
3.2.6. Seguimento dos pacientes durante o estudo .....	57
3.2.7. Esquema de administração .....	58
3.2.8. Término do estudo .....	58
3.3. Estudo-piloto com etoposida VO .....	59
3.3.1. População estudada .....	59
3.3.2. Critérios de elegibilidade .....	59
3.3.3. Avaliação pré-tratamento .....	60
3.3.4. Avaliação da resposta tumoral .....	60
3.3.5. Avaliação da toxicidade .....	60
3.3.6. Seguimento dos pacientes durante o estudo .....	61
3.3.7. Esquema de administração do etoposida por VO .....	61
3.3.8. Término do estudo .....	62
3.3.9. Estudo da farmacocinética do etoposida por VO .....	63
3.3.9.1. Coleta de amostras de sangue .....	63
3.3.9.2. Obtenção do plasma .....	63
3.3.9.3. Extração do etoposida .....	63
3.3.9.4. Método analítico .....	64
3.3.9.5. Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos .....	64
4. Resultados .....	66
4.1. Estudo de fase II com teniposida por infusão IV .....	66
4.2. Estudo-piloto com etoposida VO .....	69
4.3. Estudo da farmacocinética do etoposida VO .....	74
5. Discussão .....	76
6. Conclusões .....	84
Referências bibliográficas .....	86
Anexo I - OMS: recomendações para graduação de toxicidades agudas e sub-agudas .....	100
Anexo II- Escala de performance clínica- Karnofsky & OMS ...	102

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1.1. Classificação de Taylor para o SK .....	16
Quadro 1.2. Risco de SK conforme tipo de exposição ao VIH .....	21
Tabela 1.1. Principais características dos diferentes tipos de SK.....	14
Tabela 1.2. Estadiamento inicial do SK epidêmico de Krigel ....	30
Tabela 1.3. Estadiamento inicial do SK epidêmico de Mitsuyasu .	30
Tabela 1.4. Estadiamento do SK-SIDA segundo análise multivariada .....	31
Tabela 1.5. Estadiamento do SK-SIDA pelo "AIDS Clinical Trial Groups" .....	32
Tabela 1.6. O processo de estadiamento do SK epidêmico .....	33
Tabela 1.7. Tratamento local do SK-SIDA .....	35
Tabela 1.8. Atividade dos agentes quimioterápicos no SK-SIDA ..	44
Tabela 1.9. Atividade das combinações quimioterápicas no SK-SIDA .....	47
Tabela 1.10. Farmacologia clínica do etoposida e teniposada ...	50
Tabela 3.1. Critérios para avaliação das respostas tumorais ...	56
Tabela 4.1. Características dos pacientes incluídos no estudo do teniposida .....	67
Tabela 4.2. Principais efeitos adversos do teniposida .....	68
Tabela 4.3. Respostas objetivas com teniposida .....	68
Tabela 4.4. Características dos pacientes incluídos no estudo do etoposida VO .....	69
Tabela 4.5. Principais efeitos adversos do etoposida VO .....	71
Tabela 4.6. Respostas objetivas com etoposida VO .....	71

LISTA DE FIGURAS

pag

1. SK nodular clássico .....12

2. SK nodular e em placa .....13

3. SK em placa com edema linfático de membros inferiores as-  
sociado.....13

4. SK multifocal em nódulos, máculas e pápulas, no tronco e  
extremidades superiores .....19

5. SK nodular de localização genital .....19

6 & 7. SK com envolvimento pulmonar (radiografia em frontal e  
perfil).....22

8. SK tipo florido, com lesões nodulares e exofíticas .....23

9. SK exofítico, com apresentação tipo massa fungóide .....23

10 & 11. SK em placa, nos membros inferiores, com infecção  
secundária associada .....24

12 & 13. Características histopatológicas do SK cutâneo .....26

14. Estrutura química do etoposida .....49

15. Estrutura química do teniposida .....49

16 & 17. Aspecto residual do SK, localizado em membro inferior,  
após RC com etoposida VO .....72

18. SK oral apresentando-se como lesão exofítica em gengiva  
superior .....73

19. Mesma lesão acima, após o 2º ciclo de quimioterapia com  
etoposida VO .....73

20. Curva da farmacocinética do etoposida administrado VO .....75

## LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

- AUC = área abaixo da curva de concentração versus tempo
- DDI = didanosina
- DE = doença estável
- GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos recombinante
- HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HPLC = cromatografia líquida de alta performance
- IFN = interferon
- IO = infecção oportunista
- IV = intravenoso/a
- $k_2$  = velocidade constante de eliminação
- $N_0$  = número de pacientes
- OMS = Organização Mundial de Saúde
- PD = progressão da doença
- RC = resposta completa
- RM = resposta menor
- RP = resposta parcial
- SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida
- SK = sarcoma de Kaposi
- SK-SIDA = sarcoma de Kaposi associado à síndrome da imunodeficiência adquirida
- $T_0$  = tempo zero
- $T_n$  = tempo da última amostra
- $t_{1/2}$  = tempo de meia vida
- UDI = usuários de drogas injetáveis
- VIH = vírus da imunodeficiência humana
- VO = via oral
- ZDV = zidovudina



## SUMÁRIO

O autor descreve estudos clínico-farmacológicos com derivados das podofilotoxinas (teniposida e etoposida) em pacientes com sarcoma de Kaposi (SK) associado à SIDA (SK-SIDA). Neste contexto, torna-se crítica a busca de agentes ativos com baixa toxicidade medular, uma vez que os riscos de infecção são seguidos de alta morbidade e mortalidade. A experiência clínica com etoposida (protótipo dos derivados das podofilotoxinas) administrado usualmente via intravenosa (IV), produz respostas objetivas em cerca de 40% dos pacientes, mas com apreciável toxicidade hematológica. Estudos recentes demonstram uma relação direta entre o tempo de exposição do etoposida e sua atividade citotóxica, e que são necessárias concentrações plasmáticas acima de 1 µg/ml para seu efeito antitumoral ser observado. Concentrações plasmáticas acima de 3-5 µg/ml estão relacionadas a uma maior toxicidade, principalmente hematológica. Considerando que o análogo teniposida apresenta maior retenção intracelular e tempo de meia-vida plasmática mais prolongada do que o etoposide em modelos experimentais, o autor realizou inicialmente um estudo de fase II com o teniposida administrado por via IV em 25 pacientes com SK-SIDA. Os percentuais de respostas objetivas obtidos foram de 40%, sem ser demonstrado um ganho no índice terapêutico com o uso deste análogo. Por outro lado, uma vez que o etoposida apresenta uma biodisponibilidade plasmática superior a 50% após a sua administração via oral (VO), um estudo-piloto com este agente, administrado por esta via, na dose diária de 25 mg/m<sup>2</sup>, a cada 12 horas, por 7 dias em semanas alternadas, foi realizado em um grupo de 18 pacientes. Desta forma, poder-se-ia

atingir níveis plasmáticos mais prolongados da droga, mas dentro dos limites desejáveis (concentrações entre 1 e 3 µg/ml). Um estudo de farmacocinética foi incorporado ao estudo-piloto em um grupo de 6 pacientes, visando correlacionar os efeitos clínicos do etoposida com os parâmetros farmacocinéticos observados nos mesmos. Neste estudo, foram documentadas 61% de repostas objetivas, das quais 11% foram respostas completas. A frequência e gravidade dos efeitos colaterais observados foram inferiores aos observados com etoposida ou teniposida administrados por via IV. As concentrações plasmáticas do etoposida, entre 1-3 µg/ml, foram documentadas por até 6 horas após a sua administração; sem no entanto, ultrapassarem os 3-5 µg/ml considerados mais tóxicos. Os ganhos em índice terapêutico obtidos com o etoposida no esquema posológico empregado podem ter decorrido da obtenção dos níveis plasmáticos suficientes para a sua atividade citotóxica, sem atingir as concentrações necessárias para o surgimento de mielotoxicidade severa. O autor sugere estudos subsequentes, utilizando etoposida na dose de 20 mg/m<sup>2</sup>, a cada 8 horas (20% de acréscimo na dose total diária). Desta forma, poder-se-á produzir níveis plasmáticos adequados do agente por um tempo mais prolongado, aumentando potencialmente o seu índice terapêutico na população de pacientes com SK-SIDA.

## SUMMARY

The author describes a series of clinic-pharmacological studies with the podophyllotoxin derivatives teniposide and etoposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. In this population, the search for new agents exhibiting a more favorable toxicity profile is critical, as bone marrow suppression can substantially enhance morbidity and mortality. Up to now, clinical experience with podophyllotoxin derivatives has been restricted to the use of etoposide as an intravenous infusion. In the latter context, objective response rates can be obtained in about 40% of cases. However, these responses are usually partial and associated with significant bone marrow toxicity. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated that etoposide possesses exposure-dependent cytotoxicity, exhibiting antitumor effects in most tumor cell lines mainly at concentrations above 1 µg/ml. In contrast, bone marrow toxicity is usually observed above 3-5 µg/ml. Considering that teniposide shows an enhanced intracellular retention and a longer plasma half-life as compared to etoposide in various experimental systems, this derivative was initially elected for a phase II trial including 25 patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. Teniposide given as a short IV infusion produced 40% objective tumor responses, with significant bone marrow toxicity, failing to represent a clear therapeutic improvement over classical intravenous etoposide. Considering that etoposide plasma bioavailability by the oral route is about 50% in man, the author decided to perform a pilot phase II study in 18 patients

with AIDS-related Kaposi's sarcoma, whereby this agent was administered orally at the dose of 25 mg/m<sup>2</sup> every 12 hours. Treatment was given daily for 7 days followed by a one week rest. The author aimed at the achievement of therapeutic plasma drug levels for a more prolonged interval, perhaps increasing antitumor activity. Similarly, by avoiding the occurrence of high peak levels, the risk of severe bone marrow suppression could be minimized. In order to correlate clinical tumor responses and toxicity with plasma drug concentrations, etoposide pharmacokinetics was studied in a group of 6 patients who participated in the trial. An overall objective tumor response rate of 61% was observed, with 11% of the patients achieving a complete remission. Notably, toxicity was manageable, being considered as mild to moderate in most cases. In the 6 patients included in the pharmacokinetics study, etoposide plasma concentrations were maintained between 1-3 µg/ml for about 4-6 hours, without reaching higher, and more myelotoxic, drug levels. Considering that the above mentioned therapeutic strategy yielded higher objective tumor responses, while causing manageable toxicity, the author proposes to open a new trial, whereby oral etoposide will be administered at the dose of 20 mg/m<sup>2</sup> every 8 hours, thus, providing a 20% increase in the total daily dose (60 mg instead of 50 mg a day). Hopefully, the latter strategy will produce even more prolonged effective plasma drug concentrations, increasing the therapeutic index of oral etoposide in this high-risk patients population.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Definição

O sarcoma de Kaposi (SK) foi descrito inicialmente pelo médico húngaro Moricz Kaposi, em 1872, como uma forma rara de angiosarcoma cutâneo, de curso lento e progressivo, acometendo sobretudo homens idosos de origem mediterrânea<sup>1</sup>, especialmente italiana ou judaica<sup>2</sup>. Desde então, diferentes formas de SK, com diferentes tipos de comportamento têm sido reconhecidas (tabela 1.1), tais como o SK endêmico ou africano, o associado à imunossupressão iatrogênica e, mais recentemente, o SK epidêmico, associado à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

### 1.2. Tipos de SK

#### 1.2.1. SK clássico

O SK clássico corresponde à descrição feita por Moricz Kaposi em 1872. Os pacientes normalmente apresentam tumores vermelho-azulados, inicialmente localizados nos membros inferiores e de crescimento lento. Outras vezes, manifesta-se por máculas, placas ou nódulos cutâneos purpúricos ou avermelhados (figura 1), também localizados nas extremidades inferiores. As lesões tendem a coalescer, formando grandes nódulos e/ou tumores (figura 2), os quais podem assumir a aparência de massas

fungóides ulceradas. As lesões maiores geralmente são dolorosas (principalmente nos pés) e com edema devido à invasão dos vasos linfáticos contíguos superficiais e profundos, fato que complica o manejo da doença (figura 3). Menos frequentemente, a doença pode atingir os linfonodos e órgãos internos<sup>3,4</sup>.



Figura 1 - Lesão nodular clássica (pode ser observada em todas as formas de SK).

Biblioteca  
FAMED/HCPA



Figura 2 - Lesão nodular e em placa, extensa, de SK vermelho-púrpura (ocorre principalmente na forma clássica e associado à SIDA).



Figura 3 - Placa extensa em membro inferior esquerdo, com edema linfático associado (mais comum nas formas clássica e, principalmente associada à SIDA).

Tabela 1.1.Principais Características dos diferentes tipos de SK

Tipo	Sexo	Idade (anos)	Comportamento clínico e prognóstico
Clássico	masculino	> 60	indolente, crônico; envolvimento cutâneo geralmente; de bom prognóstico; tratamento localizado
Endêmico	10 vezes mais frequente homens	25-40	pode ser indolente ou localmente agressivo (florido ou infiltrativo); prognóstico reservado; quimioterapia sistêmica indicada
ou			
Africano	3 vezes mais frequente no sexo masculino	crianças	agressivo; comprometimento linfático e visceral; frequentemente fatal; quimioterapia sistêmica indicada
Iatrogênico	2 vezes mais frequente no sexo masculino	variável	geralmente indolente; envolvimento cutâneo; evolução dependente do grau de imunossupressão; tratamento com a redução da dose dos imunossupressores
Associado à SIDA	homo e bissexuais masculinos	> 18	formas variadas: evolução lenta, envolvimento cutâneo, com contagem de linfócitos CD4 > 200/mm <sup>3</sup> ; tratamento localizado e modificadores da resposta biológica;
ou			
Epidêmico			comportamento agressivo, envolvimento linfático e visceral, contagem de linfócitos CD4 < 200/mm <sup>3</sup> ; quimioterapia sistêmica indicada



### 1.2.2. SK endêmico

Uma forma mais agressiva da doença e de alta prevalência foi descrita na África Central, nas décadas de 50 e 60<sup>5,6</sup>. Essa forma, também denominada de endêmica, apresenta manifestações clínicas variáveis, acometendo sobretudo indivíduos do sexo masculino, entre os 25 e 40 anos. Em crianças, o SK endêmico exibe um curso clínico extremamente agressivo, com envolvimento mucocutâneo, linfático e visceral, invariavelmente fatal<sup>7,8</sup>. Nesta região da africana, o SK corresponde à cerca de 10% das neoplasias diagnosticadas .

O SK endêmico tem sido descrito em 4 subtipos clínicos distintos (quadro 1.1): um tipo nodular benigno, semelhante ao SK clássico; um localmente agressivo, caracterizado por lesões grandes, geralmente fungóides, que envolvem localmente o tecido subcutâneo e esqueleto; um tipo disseminado ou florido, com envolvimento mucocutâneo e visceral; e, uma variante agressiva, denominada de linfadenopática<sup>9</sup>. Essa forma, que apresenta envolvimento ganglionar e visceral precoce, é vista geralmente em crianças e adultos jovens e é rapidamente fatal<sup>7</sup>.

Quadro 1.1. Classificação de Taylor para o Sarcoma de Kaposi<sup>9</sup>

Tipo clínico	Comportamento	Idade (anos)	Tipo de envolvimento		Tumor de pele
			ósseo	linfático	
Placas nodulares	indolente	> 25	raro	raro	nódulos
Florido (exofítico)	localmente agressivo	> 25	comum	raro	fungóide
Infiltrativo	localmente agressivo	> 25	sempre	raro	difuso
Linfadenopático	disseminado agressivo	< 25	raro	sempre	nódulos

### 1.2.3. SK iatrogênico (associado à imunossupressão)

Com o uso crônico de imunossupressores em pacientes submetidos a transplantes de órgãos, uma nova forma de SK passou a ser reconhecida. Em transplantados renais submetidos ao uso de ciclosporina, por exemplo, o SK e os linfomas não-Hodgkin passaram a ser as formas mais frequentes de neoplasia<sup>10</sup>.

Neste contexto, o número de casos registrados de SK guarda uma relação direta com o grau de imunossupressão induzida, havendo casos de regressão do SK com a redução ou suspensão da droga<sup>11,12</sup>. Nessa forma de SK, adquirida de forma iatrogênica, observa-se uma maior incidência no sexo masculino. Seu curso é variável, com surgimento das lesões meses ou anos após o início da terapêutica imunossupressora.

O SK guarda estreita relação com outros estados associados a defeitos imunológicos. Este tem sido descrito em pacientes com tumores associados a estados de imunodeficiência, como por exemplo, os linfomas e o mieloma múltiplo<sup>13</sup>. Os pacientes com SK clássico ou iatrogênico têm uma maior incidência de outras neoplasias, sobretudo aquelas relacionadas ao sistema retículo-endotelial<sup>13,14</sup>.

#### 1.2.4. SK epidêmico associado à SIDA (SK-SIDA)

A partir dos anos 80, com o surgimento da SIDA, o SK passou a ser observado de forma epidêmica, com um dramático aumento em sua incidência<sup>15,16</sup>, com mais de 24.000 casos de SK-SIDA notificados ao Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos<sup>17</sup>. Em contraste, antes do surgimento desta epidemia, à exceção de sua forma endêmica africana, o SK era considerado uma entidade rara, com uma incidência anual nos Estados Unidos de 0,02 a 0,06 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>.

A apresentação clínica do SK-SIDA não é constante, podendo envolver qualquer região do organismo, como a pele, mucosas, linfonodos, trato gastrintestinal e pulmões<sup>18</sup>. O curso natural da doença e sua progressão são variáveis, com sua agressividade clínica dependente do grau de deficiência imunológica. Em alguns casos sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento

imunológico, a doença tem um curso indolente, mesmo após anos de observação clínica<sup>4,19</sup>.

As lesões do SK-SIDA são de padrão variável (arredondadas, ovais, fusiformes ou irregulares), desenvolvendo-se de forma rápida, com um padrão de progressão simétrico, bilateral, ao longo das linhas cutâneas de Langer. As lesões cutâneas aparecem nas extremidades inferiores e superiores e tronco (figura 4). Menos frequentemente, estas envolvem a face e genitália (figura 5)<sup>20</sup>. Tais lesões podem apresentar-se como pequenos pontos, pápulas, placas, nódulos, ou massas, as quais podem ser confundidas com outros tipos de lesões cutâneas, como hemangioma, nevo ou melanoma<sup>21</sup>.

Com a progressão da doença, a exemplo do que ocorre na forma clássica, pode haver obstrução na drenagem linfática, com o desenvolvimento de edema de extremidades ou de face. A cavidade oral e o trato gastrintestinal são atingidos em mais de 50% dos casos<sup>3</sup>. Estas lesões, que podem ser assintomáticas, são frequente causa de dor abdominal, diarréia, sangramento digestivo ou perfuração de víscera oca nestes pacientes<sup>20</sup>.



Figura 4 - Exemplo de SK-SIDA na extremidade superior e no tronco, de envolvimento multifocal, disseminado, em máculas, placas e nódulos.



Figura 5 - SK de localização genital (escrotal), em pequenos nódulos (apresentação peculiar do associado à SIDA)

Difícilmente o SK é o responsável direto pela morte desses pacientes. No entanto, o SK-SIDA com envolvimento pulmonar (o qual ocorre em cerca de 10% dos casos)<sup>3</sup>, está associado à alta mortalidade. Ao exame radiológico, as lesões podem se apresentar na forma de um infiltrado intersticial, com linfonodomegalias peri-hilares, ou através de derrame pleural unilateral ou bilateral (figuras 6 e 7). Os sinais e sintomas (dispnéia, escarro hemoptóico, dor torácica ventilatório dependente) dependerão da extensão e do grau de envolvimento do trato respiratório inferior.

#### 1.2.4.1. Epidemiologia do SK-SIDA

Embora descrito em associação a distintos grupos de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)<sup>23</sup>, mais de 90% dos casos relatados de SK-SIDA ocorrem em populações de homossexuais ou bissexuais masculinos<sup>24,25</sup> (quadro 1.2). Entre os usuários de drogas injetáveis (UDI), o SK-SIDA ocorre com a mesma frequência entre homens e mulheres<sup>23</sup>. Na África, a prevalência de indivíduos infectados pelo VIH é a mesma entre os sexos; contudo, o SK é cerca de 3 vezes mais frequente nos indivíduos do sexo masculino<sup>26</sup>.

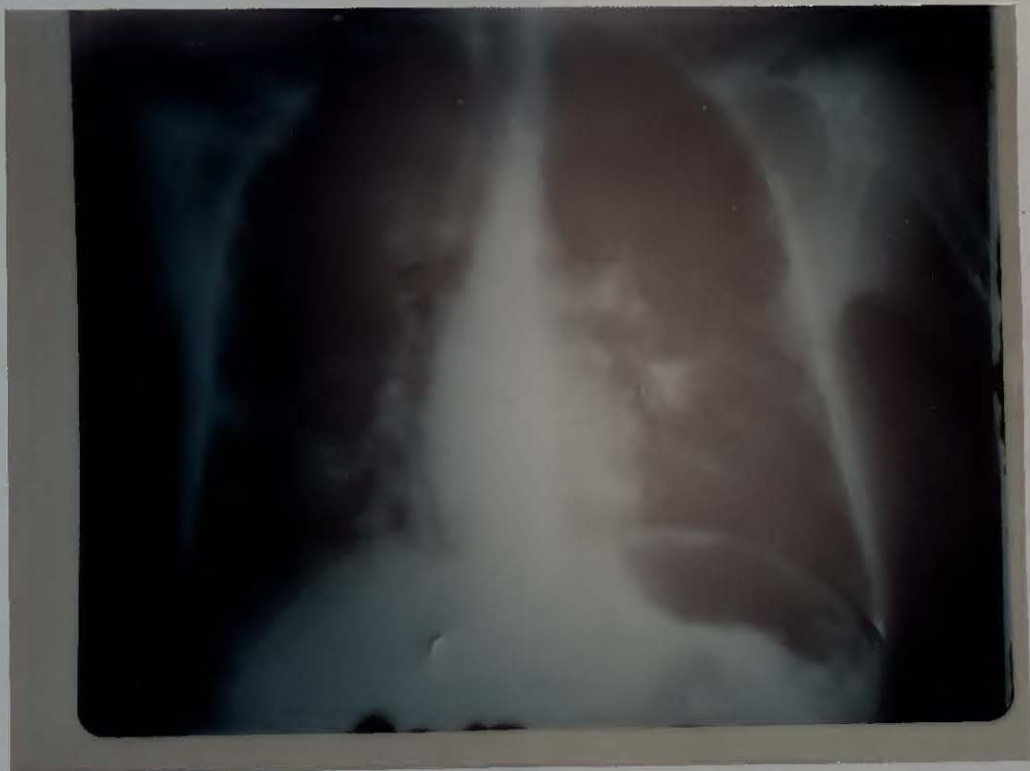
Apesar do contínuo aumento nos casos de SIDA, a incidência do SK-SIDA tem decrescido em estatísticas realizadas nos Estados

Unidos<sup>23</sup>. Inicialmente, este correspondia a cerca de 35-40% dos casos relatados ao CDC, ao passo que atualmente o SK-SIDA ocorre em cerca de 15% dos casos diagnosticados. Este fenômeno talvez decorra das mudanças de certas práticas sexuais, tais como a diminuição do uso de inalantes de nitrito por parte dos homossexuais e bissexuais masculinos<sup>23</sup>; e, a adoção de hábitos sexuais mais seguros e menos promíscuos, que incluem uma menor variação de parceiros e o uso de preservativos<sup>3</sup>. Outra explicação reside no fato dos novos casos de SIDA, proporcionalmente ocorrerem mais em UDI e em pessoas de hábitos heterossexuais.

Quadro 1.2. Risco de SK conforme tipo de exposição ao VIH

<u>Risco alto</u>	<u>Risco intermediário</u>	<u>Risco baixo</u>
homossexuais e bissexuais masculinos	mulheres de parceiros com SK-SIDA  mulheres com vários companheiros	usuários de drogas  hemofílicos  transfundidos  heterossexuais

No Brasil, o SK-SIDA é encontrado em 5-10% dos casos notificados de SIDA<sup>27</sup>, enquanto que no Rio Grande do Sul a sua incidência representa cerca de 10% dos casos diagnosticados<sup>28</sup>. A exemplo do que ocorre nos Estados Unidos, o SK-SIDA em nosso país é bem mais frequente nos homossexuais e bissexuais masculinos.



Figuras 6 e 7 - Radiografia dos campos pulmonares (frontal e perfil). SK com envolvimento pulmonar, o qual ocorre em 10% dos casos associados à SIDA (pode ser observado um infiltrado intersticial, principalmente nos campos pulmonares inferiores e linfonomegalias perihilares)







Figuras 8 e 9 - SK em nódulos, nos membros inferiores, assumindo característica fungóide e exofítica, com infecção secundária associada, (forma que ocorre particularmente nos tipos africano florido e aquele associado à SIDA)





Figuras 10 e 11 - SK em placas com  
ulceração e infecção secundária  
associada. Nota-se a existência de  
lesões nodulares satélites, as  
quais, quando crescem, tendem a  
coalescer, formando placas.

Biblioteca  
FAMED/HCPA



FACULDADE DE MEDICINA  
UFRGS HCPA  
BIBLIOTECA

#### 1.2.4.2. Patologia do SK-SIDA

Do ponto de vista histopatológico, não existe diferença significativa entre os vários tipos de SK. A lesão característica do SK consiste de faixas entrelaçadas de células fusiformes, as quais podem exibir um variado grau de pleomorfismo nuclear. Estas lesões apresentam componente vascular, sob a forma de novos capilares delgados. Entre os espaços vasculares estreitos encontram-se células fusiformes, envoltas por uma rede de fibras colágenas e reticulares. É possível identificar alguns eritrócitos fora dos vasos e macrófagos com pigmentos de hemossiderina (figuras 12 e 13).

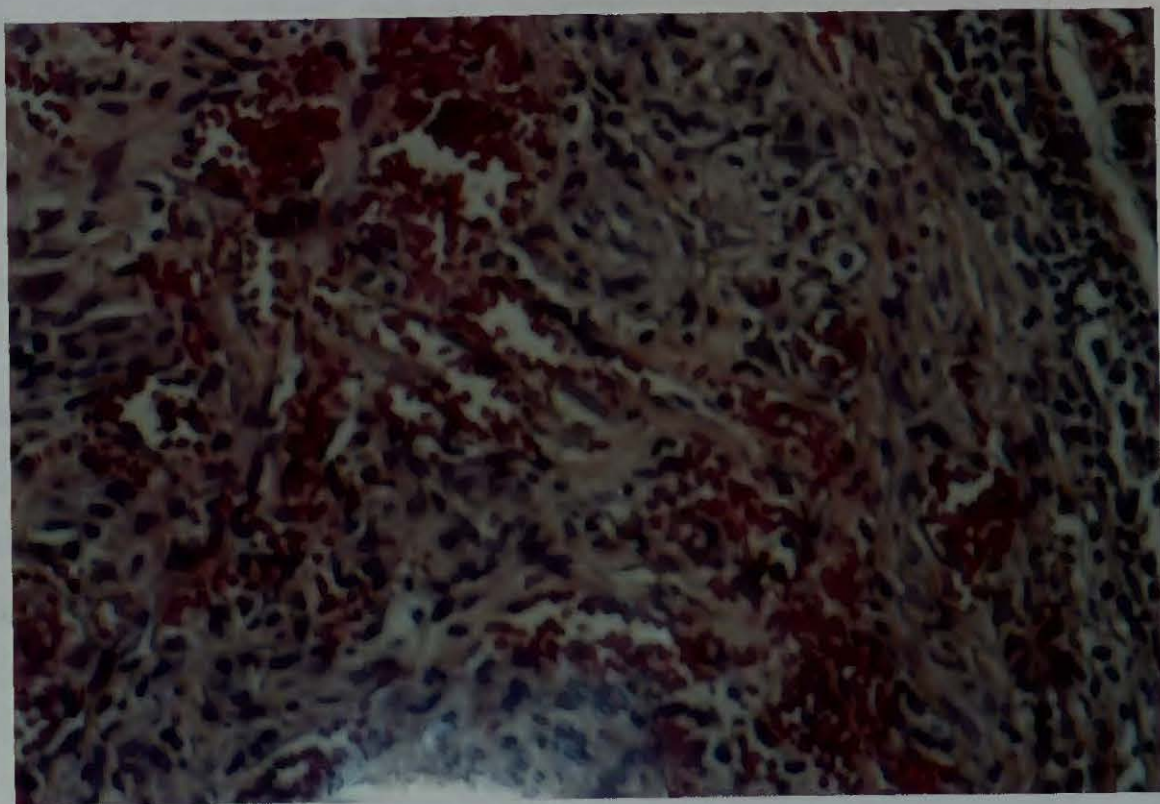
Nos estágios iniciais da doença há um leve aumento do número de espaços vasculares anormalmente formados, acompanhados de um infiltrado celular mononuclear esparso composto de linfócitos e plasmócitos, localizados nas áreas perivasculares<sup>3,18</sup>. Com a progressão da doença ao estado de placa, as alterações acima descritas se acentuam e as células fusiformes aparecem entre as fibras de colágeno. Nas fases mais avançadas, as alterações ficam ainda mais intensas, com aumento do pleomorfismo celular, diminuição do infiltrado inflamatório, aparecimento de eritrócitos fora dos capilares e macrófagos com pigmento de hemossiderina. Esse comportamento é semelhante ao que ocorre nos linfonodos e vísceras.



Figura 12 (ao lado)- Histopatologia do SK, corte de pele:observam-se fibras colágenas e intensa vascularização, com muitos espaços anormalmente formados



Figura 13 (abaixo)- Em maior aumento pode verificar-se o pleomorfismo celular, com células fusiformes entre as fibras do colágeno e eritrócitos fora dos capilares



#### 1.2.4.3. Etiopatogenia do SK-SIDA

Contrariamente à maioria dos outros tumores, o SK parece ter origem multicêntrica, com a ocorrência de uma proliferação celular do tipo policlonal. As lesões assumem um aspecto de infiltrado edematoso, contendo diferentes tipos de células, tais como leucócitos, fibroblastos, células endoteliais fusiformes de origem endotelial e/ou muscular lisa, que exibem intensa atividade de neoformação vascular. Vários fatores parecem estar envolvidos na gênese das lesões, tanto de ordem genética como ambiental<sup>17,29-32</sup>.

##### 1.2.4.3.1 Fatores genéticos e biologia molecular

Estudos epidemiológicos no SK clássico, endêmico e iatrogênico sugerem a existência de predisposição genética, sobretudo no SK clássico, onde está documentada uma maior frequência do antígeno leucocitário humano (HLA) DR-5 em indivíduos de origem mediterrânea, comparativamente aos de origem caucasiana<sup>29</sup>. Tal associação não parece clara no SK-SIDA.

Da mesma forma, o fato do SK ocorrer com maior frequência entre os homens, faz supor que exista alguma relação entre o SK e o sexo. Recentemente, foi observado<sup>33</sup> que pacientes com melhor resposta ao tratamento com interferon- $\alpha$  apresentam uma diminuição dos níveis séricos de andrógenos durante o tratamento. Isto sugere a existência de uma influência hormonal para explicar sua maior incidência entre os homens.

Achados laboratoriais sugerem a hipótese da ativação do sistema imunológico no desenvolvimento do SK-SIDA. As células fusiformes liberam um grande número de citocinas com ação mitogênica, tais como as interleucina 1 e 6, o fator de crescimento do fibroblasto de tipo básico (b-FGF) e o fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF) <sup>30,34-36</sup>. Essas substâncias poderiam interromper a latência intracelular do VIH e aumentar a expressão do gene *tat*<sup>37,38</sup>. Esse gene, também conhecido como gene transativador do VIH, juntamente com o seu produto, a proteína Tat, são um potente estímulo para a multiplicação das células fusiformes do SK-SIDA<sup>30,39</sup>. Portanto, é possível que a estimulação imunológica associada à infecção pelo VIH e produção anormal de citocinas, possam ter ação autócrina e/ou parácrina nas células do mesênquima, favorecendo o desenvolvimento do SK.

#### 1.2.4.3.2 Fatores ambientais

Existem indícios que o SK seja causado por influência ambiental, através de agentes infecciosos não identificados transmitidos por contato sexual. Isto justifica sua maior incidência na população com hábitos sexuais mais promíscuos (homossexuais e bissexuais masculinos). A alta prevalência do SK entre companheiras de homens com SK-SIDA<sup>40</sup> e o recente declínio em sua incidência, paralelamente à incorporação de práticas sexuais mais seguras<sup>41</sup>, reforçam a hipótese desta neoplasia ser adquirida sexualmente.

A relação causal entre imunodeficiência e o desenvolvimento

do SK deriva de observações em pacientes transplantados renais, submetidos à terapêutica imunossupressora, os quais desenvolveram SK, mas apresentaram regressão da doença após a retirada da droga imunossupressora<sup>42</sup>.

Embora existam casos de SK-SIDA sem evidência clínica ou laboratorial de imunossupressão<sup>17</sup>, os distúrbios do sistema imunológico desempenham um importante papel na patogênese do SK-SIDA<sup>30,43,44</sup>. Infecções crônicas (como por exemplo as causadas por citomegalovírus e papilomavírus) são capazes de promover uma persistente ativação do sistema imunológico<sup>17,30,32</sup>. Da mesma forma, os hábitos de prática sexual, com o uso de agentes que interferem no tônus muscular ou o repetido traumatismo pelo coito anal, nos homossexuais e bissexuais masculinos, e o contínuo uso de drogas injetáveis também estão associados à estimulação antigênica crônica<sup>44,45</sup>.

#### 1.2.4.4. Estadiamento do SK-SIDA

Anteriormente, o estadiamento do SK era baseado na experiência da África Central (veja quadro 1.1)<sup>9</sup>. Com o aparecimento do SK-SIDA e suas características, houve uma necessidade de remodelação do sistema. Inicialmente (tabelas 1.2 e 1.3), foram desenvolvidos sistemas com base na apresentação clínica do SK e a presença ou não de sintomas sistêmicos<sup>46,47</sup>.

Tabela 1.2. Estadiamento inicial do SK epidêmico de Krige1<sup>46</sup>

ESTÁDIO	
I	cutâneo, localizado indolente
II	cutâneo, localmente agressivo sem envolvimento de linfonodos regionais
III	cutâneo generalizado e/ou envolvimento ganglionar (generalizado inclui doença gastrintestinal mínima)
IV	visceral
Subtipo	
A	sem sinais ou sintomas constitucionais
B	com sinais ou sintomas constitucionais (perda de 10% do peso ou temperatura axilar > 37,8°C, suores noturnos ou diarreia, sem causa identificável por mais de 2 semanas)

Tabela 1.3. Estadiamento inicial do SK epidêmico de Mitsuyasu<sup>47</sup>

ESTÁDIO	
I	cutâneo limitado( < 10 lesões ou uma área anatômica)
II	cutâneo disseminado ( > 10 lesões ou mais de uma área anatômica)
III	somente visceral (ex.: linfonodo, gastrintestinal)
IV	cutâneo e visceral ou pulmonar
Subtipo	
A ou B	sem ou com sinais ou sintomas constitucionais (ver tabela 1.2)



Recentemente, um sistema de classificação baseado nas características clínicas e laboratoriais dos pacientes foi desenvolvido (tabela 1.4)<sup>48</sup>. Em uma análise multivariada, o número de linfócitos CD4, e a presença de sintomas tipo "B" (perda de 10% do peso ou a presença de febre acima de 37,8°C sem causa aparente por mais de 2 semanas) e uma história atual ou anterior de infecção oportunista (IO) foram variáveis significativas no estabelecimento do prognóstico.

Indivíduos sem IO prévia e com contagem de linfócitos CD4 superior a 300/ $\mu$ L tem uma sobrevida média superior a 32 meses. Aqueles com número inferior de CD4 apresentam menos de 24 meses de sobrevida. Pacientes com sintomas constitucionais associados ao SK têm pior prognóstico, com uma sobrevida média de 14 meses, independente da contagem de linfócitos CD4. A extensão da neoplasia também apresentou importância prognóstica.

Em contraste, idade, relação CD4/CD8,  $\beta_2$ -microglobulina sérica, doença restrita à pele e/ou linfonodos e lesões gastrintestinais ou de cavidade oral, não foram variáveis significativas.

Tabela 1.4. Estadiamento do SK-SIDA segundo análise multivariada<sup>48</sup>

Estadio	Variáveis
I	Sem infecção oportunista, sem sintomas B, linfócitos CD4 > 300/mm <sup>3</sup>
II	Sem infecção oportunista, sem sintomas B, linfócitos CD4 < 300/mm <sup>3</sup>
III	Sem infecção oportunista, com sintomas B
IV	Com doença oportunista

Outra classificação, recomendada pelo "AIDS Clinical Trials Group", usa a extensão do tumor, a função imunológica e a intensidade do envolvimento sistêmico como critério de bom ou mau prognóstico (tabela 1.5)<sup>49</sup>.

Tabela 1.5. Estadiamento do SK-SIDA pelo "AIDS Clinical Trial Groups"<sup>49</sup>

	Risco Menor (todos abaixo)	Risco Maior (qualquer um dos abaixo)
Tumor	confinado a pele e/ou linfonodo e/ou doença oral mínima (lesão plana confinada ao palato)	edema ou ulceração associados ao tumor  SK oral extenso ou gastrointestinal  SK em outras vísceras não linfáticas
Sistema Imunológico	CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup>
Doença Sistêmica	sem história de IO ou candidíase oral  sem sintomas B  Karnofsky > 70 (performance clínica)	história de IO ou Cândida oral  com sintomas B  Karnofsky < 70 (performance clínica)  outras doenças associadas ao VIH (ex.: linfoma, doença neurológica)

A despeito do critério de estadiamento adotado, exames complementares que determinem o grau de imunodeficiência do indivíduo e a extensão do SK (localizado, localmente agressivo ou disseminado) são essenciais para a decisão terapêutica no SK-SIDA. A tabela 1.6 resume os principais exames a serem realizados para um melhor estadiamento da doença.

Tabela 1.6. O processo de estadiamento do SK epidêmico

---

Exame físico completo (incluindo exame retal e oral)

Biópsia das lesões de pele e/ou linfonodos

Rx de campos pulmonares (broncoscopia em pacientes com exame radiológico alterado)

Ecografia abdominal (tomografia computadorizada abdominal)

Endoscopia digestiva alta e baixa

Exames laboratoriais: hemograma completo, eletrólitos, provas de função renal e hepática, teste anti-VIH, contagem de linfócitos CD4 e CD8

---

#### 1.2.4.5. Prognóstico do SK-SIDA

Como visto anteriormente, o prognóstico do SK-SIDA está diretamente relacionado com a contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico, presença de sinais constitucionais e história de IO prévia<sup>21,48-50</sup>. Pacientes com envolvimento visceral, especialmente pulmonar, tendem a apresentar uma menor sobrevida.

Cerca de 50% dos indivíduos com SK-SIDA evoluem para o óbito 12 a 15 meses após o diagnóstico inicial da doença. Pacientes sem evidência de IO apresentam 80% de sobrevida após 28 meses do diagnóstico; enquanto que, aqueles com IO prévia têm uma sobrevida inferior a 20%<sup>51</sup>.

#### 1.2.4.6. Tratamento do SK-SIDA

O manejo dos pacientes com SK-SIDA ainda é objeto de controvérsias. Considerando a imunossupressão observada em muitos pacientes, torna-se necessário cautela quanto ao indiscriminado uso de drogas mielossupressoras e/ou de irradiação em áreas do esqueleto ativamente envolvidas na hematopoiese.

O tratamento do SK-SIDA não possui uma abordagem uniforme, sendo o tipo de intervenção terapêutica dependente de sua agressividade clínica e das condições imunológicas apresentadas pelo paciente. Neste sentido, a quimioterapia sistêmica está reservada apenas para os casos com comportamento mais agressivo e evolução rápida.

##### 1.2.4.6.1. Manejo da doença localizada e/ou não-agressiva

Nos casos de SK de apresentação localizada, clinicamente indolente e/ou sem envolvimento visceral, o manejo sintomático local (com crioterapia, quimioterapia intralesional ou radioterapia) é o mais adequado em termos de custo-benefício para os pacientes. Nas situações clínicas de curso mais agressivo, sintomas gerais, doença multifocal e/ou envolvimento visceral, o manejo sistêmico através de quimioterapia e/ou imunoterapia está indicado<sup>20</sup> (tabela 1.7).

**Tabela 1.7. Tratamento local do SK-SIDA**

---

Irradiação

Crioterapia

Cirurgia

Vimblastina ou vincristina intralesional

$\alpha$ -interferon intralesional

$\alpha$ -interferon + zidovudina

---

#### 1.2.4.6.1.1 Radioterapia

A radioterapia é bem tolerada, desempenhando um importante papel paliativo no tratamento de lesões que causam desconforto ao paciente, como por exemplo, as lesões faciais ou orais, as obstruções linfáticas e/ou as lesões dolorosas das plantas dos pés. Com a aplicação de doses fracionadas podem ser obtidas respostas objetivas semelhantes às do SK clássico, ou seja, entre 70% a 100%<sup>52-54</sup>. A grande limitação quanto ao uso da radioterapia é a necessidade de equipamento e instalações adequados e pessoal especializado, o que muitas vezes é dispendioso ou inacessível em áreas distantes dos grandes centros.

#### 1.2.4.6.1.2 Crioterapia

A crioterapia com nitrogênio líquido também pode ser utilizada nas lesões cutâneas do SK-SIDA. Tappero e cols<sup>55</sup> mostram que esta técnica é facilmente aplicável em ambulatório, sendo relativamente segura e de baixo custo, produzindo respostas objetivas em cerca de 90% dos casos. Entretanto, não parece a primeira escolha quando utilizada com fins cosméticos, uma vez que pode deixar manchas residuais hiperpigmentadas ou hipopigmentadas como sequelas.

#### 1.2.4.6.1.3 Cirurgia

Lesões pequenas isoladas podem ser tratadas com a simples exérese cirúrgica<sup>3</sup>, um procedimento relativamente fácil, de baixo custo e com resultados cosméticos aceitáveis em tumores pequenos, em número limitado. A excisão tumoral deve ser completa para evitar problemas de cicatrização, com recidiva ou infecção local<sup>56</sup>.

#### 1.2.4.6.1.4 Quimioterapia intralesional

Outra alternativa utilizada em tumores isolados é o emprego de agentes quimioterápicos intralesionais (por exemplo, alcalóides da vinca ou interferon-alfa), o que diminui o risco de efeitos sistêmicos indesejáveis. A vimblastina produz

resultados objetivos em mais de 90% das lesões, incluindo a cavidade oral<sup>57,58</sup>. Resultados similares também são obtidos com a vincristina<sup>59</sup>. O principal efeito adverso desses medicamentos é a dor (quase universal), e necrose tecidual associada à injeção local do material vesicante.

Outra opção de eficácia aparentemente semelhante é o uso de interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) 2A<sup>60</sup>. Seu principal efeito adverso é a ocorrência de sintomas sistêmicos do "tipo gripal" em 50% dos pacientes, o que pode ser controlado na maioria dos casos com o emprego de salicilatos ou acetaminofeno.

As abordagens acima descritas são recomendáveis apenas nos casos localizados do SK. No caso de comprometimento local severo e progressivo, envolvimento visceral significativo (por exemplo, no pulmão ou trato gastrintestinal), ou na doença disseminada, as intervenções sistêmicas assumem o papel central no manejo destes pacientes.

#### 1.2.4.6.2. Manejo sistêmico do SK-SIDA

Os agentes com ação anti-retroviral, tais como a zidovudina (ZDV) e a didanosina (DDI), bem como os interferons, particularmente o alfa, ocupam um papel central no manejo de pacientes com SK-SIDA<sup>41</sup>.

Dentre as drogas antineoplásicas mais utilizadas no SK-SIDA,

devem ser mencionadas a doxorubicina, a vincristina, a vimblastina, a bleomicina e o etoposida. Estes agentes, isolados ou em combinação, podem produzir respostas objetivas em cerca de 50% dos casos (tabelas 1.8 e 1.9). Infelizmente, estas respostas são de curta duração e muitas vezes associadas a um elevado risco de complicações infecciosas<sup>41,61</sup>.

#### 1.2.4.6.2.1 ZDV e outros anti-retrovirais

Desde 1987, a ZDV ocupa um papel de destaque no tratamento da SIDA, aumentando a sobrevivência e qualidade de vida dos indivíduos<sup>62,63</sup>. A ZDV também exerce uma influência direta sobre o crescimento do SK-SIDA. Estudos experimentais mostram que o gene tat (um transativador do VIH) e seu produto, a proteína tat, são estímulos mitogênicos para as células fusiformes do SK<sup>34,39,64</sup>. Em determinados casos, a partir do momento em que se diminuir a expressão do tat (diminuindo a replicação viral), se pode esperar uma consequente diminuição ou parada no estímulo da multiplicação das células do SK, o que, às vezes, é observado clinicamente após o início do tratamento anti-retroviral com ZDV.

O fator mais limitante de uso da ZDV é a sua toxicidade hematológica, o que muitas vezes restringe o seu uso ou sua associação com drogas de potencial efeito mielossupressor, como os quimioterápicos. Neste contexto, drogas anti-retrovirais associadas a um menor risco de mielotoxicidade, como o DDI, por exemplo, vêm assumindo progressivamente um papel de maior



destaque no manejo dos pacientes com SK-SIDA.

#### 1.2.4.6.2.2. Modificadores da resposta biológica

Com efeitos antineoplásicos e antiproliferativos, o IFN- $\alpha$  pode ser considerado o protótipo dos modificadores da resposta biológica, produzindo um efeito antiviral pelo conjunto de suas ações. O IFN- $\alpha$  é capaz de inibir o crescimento de alguns tumores<sup>65,66</sup> e modificar o curso de certas infecções virais crônicas<sup>67,68</sup>, sendo a sua ação parcialmente dependente da integridade do sistema imunológico, em particular da imunidade celular<sup>69</sup>.

Em laboratório, os IFNs da classe I ( $\alpha$  e  $\beta$ ) possuem atividade anti-retroviral. O IFN- $\alpha$  é capaz de inibir, *in vitro*, a replicação viral do VIH, sem produzir efeitos tóxicos nas células normais<sup>70</sup>, o que sugere um papel importante dos IFNs como potenciais drogas terapêuticas no combate a essa infecção. Contudo, apesar de seus efeitos *in vitro*, seus resultados não são reproduzidos *in vivo*<sup>71</sup>, talvez em parte por esses estudos terem sido realizados em indivíduos com SIDA, ou seja, com a imunidade celular comprometida.

Até o momento, o IFN- $\alpha$  é o único imunomodulador cujo papel no tratamento do SK-SIDA já está bem estabelecido. Além de seus efeitos antiproliferativos, esse agente tem propriedades antivirais e estimulantes do sistema imunológico, o que o torna teoricamente mais vantajoso em relação às demais opções terapêuticas, como as drogas citotóxicas<sup>3,72</sup>.

Nos pacientes com doença limitada, contagem de linfócitos CD4 superior a 600 células/mm<sup>3</sup>, respostas objetivas com o uso de interferon- $\alpha$  têm sido observadas em até 80% dos casos<sup>64,73,74</sup>. Nos casos de resposta significativa, há um aumento do número dos linfócitos CD4 e diminuição da antigenemia do VIH<sup>75,76</sup>.

Embora ativo em pacientes com SK-SIDA, o uso do IFN apresenta limitações importantes. Seus efeitos adversos são dose-dependentes, sendo mais pronunciados naqueles indivíduos com doença mais avançada. A maioria dos pacientes apresentam sintomas do tipo gripal (febre, mialgias, fraqueza, dolorimento), os quais podem desaparecer ou diminuir com a continuidade do tratamento. A toxicidade hematológica (em geral, leucopenia) e hepática costumam ser manejáveis com a diminuição da dose<sup>64</sup>. Um outro fator limitante ao seu uso em nosso meio é o seu elevado custo.

#### 1.2.4.6.2.3. Uso da ZDV associada ao IFN

Em decorrência de sua comprovada ação no tratamento do SK-SIDA, e ação sinérgica anti-VIH com a ZDV *in vitro*<sup>71</sup>, a associação IFN/ZDV tem sido objeto de estudos. Em 1989, Kovacs e cols<sup>78</sup> publicaram os primeiros resultados dessa associação em 39 pacientes. No estudo, ficou estabelecido que a tolerância ao IFN- $\alpha$  está diretamente relacionada à dose da ZDV. Neutropenia (57%), fadiga (16%), trombocitopenia (14%), e disfunção hepática (10%) foram as toxicidades mais limitantes da dose. Dos 22 pacientes remanescentes, 11 pacientes (50%) tiveram RC ou RP e 3 tiveram RM. Outros estudos<sup>79,80</sup> confirmaram estes resultados, dando suporte à observação de que o fator central limitante do incremento de dose foi a neutropenia. Fadiga, elevação das enzimas hepáticas, anemia e trombocitopenia também foram observadas.

Apesar da eficácia desta associação, a sua toxicidade é apreciável. Em um estudo de fase I, Krown e cols<sup>81</sup>, associaram o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos recombinante (GM-CSF) a ZDV e INF- $\alpha$ , reduzindo a ocorrência de neutropenia. Em outro relato inicial, Brennan<sup>82</sup> associou IFN ao DDI em 2 pacientes com SK-SIDA e baixa contagem de linfócitos CD4. Em ambos os casos houve RP e a toxicidade hematológica foi manejável.

#### 1.2.4.6.2.4 Quimioterapia sistêmica

##### 1.2.4.6.2.4.1 Quimioterapia com agente único (tabela 1.8)

###### 1.2.4.6.2.4.1.1 Alcalóides da vinca

Os alcalóides da vinca foram um dos primeiros agentes antineoplásicos testados em pacientes com SK-SIDA. Volberding e cols<sup>83</sup>, usando vimblastina em doses semanais, estudaram 38 pacientes com esta doença. Foram observadas 10 (26%) respostas objetivas (1 RC e 9 RP), enquanto que em 19 indivíduos a doença permaneceu estável (50%) por um tempo médio de 13 meses. Os pacientes que menos responderam ao tratamento apresentavam anemia, aumento da velocidade da sedimentação globular, sintomas de tipo B e história de IO prévia. O tempo mediano para a documentação de respostas foi de 5 semanas. Nesse estudo, a toxicidade associada ao tratamento foi mínima, limitando-se à ocorrência de neutropenia moderada.

A vincristina, um outro representante dos alcalóides da vinca, também é eficaz no SK-SIDA. Mintzer e cols<sup>84</sup> testaram este agente em 23 pacientes já submetidos previamente a outros tratamentos. A droga foi aplicada semanalmente por 2-5 semanas e, posteriormente, a cada 2 semanas, conforme a tolerância individual dos pacientes. Nos pacientes que desenvolveram neurotoxicidade, a dose foi reduzida em 50%. Ao final do estudo, dos 18 pacientes testados (5 foram ao óbito após receberem 1-2 doses, não sendo considerados avaliáveis) e 11 (61%) tiveram RP

(com duração média de 4 meses). Neuropatia periférica foi o principal efeito adverso, necessitando redução da dose em 6 pacientes.

#### 1.2.4.6.2.4.1.2 Antibióticos com ação antitumoral

A bleomicina pode produzir índices de respostas entre 40-70% com moderada toxicidade em pacientes com SK-SIDA<sup>85-87</sup>. Lassoued e cols<sup>85</sup> testaram este agente em 60 pacientes com doença agressiva, associada à presença de sinais sistêmicos e/ou contagem de linfócitos CD4 inferior a 400 células/mm<sup>3</sup>. ZDV foi adicionada em 40 pacientes em uma dose média de 900 mg/dia (de 200 a 1.200 mg). Em 29 (48%) pacientes foram observadas RP, enquanto que 18 pacientes apresentaram estabilização da doença. Nesse estudo, o único fator associado ao pior prognóstico foi a presença de toxoplasmose cerebral prévia. A droga foi bem tolerada, ainda que 2 pacientes tenham abandonado o tratamento em decorrência de efeitos adversos (febre e rash cutâneo).

A doxorubicina foi também avaliada como agente único em um estudo randomizado incluindo 29 pacientes<sup>88</sup>. Esse estudo foi um dos primeiros a introduzir a quimioprofilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Houve 14 (48%) respostas objetivas (1 RC e 13 RP), com uma duração média das respostas de 3,5 meses. Em 6 casos, houve o surgimento de IO (21%). Náuseas e vômitos, alopecia e granulocitopenia ocorreram em 10 casos (34%).

A doxorubicina administrada em lipossomos parece ser útil no SK-SIDA avançado, apresentando boa tolerância hematológica e efeitos adversos mínimos<sup>89-91</sup>. Chew e cols<sup>89</sup> testaram este agente em 16 pacientes. Em 11 (69%) deles houve resposta favorável (1 RC e 10 RP). Náusea, fadiga e anemia foram os efeitos adversos mais frequentes durante o estudo.

**Tabela 1.8. Atividade dos agentes quimioterápicos no SK-SIDA**

Droga	Índice de respostas (%)	Número de pacientes
Vimblastina	26	38
Vincristina	61	23
Bleomicina	48	60
Etoposida IV	0-76	14-41
Etoposida VO	61	18
Teniposida	40	25
Doxorubicina	48	29
Doxorubicina em lipossomos	100	20
Daunorubicina em lipossomos	69	16

#### 1.2.4.6.2.4.2 Quimioterapia combinada (tabela 1.9)

Os esquemas quimioterápicos combinados mais testados utilizam vincristina e vimblastina<sup>92</sup>, bleomicina e vincristina<sup>93</sup>, doxorubicina com vincristina<sup>94,95</sup> e bleomicina, doxorubicina e vimblastina ou vincristina<sup>93,96</sup>, com resultados clínicos superponíveis (tabela 1.9).

Kaplan e cols<sup>92</sup> utilizaram alternadamente vincristina e vimblastina em ciclos semanais, visando reduzir o risco de neuropatia periférica e supressão medular. Dos 21 pacientes testados, 9 (43%) alcançaram respostas objetivas (1 RC e 8 RP). Em 37% dos casos houve neuropatia periférica (3 pacientes abandonaram o tratamento) e em 2 casos a contagem de linfócitos ficou inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>. O regime foi considerado efetivo e pouco tóxico, o que pode viabilizar o uso de drogas anti-retrovirais concomitantes<sup>97</sup>.

Gill e cols<sup>93</sup> testaram um regime com vincristina e bleomicina em 18 voluntários com doença progressiva e historia de toxicidade hematológica prévia devido a outro tratamento. Após 7 ciclos, 13 (72%) pacientes tiveram resposta objetiva (2 RC). A duração média de sobrevida foi de 6 meses e ocorreram 16 IO (89%) durante o período de observação. Em 10 indivíduos (55%) houve neuropatia periférica, que necessitou a redução da dose de vincristina.

O uso da doxorubicina e vincristina a intervalos de 3 semanas foi avaliado em 24 pacientes<sup>98</sup> que haviam falhado a tratamentos anteriores, produzindo 50% de RP. Alopecia foi efeito adverso comum a todos os pacientes. Em metade dos casos houve leucopenia severa.

O uso combinado de doxorubicina, bleomicina e vimblastina foi estudado por Laubenstein e cols<sup>96</sup> em 31 pacientes com doença avançada e falha a terapêuticas anteriores, obtendo 84% de respostas objetivas (RC em 23% e RP em 61%). Cinco indivíduos não responderam ao tratamento. A duração média de resposta foi de 8 meses. Dezenove pacientes desenvolveram IO durante o estudo. O regime produziu toxicidade hematológica significativa em mais de 50% dos casos.

Gelmann e cols<sup>99</sup> testaram um esquema de 6 drogas em 18 pacientes consecutivos com SK-SIDA, com envolvimento ganglionar ou visceral. Nesse esquema, 1 paciente foi ao óbito antes de completar o regime. Foram observadas 14 (82%) respostas objetivas (3 RC e 11 RP), com duração mediana de 5 meses. Infelizmente, na maioria dos casos (12), a obtenção de resposta foi seguida de óbito por IO em um curto intervalo de tempo.



Tabela 1.9. Atividade das combinações quimioterápicas no SK-SIDA

Drogas	Índice de respostas (%)	Número de pacientes
VLB/VCR	43	21
VCR/BLM	72	18
DOX/BLM/VLB	86	31
DOX/BLM/VCR	88	24
DOX/BLM/VCR	58-90	33

VBL = vimblastina; VCR = vincristina; BLM = bleomicina;  
DOX = doxorubicina.

#### 1.2.4.6.2.5. Uso dos derivados das podofilotoxinas no SK-SIDA

Os dados disponíveis em literatura referentes ao uso clínico de derivados das podofilotoxinas, restringem-se a estudos com o agente etoposida administrado via IV. Este agente tem sido associado à produção de respostas objetivas, sobretudo em pacientes com carcinoma de pequenas células de pulmão, tumores germinativos, leucemias e linfomas<sup>100,101</sup>. Em pacientes portadores de SK-SIDA, há apenas alguns estudos disponíveis em literatura explorando a atividade antitumoral deste agente<sup>96,102</sup>.

O etoposida é uma epipodofilotoxina que causa a inibição da enzima nuclear topoisomerase II, interferindo com a síntese de DNA, ação esta dependente do tempo de exposição à droga<sup>100,103</sup>.

Estudos in vitro com etoposida utilizando várias linhas tumorais sugerem uma atividade citotóxica significativa na vigência de uma exposição celular, em concentrações plasmáticas superiores a 1 µg/ml, enquanto efeitos mielotóxicos são observados acima de 3-5 µg/ml<sup>100</sup>.

Recentemente, alguns autores demonstraram em pacientes com carcinoma de pequenas células de pulmão, que a utilização deste agente em infusão contínua prolongada, ou através da administração oral diária, apresenta vantagens terapêuticas em relação ao seu uso em infusão IV de curta duração<sup>101,103,104</sup>.

Como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) atua como centro de referência para casos de SIDA no Brasil, o manejo adequado dos pacientes com SK-SIDA constitui um desafio clínico diário. Neste sentido, vários projetos vêm sendo conduzidos com o objetivo de aprimorar o manejo sistêmico deste grupo de pacientes.

No HCPA, fora do contexto dos estudos clínicos experimentais, os portadores do SK-SIDA com indicação de quimioterapia sistêmica, são usualmente tratados com etoposida por infusão IV, alcalóides da vinca (vincristina e vimblastina), bleomicina ou antraciclina (doxorubicina) em doses baixas.

Uma vez que o conhecimento do mecanismo de ação e farmacologia clínica dos derivados das podofilotoxinas avançou significativamente nos últimos anos, estudos que procuram elevar

o seu índice terapêutico assumem grande relevância clínica. Nesta dissertação, serão apresentados os resultados de ensaios clínicos sequenciais com derivados das podofilotoxinas (etoposida e teniposida) em pacientes com SK-SIDA (figuras 14 e 15).

Figura 14 - Estrutura química do etoposida

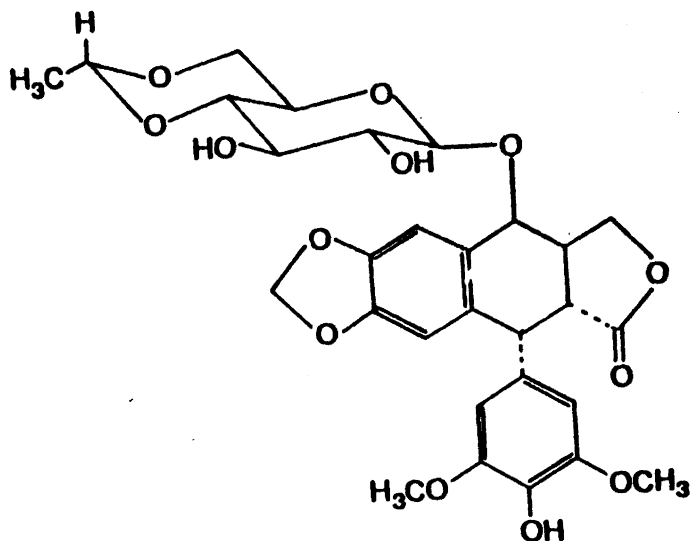
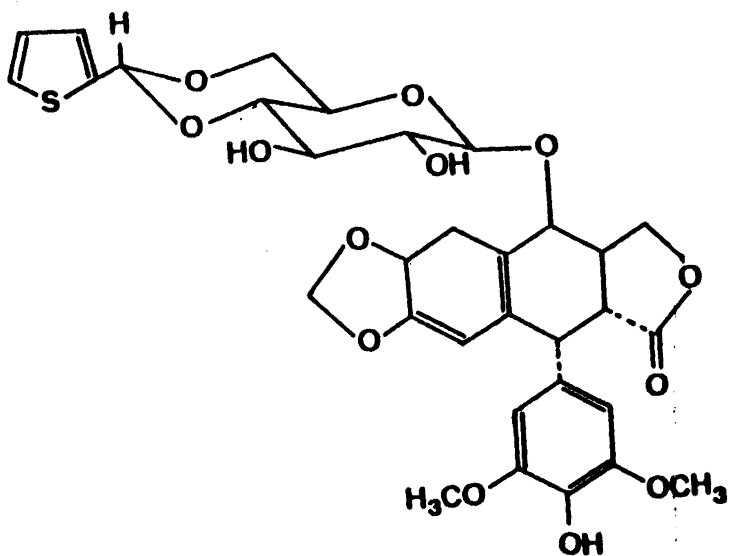


Figura 15 - Estrutura química do teniposida



Inicialmente, serão descritos os resultados do estudo com o análogo teniposida, cuja retenção em células tumorais é mais prolongada em alguns modelos experimentais, além de possuir um tempo de meia-vida plasmática mais longo em relação ao etoposida (tabela 1.10)<sup>105,106</sup>.

Desde que a atividade citotóxica do etoposida é dependente do tempo de exposição a concentrações mínimas eficazes in vitro, o estudo do análogo teniposida, com as características acima descritas, pareceu cientificamente válido.

**Tabela 1.10. Farmacologia clínica do etoposida e teniposida<sup>107</sup>**

	Etoposida(VP-16)	Teniposida(VM-26)
Via de administração	IV ou VO	IV
Tempo de meia-vida	15 horas	26 horas
Vias de eliminação	hepática, renal e biliar	hepático e renal
Excreção urinária (% da dose)	45	45
Excreção como metabólito(%)	79	33
Modificação de dose	redução em doença hepática	redução em doença hepática
Principais efeitos adversos	mielotoxicidade mucosite, náuseas e vômitos	mielotoxicidade, náuseas e vômitos, mucosite

Considerando que os resultados clínicos com o teniposida não demonstraram nenhuma superioridade em relação ao etoposida por via IV ou aos outros esquemas convencionais, foi realizado um estudo-piloto com etoposida administrado por VO, associado a um estudo da farmacocinética deste agente no plasma dos pacientes incluídos no estudo. Portanto, a atividade antitumoral e a toxicidade clínica do etoposida puderam ser avaliadas à luz das concentrações plasmáticas obtidas.

Simultaneamente, buscou-se uma forma de administração que explorasse, no contexto clínico, as informações de laboratório quanto a sua maior eficácia, após uma exposição prolongada, visando manter por um maior tempo possível níveis plasmáticos entre 1 µg/ml (concentrações associadas à atividade citotóxica) e 3-5 µg/ml (concentrações acima das quais o risco de mielossupressão é significativo). Desta forma, o índice terapêutico do etoposida poderia ser aumentado.

## 2. OBJETIVOS

Com o intuito de elevar o índice terapêutico dos derivados das podofilotoxinas em pacientes com SK-SIDA, em relação à forma clássica de administração IV do etoposida, o autor buscou atender aos seguintes objetivos:

2.1. Estimar os percentuais de respostas objetivas e efeitos tóxicos do derivado teniposida, administrado por infusão IV, em um estudo de fase II, em pacientes portadores de SK-SIDA;

2.2. Estimar os percentuais de respostas objetivas e efeitos tóxicos do derivado etoposida, administrado por VO, em duas doses diárias, em um estudo-piloto de fase II nesta população de pacientes;

2.3. Estudar a farmacocinética do etoposida VO em um grupo de pacientes com SK-SIDA incluídos no estudo-piloto de fase II, com o objetivo de estimar os seus níveis plasmáticos e aprimorar a sua forma de administração;

### 3. PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1. População estudada

Nestes estudos foram incluídos pacientes com SK-SIDA, que buscaram atendimento junto ao HCPA, entre janeiro de 1990 e janeiro de 1994. Em uma primeira etapa, os pacientes foram incluídos em um estudo de fase II com teniposida administrado via IV. Após o término deste estudo, uma metodologia semelhante foi aplicada com relação ao etoposida, administrado por VO, em um estudo-piloto, associando uma análise de sua farmacocinética nos pacientes incluídos nesta série.

#### 3.2. Estudo de fase II com teniposida por infusão IV

##### 3.2.1. Considerações estatísticas

Este estudo teve como objetivo principal a documentação da atividade antitumoral e a toxicidade do teniposida quando administrado IV. Visando determinar o percentual de respostas objetivas e efeitos adversos, foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de SK-SIDA, com doença mensurável e progressiva, de forma consecutiva e não-randomizada, seguindo o método de Gehan em duas etapas, em um total de 25 pacientes<sup>108,109</sup>.

### 3.2.1.1. Método de Gehan<sup>108</sup>

Na primeira etapa, 14 pacientes são avaliados, consecutivamente. Não havendo resposta objetiva documentada, o estudo pode ser encerrado, uma vez que a probabilidade do agente em estudo produzir um mínimo de 20% de respostas objetivas é de 0,044. Por outro lado, havendo uma ou mais respostas objetivas, uma segunda etapa incluindo mais 11 pacientes deve ser efetuada, para estimar a frequência de respostas objetivas com um erro estimado de cerca de 10%.

### 3.2.2. Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes com diagnóstico histopatológico de SK, características clínicas e laboratoriais compatíveis com diagnóstico de SIDA, incluindo testes sorológicos para a infecção pelo VIH, pacientes com classificação de Krigel entre os estádios II-IV<sup>46</sup>, performance clínica segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>64</sup> entre 0 e 3, expectativa de vida de no mínimo 3 meses, sem evidência de infecção ativa e consentimento pós-informação pelo paciente. Foram excluídos pacientes com doença neurológica debilitante, gestantes, e aqueles que estavam usando concomitantemente medicação anti-retroviral, tipo ZDV ou DDI.



### 3.2.3. Avaliação pré-tratamento

Esta avaliação consistiu da anamnese e exame físico, hemograma completo, uréia, creatinina, sódio e potássio, análise e cultura de urina, radiografia de campos pulmonares e ecografia abdominal. Endoscopia pulmonar e/ou digestiva e tomografia computadorizada foram realizadas nos casos de suspeita do envolvimento do trato gastrintestinal e/ou respiratório. A contagem de linfócitos CD4 e CD8 não foi considerada para a admissão no estudo.

### 3.2.4. Avaliação da resposta tumoral

Para um paciente ser considerado avaliável quanto à resposta terapêutica, foram necessárias no mínimo 1 administração de teniposida, sendo as respostas classificadas de acordo com os critérios da OMS<sup>110</sup> (tabela 3.1.).

As respostas completas (RC) corresponderam à resolução completa de todas lesões conhecidas de SK, com duração de pelo menos 4 semanas, sendo necessária nova biópsia para a confirmação da ausência do tumor. Nos casos com envolvimento pulmonar, com inspeção direta através da fibrobroncoscopia, deve ter havido o desaparecimento das lesões sarcomatosas da árvore traqueobrônquica e a normalização das alterações radiológicas pulmonares. Nas lesões gastrintestinais, a endoscopia digestiva documentou o desaparecimento das lesões.

Tabela 3.1. Critérios para avaliação das respostas tumorais

Tipo de resposta	Descricao
Completa	desaparecimento das lesões por pelo menos 4 semanas, com comprovação histopatológica da ausência do tumor
Parcial	redução de pelo menos 50% do tamanho de todas lesões mensuráveis
Menor	redução de mais de 25% mas menor que 50% das lesões medidas, sem evidência de progressão da doença
Estabilização	sem o crescimento de mais de 25% do tamanho das lesões e sem o aparecimento de outras lesões
Progressão	crescimento maior do que 25% das lesões ou o surgimento de novas lesões durante o tratamento

As respostas parciais (RP) corresponderam a uma redução de pelo menos 50% do tamanho de todas as lesões (medido pelo produto dos diâmetros perpendiculares mais longos de uma lesão palpável ou visível por exames complementares, ou volume computado). Nos casos com envolvimento visceral, através da repetição da broncoscopia ou endoscopia, constatou-se a normalização da cor e volume em mais da metade das lesões inicialmente vistas, com redução correspondente pela avaliação radiológica.

As respostas menores (RM) indicaram uma redução das lesões cutâneas menor que 50%, mas maior que 25%, sem o aparecimento de novas lesões e sem a evidência clínica ou radiológica de progressão da doença pulmonar. Em contraste, doença estável (DE) correspondeu ao não crescimento em mais de 25% das lesões durante

o período estudado, sem o aparecimento de novas lesões (essas duas últimas categorias são de menor importância). A progressão da doença (PD) indicou o surgimento de novas lesões, ou o crescimento maior que 25% nas lesões antigas enquanto o paciente estivesse em quimioterapia.

### 3.2.5. Avaliação da toxicidade

Os efeitos tóxicos foram descritos e classificados de acordo com os critérios da OMS<sup>110</sup> (anexo 1). Os pacientes foram considerados avaliáveis após cada ciclo de tratamento. Em caso de toxicidade graus 3-4, a dose do teniposida foi reduzida em 50%.

### 3.2.6. Seguimento dos pacientes durante o estudo

Foram realizados anamnese e exame físico, hemograma completo, eletrólitos, uréia e creatinina, medida dos diâmetros perpendiculares e volume das lesões cutâneas antes de cada ciclo. Nos casos de lesões viscerais, foram incluídos exames de controle após o segundo e quarto ciclos.

### 3.2.7. Esquema de administração

O teniposida foi administrado em 60 minutos por infusão IV diluído em 250 ml de soro glicosado a 5%, na dose de 360 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas. O emprego de antieméticos foi permitido durante o estudo e consistiu no uso de metoclopramida, na dose de 1 mg/kg, administrados em 5-10 minutos em infusão IV, 30 minutos antes da administração do teniposida.

### 3.2.8. Término do estudo

Os pacientes foram removidos do estudo, em caso de resposta completa e histologicamente documentada, progressão da doença, toxicidade limitante do medicamento, óbito ou desejo voluntário de abandonar o estudo.

### 3.3. Estudo-piloto com etoposida oral (VO)

#### 3.3.1. População estudada

Neste estudo-piloto, foram incluídos 18 pacientes de forma consecutiva, visando obter informações preliminares quanto à tolerância da administração e atividade antitumoral do etoposida pela VO. Um estudo sobre a farmacocinética do etoposida no plasma, nesse regime de dose, foi realizado em 6 pacientes (1/3 dos casos) de forma associada.

#### 3.3.2. Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para este estudo-piloto pacientes com diagnóstico histopatológico de SK, características clínicas e laboratoriais compatíveis com diagnóstico de SIDA, incluindo testes sorológicos para a infecção pelo VIH, pacientes classificados de acordo com a classificação de Krigel entre os estádios II-IV<sup>46</sup>, performance clínica segundo critérios da OMS<sup>110</sup> entre 0 e 3, expectativa de vida de no mínimo 3 meses, ausência de infecção ativa e a obtenção de consentimento pós-informação. Foram excluídos do estudo-piloto pacientes com doença neurológica debilitante, gestantes e os que não preencheram os critérios de elegibilidade acima descritos.

### 3.3.3. Avaliação pré-tratamento

Ao ingressar no estudo-piloto, os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico completos, hemograma, dosagem de creatinina, uréia, sódio e potássio, análise e cultura de urina, radiografia de campos pulmonares e ecografia abdominal. Endoscopia pulmonar ou digestiva e tomografia computadorizada foram realizadas em casos de suspeita do envolvimento do trato gastrintestinal ou respiratório. A contagem de linfócitos CD4 e CD8 não foi critério para a admissão no estudo.

### 3.3.4. Avaliação da resposta tumoral

Foram utilizados os critérios preconizados pela OMS, descritos em detalhe no segmento anterior 3.2.5.(tabela 3.1).

### 3.3.5. Avaliação da toxicidade

Os efeitos tóxicos foram relatados e classificados segundo a sua intensidade de acordo com os critérios da OMS (anexo 1)<sup>110</sup>. Em caso de toxicidade graus 3-4, a dose de etoposida foi reduzida em 50%.

### 3.3.6. Seguimento dos pacientes durante o estudo

Foram realizados exames clínicos, hemograma, eletrólitos, uréia e creatinina, e a medida dos diâmetros perpendiculares e volume das lesões cutâneas antes de cada ciclo. Nos casos de lesões viscerais, foram efetuados exames de controle após o segundo e quarto ciclos.

### 3.3.7. Esquema de administração do etoposida por VO

Uma vez que não havia no início do estudo uma formulação oral do etoposida disponível no mercado, o conteúdo da ampola para uso parenteral, foi administrado por VO, diluído em suco de limão, laranja ou abacaxi, o qual apresenta nessa formulação uma biodisponibilidade 50-70%.

O agente foi administrado na dose de  $25 \text{ mg/m}^2$ , a intervalos de 12 em 12 horas, por 7 dias, seguidos de 7 dias adicionais de repouso (ciclos de 14 dias). Nesse estudo, foi permitido o uso de medicamentos anti-retrovirais associados, tais como a ZDV e o DDI.

### 3.3.8. Término do estudo

Os pacientes foram removidos do estudo-piloto, após a obtenção de resposta completa documentada histologicamente, ou em caso de progressão da doença, toxicidade severa e limitante pelo etoposida, óbito ou desejo de abandonar o estudo pelo paciente.



### 3.3.9. Estudo da farmacocinética do etoposida por VO

#### 3.3.9.1. Coleta de amostras de sangue

Amostras de 10 ml de sangue total foram coletadas, imediatamente antes da administração do etoposida, seguidas de amostras 15, 30 e 45 minutos, e 1, 2, 6, 12 e 24 horas após a primeira dose.

#### 3.3.9.2. Obtenção do plasma

Imediatamente após a coleta, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos, a 3.000 rotações/minuto. O plasma obtido pós-centrifugação foi dividido em alíquotas de 2 ml.

#### 3.3.9.3. Extração do etoposida

O etoposida foi extraído das amostras de plasma, através de técnica utilizando clorofórmio (2,5 ml x 3), seguido da adição de 20 µg de teniposida como controle interno.

#### 3.3.9.4. Método analítico

Após a evaporação e a secagem, os extratos foram dissolvidos em 50 µl de metanol com graduação cromatográfica, e, posteriormente, diluídos em 50 µl de água. Alíquotas de 20 µl foram analisadas, através de método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) modificado<sup>111</sup>. As análises por HPLC foram realizadas em coluna de fase reversa µBondapak C18 (3,9 x 150 mm, partículas de 10 µm, Waters-Millipore Corporation, Milford, MA, USA), conectadas ao sistema de liberação do solvente L-6000, com detecção por ultravioleta L-4000 e integrador cromatográfico D-2500 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan). A coluna analítica foi protegida através da pré-coluna tipo "µBondapak C18 Guard-Pak Insert" (Waters-Millipore Corporation, Milford, MA, USA). A fase móvel consistiu em 50% de metanol em água (v/v), com um fluxo de 1 ml/minuto. A detecção foi efetuada em amplitude da onda de 254 nm e o limite de detecção do etoposida foi de 0,1 µg por ml.

#### 3.3.9.5. Cálculo dos parâmetros farmacocinéticos

As concentrações plasmáticas de etoposida (em µg/ml) correspondente a cada coleta foram calculadas com base na medida das áreas de pico do etoposida em HPLC. Tais informações foram projetadas em linha de calibragem, com quantidades conhecidas da droga em relação às áreas de pico na HPLC, com a devida correção de perdas durante a fase de extração da droga. As concentrações do etoposida foram determinadas pela média de 2 a 4 determinações

independentes, colocadas semilogaritmicamente versus o tempo, utilizando o programa PCNONLIN 4.2 (SCI Software, ClinTrials Inc, Lexington, KY, USA), previamente validado para análise farmacocinética de drogas.

Os tempos de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) foram calculados com base no decaimento das curvas, através da equação  $t_{1/2} = 0,693/\text{declive}$ , com posterior análise das concentrações plasmáticas em função do tempo.

A exposição ao etoposida no plasma, ou seja, a área correspondente à concentração plasmática em função do tempo (AUC; área abaixo da curva de concentração versus tempo), foi calculada pelo método trapezoidal, a partir do tempo zero ( $T_0$ ) até a última amostra ( $T_n$ ). A exposição remanescente, a partir do  $T_n$  ao infinito, foi estimada pela divisão da concentração no  $T_n$ , pela constante velocidade de eliminação ( $k_2$ ).

O volume de distribuição aparente ( $V_d$ ) foi calculado através da divisão da dose de droga administrada, pelo produto da AUC e  $k_2$ .

A depuração corporal total (Cl) do etoposida foi calculado através da divisão do valor da dose total administrada em função da exposição calculada. Os picos de concentrações no plasma ( $C_{\text{max}}$ ) e o número de horas em que as concentrações plasmáticas de etoposida foram maiores que 1  $\mu\text{g/ml}$ , também foram registradas em cada paciente.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Estudo de fase II com teniposida por infusão IV

Na tabela 4.1, estão resumidas as principais características da população estudada. Os pacientes receberam uma mediana de 2 (1-4) ciclos de tratamento. Os principais efeitos adversos foram trombocitopenia, leucopenia, náuseas e vômitos, alopecia e mucosite. Estes achados estão resumidos na Tabela 4.2. Leucopenia foi observado em todos os casos, sendo que 3 pacientes tiveram que abandonar o estudo por complicações infecciosas associadas. Náuseas e vômitos, principalmente durante a aplicação do medicamento, ou logo após as primeiras horas da infusão, ocorreram em cerca da metade dos pacientes testados.

Cinco pacientes mostraram evidências de progressão da doença após o 1º ciclo de quimioterapia, enquanto 2 pacientes foram ao óbito após o 1º ciclo de quimioterapia, com pneumonia por *Pneumocystis carinii* (diagnóstico realizado por lavado broncoalveolar). Em outro caso, 11 dias após o 1º ciclo, o paciente desenvolveu sinais de peritonite e morreu em choque séptico. Ao exame de necropsia foi diagnosticado uma perfuração intestinal no sítio de uma lesão de SK, a qual havia respondido ao tratamento.

Tabela 4.1. Características dos pacientes no estudo do teniposida

---

Sexo	
masculino	25
feminino	0
Comportamento de risco	
homo/bissexual	22
usuários de droga injetável	3
companheira de parceiro positivo	-
Idade (anos)	28 (26-39)
Performance clínica (OMS)	2 (0-3)
Estádio de doença (classificação de Krige1)	
IIA	6
IIB	6
IIIA	6
IIIB	3
IVA	0
IVB	4
Locais de doença	
somente pele	9
pele/mucosa/linfonodos	12
pele/víscera	4
Número médio de ciclos de quimioterapia	2 (1-4)

---

Respostas objetivas foram documentadas em 10 dos 25 (40%) pacientes (tabela 4.3). Estas foram observadas em diversos sítios de localização, tais como pele, trato gastrintestinal e cavidade oral. As respostas foram parciais e com uma mediana de duração de 9 semanas (4-16). Todos os pacientes evoluíram para o óbito devido à progressão da doença e/ou desenvolvimento de infecção oportunista.

**Tabela 4.2. Principais efeitos adversos do teniposida**

Tipo	NQ (%)	Grau OMS			
		1	2	3	4
Leucopenia	25 (100)	2	10	10	3
Plaquetopenia	12 (47)	4	2	5	1
Náusea/vômito	12 (46)	5	5	1	1
Alopécia	11 (44)	2	5	4	-
Mucosite	10 (35)	4	4	2	-
Parestesias	4 (16)	3	1	-	-
Tonturas	2 (11)	-	1	1	-

**Tabela 4.3. Respostas objetivas com teniposida**

Tipo de resposta	NQ (%)
Resposta completa	0 (0)
Resposta parcial	10 (40)
Estabilização da doença	0 (0)
Progressão da doença	15 (60)

## 4.2. Estudo-piloto com etoposida VO

Na tabela 4.4 estão resumidas as características principais da população de pacientes incluídas neste estudo-piloto.

**Tabela 4.4. Características dos pacientes no estudo do etoposida VO**

---

Sexo	
masculino	17
feminino	1
Comportamento de risco	
homo/bissexual	17
usuários de droga injetável	0
companheira de parceiro positivo	1
Idade (anos)	33 (21-63)
Contagem de linfócitos CD4/mm <sup>3</sup>	125 (23-207)
Infecção oportunistas prévia	15
Performance clínica (OMS)	2 (0-3)
Estádio de doença (classificação de Krigel)	
IIA	0
IIB	0
IIIA	9
IIIB	2
IVA	3
IVB	4
Locais de doença	
somente pele	0
pele/mucosa/linfonodos	11
pele/víscera	7
Número médio de ciclos de quimioterapia	4 (2-14)

---

Neste estudo-piloto, os pacientes receberam uma mediana de 4 ciclos (2-14). Cinco pacientes (28%) apresentaram progressão da doença após o segundo ciclo de etoposida VO e o seu uso foi interrompido. Em outros 2 pacientes, houve estabilização da doença após o segundo ciclo, com subsequente óbito por progressão da doença de base (SIDA), sem que houvesse a possibilidade de continuidade do tratamento quimioterápico.

Respostas objetivas foram observadas em 11 (61%) pacientes. Destes, RC foram observadas em 2 pacientes (11%), enquanto que RP foram documentadas em 9 (50%) pacientes. Estes resultados estão resumidos na tabela 4.5. Neste estudo, as respostas foram observadas a partir do segundo ciclo de tratamento. Os 9 pacientes com RP morreram durante os primeiros 5 meses pós-tratamento, 3 deles por complicações relacionadas ao SK e 6 por progressão da SIDA, ou doença oportunista associada.

O etoposida VO foi bem tolerado pelos pacientes. Na tabela 4.6, estão apresentados os principais efeitos adversos observados neste estudo-piloto. Náusea (desacompanhada de vômitos), foi a queixa principal em 5 pacientes, sem que esta influenciasse nas atividades diárias dos mesmos. Leucopenia leve a moderada ocorreu na maioria dos casos. Apenas 2 pacientes apresentaram leucopenia severa, e em 4 pacientes a dose foi reduzida em 50%. Alopecia moderada foi observada em mais da metade dos casos (10 pacientes). A mediana de duração das respostas objetivas foi de 12 semanas (5-24), havendo progressão subsequente da doença ou a ocorrência de infecção oportunista associada.



Tabela 4.5. Principais efeitos adversos do etoposida VO

Tipo	Nº (%)	Grau OMS			
		1	2	3	4
Leucopenia	14 (78)	4	4	4	2
Trombocitopenia	03 (19)	2	1	-	-
Náuseas e vômitos	05 (31)	4	1	-	-
Alopécia	10 (56)	2	2	5	-
Sem toxicidade	01 (06)				

Tabela 4.6. Respostas objetivas com etoposida VO

Tipos de resposta	Nº (%)
Resposta completa	2 (11)
Resposta parcial	9 (50)
Estabilização da doença	2 (11)
Progressão da doença	5 (28)



Figura 16 - Paciente com resposta completa após o uso do etoposida VO. É possível verificar as lesões hiper-pigmentadas residuais no membro inferior direito, em áreas correspondentes a antigas lesões ativas de SK.



Figura 17 - Mesma lesão descrita acima (aumento maior). Percebe-se com maior nitidez a coloração marrom escura das áreas anteriormente correspondentes ao SK em placa.



Figura 18 - SK de envolvimento oral, com lesão exofítica de gengiva com 30 dias de evolução.

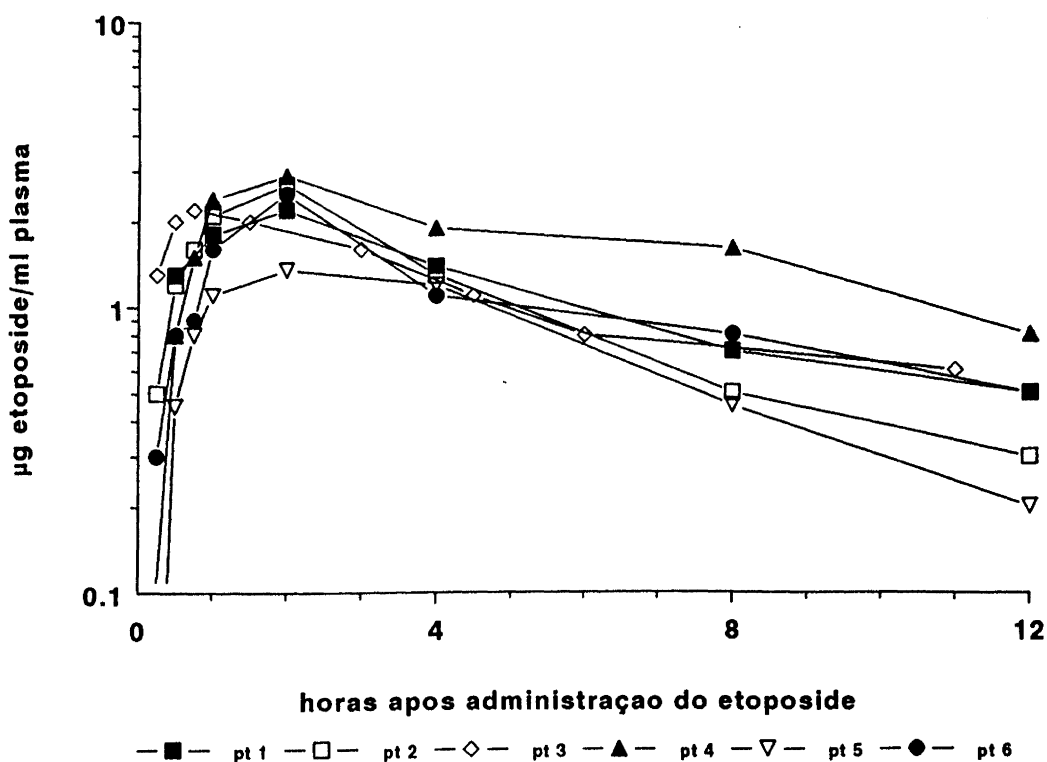


Figura 19 - Mesmo paciente, apresentando resposta parcial ao tratamento, com desaparecimento quase total da lesão exofítica. Foto obtida após o 2º ciclo de quimioterapia.

#### 4.3. Estudo da farmacocinética do etoposida VO

Seis indivíduos do grupo de 18 pacientes submetidos ao uso de etoposida VO concordaram em participar do estudo da farmacocinética deste agente no plasma. A análise dos dados relativos a esses pacientes revelou que a droga atingiu níveis plasmáticos de significância clínica em todos eles. Mais interessante, as concentrações citotóxicas necessárias para o seu efeito terapêutico, *in vitro*, em várias linhas tumorais (geralmente superiores a 1 µg/ml), puderam ser mantidas por cerca de 3 a 6 horas após cada administração deste agente VO (figura 20).

A análise da cinética de decaimento das concentrações plasmáticas em função do tempo, mostrou um declínio monofásico (2 pacientes) ou bifásico (4 pacientes) do etoposida no plasma. A tempo de meia-vida do etoposida na posologia utilizada foi de aproximadamente 7 horas (4 horas e 30 minutos a 9 horas e 20 minutos). De acordo com as análises realizadas, o etoposida atingiu um pico plasmático máximo médio de 2,1 µg/ml, 2 horas após sua ingestão, com uma variação de 1,3 a 2,5 µg/ml (figura 20). Além do mais, não foi observado efeito cumulativo após a segunda administração diária deste agente, sendo as duas curvas de concentrações plasmáticas (uma a cada 12 horas) de cada paciente, superponíveis.



pt=paciente

Figura 20 - Curva da farmacocinética do etoposida VO no plasma. Pode-se observar que todos os pacientes atingiram concentrações plasmáticas superiores a 1 µg/ml após cada dose, sem que estas, no entanto, ultrapassassem 3 µg/ml de etoposida no plasma, os quais estão associados a um maior risco de toxicidade hematológica.



## 5. DISCUSSÃO

Os estudos sobre o emprego das podofilotoxinas no SK-SIDA são limitados e se restringem apenas ao emprego do etoposida. Em 1984, Laubenstein e cols<sup>96</sup> publicaram um estudo com etoposida usado na dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/d por 3 dias consecutivos, a cada 4 semanas em 41 pacientes. A maioria dos indivíduos se encontrava em estágio inicial do SK-SIDA, sem história prévia de IO ou sintomas tipo B. Neste estudo, foram observadas 31 (76%) respostas favoráveis, com 12 (30%) RC e 19 (46%) RP. Em 10 pacientes não houve resposta. A duração mediana de resposta foi de 9 meses. Alopecia, neutropenia e distúrbios gastrintestinais de leve a moderada intensidade foram frequentes.

Em contraste, outro estudo utilizando o mesmo esquema anterior de dose, avaliou o etoposida em 14 pacientes em estágios III e IV<sup>102</sup>. Para um número mediano de 3 ciclos quimioterápicos (2-5), os autores não obtiveram nenhuma resposta objetiva. Em 9 pacientes, a doença permaneceu estável e em 5 casos houve progressão da doença durante o tratamento. A toxicidade hematológica foi significativa, sendo que em 9 pacientes toxicidade graus 3 e 4 foram observadas. Alopecia ocorreu em todos os pacientes, sendo que 6 deles também apresentaram distúrbios gastrintestinais.

Quanto ao uso do etoposida por VO em pacientes com SK-SIDA, há poucas referências na literatura. Em um estudo, o etoposida VO foi utilizado em casos de SK com envolvimento pulmonar, após quimioterapia agressiva com esquema de múltiplas drogas, como terapêutica de manutenção em 6 pacientes<sup>88</sup>. Neste estudo, a dose utilizada foi de 100 mg/dia por 5 dias a cada ciclo de 3 a 4 semanas, dependendo da toxicidade hematológica. Segundo os autores, o etoposida não foi capaz de interferir no curso clínico da doença.

Na busca de alternativas terapêuticas que explorem o uso mais racional dos derivados das podofilotoxinas em pacientes com SK-SIDA, inicialmente foram avaliados o potencial terapêutico e a toxicidade clínica do análogo teniposida. Isto foi fundamentado em observações pré-clínicas que demonstram uma maior retenção deste agente em células tumorais, *in vitro*, comparativamente ao etoposida. Além disto, o tempo de meia-vida plasmática do teniposida é mais longa do que o etoposida em estudos clínicos<sup>112</sup>.

Considerando que esta família de fármacos apresentam efeitos antitumorais claramente dependentes do tempo de exposição das células a estes agentes, tanto *in vitro*, em animais e no homem, a testagem de um análogo com as características acima mencionadas, em pacientes com SK-SIDA, foi uma alternativa lógica.

\*

No estudo de fase II, o teniposida foi testado em 25 pacientes com doença progressiva. Em 10 pacientes (40%) obtiveram-se respostas objetivas (todas parciais) e em 15 pacientes (60%) houve progressão da doença. Os pacientes que responderam ao tratamento foram aqueles com doença menos agressiva do ponto de vista clínico e sem história anterior de IO. Estes resultados, quando comparados aos demais esquemas terapêuticos disponíveis, podem ser considerados satisfatórios. Analisando-se as características da população estudada (tabela 4.1), nota-se que as respostas ocorreram sobretudo em pacientes com SK-SIDA de melhor prognóstico.

Entretanto, o teniposida apresentou toxicidade significativa em todos os casos (tabela 4.2). Em particular, a mielotoxicidade foi significativa, sendo que a leucopenia foi universal, com mais da metade dos pacientes tendo a dose de teniposida reduzida por leucopenia severa, alguns deles abandonando o estudo. Náuseas e vômitos e alopecia foram observados isoladamente em cerca de 50% dos pacientes. Mucosite, parestesias e tonturas também ocorreram, mas com menor frequência.

Apesar dos resultados objetivos alcançados serem comparáveis aos do etoposida por infusão IV, e aos outros esquemas terapêuticos, a considerável toxicidade em relação ao etoposida e aos outros quimioterápicos, limita o seu uso em futuras combinações com outras drogas potencialmente mielotóxicas, como a ZDV, por exemplo. Portanto, não parece ao autor que o análogo teniposida represente um avanço terapêutico no tratamento do SK-



SIDA.

Posteriormente, na procura de outras alternativas terapêuticas na avaliação dos derivados das podofilotoxinas, optou-se pela testagem do etoposida, desta feita através de sua administração VO. Este agente possui uma satisfatória biodisponibilidade no plasma após administração VO, com cerca de 50% da dose administrada atingindo a circulação sistêmica. Desta forma, pode-se anteciper a obtenção de níveis plasmáticos adequados do agente e por um tempo superior ao obtido depois da administração IV.

Deve-se enfatizar que a administração VO do etoposida pode potencialmente minimizar o risco do surgimento de picos de alta concentração plasmática da droga, os quais estão associados a uma maior toxicidade sobre a medula óssea. Em estudos experimentais, sabe-se que as concentrações mínimas necessárias para atividade antitumoral, *in vitro*, ficam acima de 1 ug/ml, enquanto as concentrações com maior risco de mielotoxicidade situam-se acima de 3 a 5 ug/ml<sup>113</sup>.

Portanto, a base racional para esta segunda etapa experimental envolveu a busca de uma forma de administração do etoposida que pudesse manter níveis plasmáticos eficazes e seguros por um intervalo de tempo mais prolongado, o que poderia elevar o seu índice terapêutico.

Na realidade, em nosso estudo-piloto foi possível confirmar

altos índices de respostas objetivas em pacientes com SK-SIDA, e mais importante, com uma toxicidade manejável. Houve 61% de respostas objetivas, das quais 11% foram respostas completas. Sinais de estabilização da doença ocorreram em outros 2 pacientes (11%). De uma forma geral, estas respostas foram documentadas mesmo antes do início do segundo ciclo de tratamento. Mais interessante, os 2 pacientes que exibiram resposta completa permanecem vivos após 18 meses de seguimento clínico (figuras 16 a 19).

De um modo geral, o etoposida VO foi bem tolerado pelos pacientes (ver tabela 4.6). Náuseas ocorreram em 5 pacientes, mas não chegaram a interferir em suas atividades diárias. Leucopenia foi o efeito adverso mais frequente (78%). Alopecia foi observada em mais da metade dos casos (10 pacientes).

Como pode ser observado, a toxicidade deste regime foi leve e moderada na maioria dos pacientes, especialmente considerando as características da população estudada, a qual incluiu pacientes com pior prognóstico, em relação ao estudo com o teniposida IV. Além disto, o etoposida VO produziu respostas objetivas em um maior número de casos, o que sugere potenciais vantagens quanto ao seu índice terapêutico.

Nos 6 pacientes incluídos no estudo farmacocinético, pode-se observar níveis plasmáticos do etoposida acima de 1 µg/ml por até 6 horas após a sua administração. Estes picos de concentração plasmáticas foram inferiores a 3 µg/ml em todos os casos.

estudados, o que poderia justificar a menor ocorrência de mielotoxicidade. De fato, foram observados apenas casos de mielossupressão de graus 1 e 2 nos 6 pacientes estudados.

Os achados acima discutidos são de suma importância, uma vez que demonstram ser possível atingir níveis plasmáticos adequados do etoposida por várias horas depois da sua administração VO, como inicialmente antecipado. Mais importante, o padrão das curvas de concentrações plasmáticas sugerem ser esta estratégia capaz de reduzir significativamente o surgimento de picos de concentrações elevados, associados a uma maior toxicidade na medula óssea.

Os resultados obtidos neste estudo diferem daqueles descritos por Bakker e cols<sup>102</sup>, os quais não obtiveram nenhuma resposta favorável em 14 pacientes com SK-SIDA. Entretanto, os mesmos são comparáveis aos de Laubenstein e cols<sup>96</sup>, os quais obtiveram 76% de respostas favoráveis em 41 pacientes. No entanto, nos estudos acima mencionados, o etoposida foi administrado por infusão IV, com a produção de efeitos colaterais significativos na maioria dos pacientes. Além disto, os pacientes estudados por Bakker<sup>102</sup> tinham doença extensa e um prognóstico de vida reservado, o que talvez possa explicar a pouca eficácia da droga e a sua elevada toxicidade.

No estudo-piloto com etoposida VO, os pacientes também apresentavam doença agressiva, com importante comprometimento sistêmico (tabela 4.4). Aqueles que melhor responderam ao

tratamento apresentavam uma melhor performance clínica. Os pacientes que alcançaram RC não tinham história de IO prévia e estavam em estágio IIIA.

No estudo conduzido por Bakker<sup>102</sup>, não há informação sobre tratamento previo, enquanto que os pacientes estudados por Laubenstein<sup>96</sup> não foram previamente expostos a quimioterapia. No estudo com etoposida VO, por sua vez, foram incluídos apenas pacientes sem quimioterapia prévia. Isto pode ter influenciado favoravelmente, tanto os resultados apresentados nesta dissertação, como aqueles obtidos por Laubenstein<sup>96</sup>.

O esquema de administração VO do etoposida apresentado pelo autor demonstrou ser factível. Ainda que a dose empregada possa ser considerada baixa<sup>100,103</sup>, esta foi tão ou mais efetiva que as doses usualmente empregadas pela via IV. Haja vista, houve ganhos significativos em seu perfil de toxicidade. No estudo de farmacocinética evidenciou-se picos plasmáticos de concentração da droga inferiores aos usualmente observados com o etoposida IV. Nesta forma de administração, além de uma menor toxicidade, a droga foi mantida dentro dos níveis terapêuticos efetivos por um maior intervalo de tempo.

Via de regra, os agentes antineoplásicos possuem um baixo índice terapêutico, apresentando significativa toxicidade mesmo nas doses convencionais. Neste sentido, o risco de toxicidade hematológica limita sobremaneira a sua utilização em pacientes com SK-SIDA. Nos estudos publicados em literatura com etoposida

administrado por via IV, mesmo sem o uso concomitante de drogas antivirais, a toxicidade sobre a medula óssea tem sido muito frequente. Leucopenia pode ser observada na vasta maioria dos casos, tendo sido severa em 26% dos pacientes no estudo publicado por Laubenstein<sup>96</sup>. Nesta dissertação, mesmo com o uso associado de medicamentos antivirais, leucopenia severa ocorreu em apenas 1/3 dos casos.

Em resumo, foi possível demonstrar que o uso do etoposida por VO, na dose e regime acima mencionados, trouxe ganhos significativos em termos de seu índice terapêutico, tornando esta estratégia uma nova alternativa no tratamento do SK-SIDA.

## 6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos no estudo de fase II, o teniposida não pode ser enquadrado como opção terapêutica de escolha no tratamento do SK-SIDA. Seu percentual de respostas objetivas (40%) pode ser considerado aceitável, entretanto, a elevada toxicidade apresentada no esquema posológico proposto no estudo torna inaceitável a indicação do teniposida como droga de primeira linha no tratamento do SK-SIDA de comportamento agressivo.

Por outro lado, os resultados obtidos no estudo-piloto permitem colocar o etoposida VO como uma alternativa importante no tratamento do SK-SIDA. O percentual significativo de respostas objetivas (61%) deste agente pela VO, aliado à baixa toxicidade apresentada no estudo, tornam-no uma opção adequada para o tratamento do SK-SIDA de comportamento agressivo.

Os resultados obtidos com o etoposida VO, administrado na dose de  $25 \text{ mg/m}^2$ , a cada 12 horas, são de grande interesse clínico, sobretudo por seu uso ambulatorial e resultados obtidos, os quais são comparáveis aos outros esquemas terapêuticos, associados a uma maior toxicidade.

Uma vez que a tolerância ao esquema acima descrito foi satisfatória, um novo estudo de fase II será iniciado no futuro, no qual serão avaliados os índices de respostas, toxicidade e farmacocinética do etoposida VO, quando administrado na dose de 20 mg/m<sup>2</sup>, a cada 8 horas, por 7 dias, em semanas alternadas. Desta forma, será produzido um incremento de 20% na dose total diária deste agente (60 mg/m<sup>2</sup>/dia versus 50 mg/m<sup>2</sup>/dia do estudo-piloto). Assim, poder-se-á atingir níveis plasmáticos satisfatórios (acima de 1 µg/ml) , por um maior intervalo de tempo, fazendo melhor uso de seu mecanismo de ação e de seus princípios farmacológicos. Esta estratégia talvez permita aumentar ainda mais o seu índice terapêutico no tratamento do SK-SIDA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaposi M: Idiopatisches multiples pigment sarcom der haut. *Arch Dermatol Syph* 1872; 4:265-273.
2. Digiovanna JJ, Safai B. Kaposi's sarcoma:retrospective study of 90 cases with particular emphasis on the familial occurrence, ethnic background and prevalence of other diseases. *Am J Med* 1981;71:779-83.
3. Safai B, Schwartz JJ. Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome. In:Devitta VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *AIDS:etiology, diagnosis, treatment, and prevention*. 3rd ed, Philadelphia: J.B.Lippincott Company 1992:209-23.
4. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic african, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1237-50.
5. Oettle AG. Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1962;18:330-63.
6. Davies JN, Loethe F. Kaposi's sarcoma in african children. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1962;18:394-9.
7. Slavin G, Cameron HM, Forbes C, et al. Kaposi's sarcoma in East African children: A report of 51 cases. *J Pathol* 1970;100:187-99.
8. Olweny CL, Kaddumukasa AA, Atine I, et al. Childhood Kaposi's sarcoma:clinical features and therapy. *Br J Cancer* 1976;33:555-60.



9. Taylor JF, Templeton AC, Vogel CL, et al. Kaposi's sarcoma in Uganda: A clinicopathological study. *Int J Cancer* 1971;8:122-35.
10. Civatti G, Busnach G, Brando B et al. Occurrence of Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 3):924.
11. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation* 1979;27:8-11.
12. Harwood AR, Osoba D, Hofstaden SL, et al: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67:759-65.
13. Safai B, Mike G, Giraldo G, Beth E, Good RA. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: Possible etiopathogenic implications. *Cancer* 1980;45:1472-9.
14. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases:a literature review. *Cancer* 1971;28:89-98.
15. Friedman-Kien AE, Laubenstein L, Marmor M, et al. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men-New York and California. *MMWR* 1981;30:250-2.
16. Hymes K, Cheung T, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Lancet* 1981;ii:598-600.
17. Safai B, Schwartz JJ, Dias BM: Malignant neoplasms associated with human immunodeficiency virus infection. *Ca Cancer J Clin* 1992; 42:74-95.
18. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, et al:The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:744-750.

19. Hardy AM. Characterization of long term survivors of acquired immunodeficiency syndrome. *J AIDS* 1991;4:386-91.
20. Sprinz E, Kronfeld M. Tratamento das neoplasias associadas a AIDS. In: Schwartzmann G, ed. *Oncologia clínica: princípios e prática*. Ed Artes Médicas, Porto Alegre, 1991, p.433-40.
21. Myskowski PL, Niedzwiecki D, Shurgot BA et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: variables associated with survival. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1299-
22. Meduri GU, Stover DE, Lee M et al. Pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 81:11-18.
23. Haverkos HW, Friedman-Kien AE, Drotman P, Morgan WM. The changing incidence of Kaposi's sarcoma among patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1250-3.
24. Rutherford GW, Schwarcz SK, Lemp GF, et al. The epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in San Francisco. *J Inf Dis* 1989;159:569-72.
25. Centers for Disease Control Task Force on Kaposi's sarcoma and Opportunistic Infections. Epidemiological aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N Engl J Med* 1982;306:248-52.
26. Bayley AC, Downing RG, Cheinsong-Popov R, Tedder RS, Dalgleish AG, Weiss RA. HTLV-III serology distinguishes atypical and endemic Kaposi's sarcoma in Africa. *Lancet* 1985; i:359-61.
27. Ministério da Saúde: Boletim epidemiológico AIDS. Semana epidemiológica 14 a 18/92:1-16, 1992.
28. Sprinz E. SIDA/AIDS para o clínico: uma revisão. *R AMRIGS*

1992;33:127-34.

29. Groopman JE, Scadden DT. Hematology/Oncology in AIDS. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil, Textbook of Medicine, vol 2:1947-52 19<sup>o</sup> ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, United States of America, 1992.
30. Gallo RC: Human retroviruses: a decade of discovery and link with human disease. J Infect Dis 1991; 164:235-43.
31. Braun DP, Harris JE. Abnormal monocyte function in patients with Kaposi's sarcoma. Cancer 1986; 57:1501-6.
32. Huang YK, Li JJ, Rush MG, et al. HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. Lancet 1992;339:515-8.
33. Christeff N, Gharakhanian S, Thobie N, Wirbel E, Rozembaum W, Nunez EA. Effect of interferon  $\alpha$ 2A on serum androgen in HIV+ men with Kaposi's sarcoma (Abstract PB0120). In: Tenth International Conference on AIDS. Abstract book vol 1, 1994.
34. Ensoli B, Nakamura S, Salahuddin SZ, et al: AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. Science 1989; 243:223-6.
35. Yang J, Xu YL, Zhu C, Hagan MK, Lawley T, Offermann MK. Regulation of adhesion molecule expression in Kaposi's sarcoma cells. J Immunol 1994;152:361-73.
36. Li JJ, Huang YQ, Moscatelli D, Nicolaidis A, Zhang WC, Friedman-Kien AE. Expression of fibroblast growth factors and their receptors in acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi sarcoma tissue and derived cells. Cancer 1993;72:2253-9.
37. Folks TM, Justement J, Kinter A, et al: Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte

- cell line. *Science* 1987; 238:800-2.
38. Koyanagi Y, O'Brien WA, Zhao JQ, et al: Cytokines alter production of HIV-1 from primary mononuclear phagocytes. *Science* 1988; 241:1673-5.
  39. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, Gallo RC, Wong-Staal F. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345:84-6.
  40. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990;335:123-8.
  41. Tirelli U, Franceschi S, Carbone A. Malignant tumours in patients with HIV infection. *BMJ* 1994;308:1148-53.
  42. Siegal B, Levinton-Kriss S, Schiffer A, et al: Kaposi's sarcoma in immunosuppression. *Cancer* 1990; 65:492-8.
  43. Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld P, et al. Kaposi's sarcoma cells: long term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4+ T cells. *Science* 1988;242:426-30.
  44. Jacobson LP, Munoz A, Fox R, et al. Incidence of Kaposi's sarcoma in a cohort of homosexual men infected with the human immunodeficiency virus type I. *J AIDS* 1990;3(suppl 1):s24-s31.
  45. Lane HC, Masur H, Gelman EP, et al: Correlation between immunologic function and clinical subpopulations of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78:417-22.
  46. Krigel RL, Friedman-Kien AE. Kaposi's sarcoma in AIDS: diagnosis and treatment. In: De Vita V, Hellman S,

- Rosenberg SA eds. AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention, 2nd ed., Lippincott, Philadelphia, 1988,245-61.
47. Mitsuyasu RT, Taylor JMG, Glaspy J, Fahey JL: Heterogeneity of epidemic Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1986; 57:1657-61.
  48. Chachoua A, Kriegel RL, Friedman-Kien AE, et al: Prognostic factors and staging classification of patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:774-80.
  49. Krown SE, Metroka C, Wernz JC: Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989; 7:1201-7.
  50. Kriegel RL. The natural history and treatment of epidemic Kaposi's sarcoma. *Proc NY Acad Sci* 1984;437:447-53.
  51. Rothenberg R, Woessel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome: Experience with 5,833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987;317:1297-302.
  52. Groopman JE. Biology and therapy of epidemic kaposi's sarcoma. *Cancer* 1987;59:633-7.
  53. Chak LY, Gill PS, Levine AM, Meyer PR. Radiation therapy for acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1988;6:863-7.
  54. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch I. Intentions and outcomes in the radiotherapeutic management og epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:419-22.
  55. Tappero J, Berger TG, Kaplan LD, Volberding PA, Kahn JO. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with AIDS: a phase II trial: *J Acqui Immune Defic Syndr* 1991;

4:839-46.

56. Kahn JO, Northfelt DW, Miles SA. AIDS-associated Kaposi's sarcoma. In: Volberding P, Jacobson MA, eds. AIDS clinical review 1992, Marcel Dekker, New York 1992:261-80.
57. Newman SB: Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma (KS) with intralesional vinblastine injection (IL-VBL). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1988; 7:A19.
58. Epstein J, Lozada-Nur F, McLead WA, Spinelli J. Oral Kaposi's sarcoma in AIDS: management with intralesional chemotherapy (abstr). Fifth International Conference on AIDS, Montreal 1989; M.B.O., p.190.
59. Schofer H, Ochsendorf F, Hochscheid I, Milbradt R: Facial Kaposi's sarcoma: evaluation of different palliative modalities (abstract). Seventh International Conference on AIDS, Florence 1991; vol 1: M.B.2247, p. 243.
60. Gornitsky M, Srolovitz H, Miller BA. Intralesional Interderon alfa 2A in the treatment of oral lesions of Kaposi's sarcoma in homosexual AIDS patients. VIII International Conference on AIDS, Amsterdam 1992; vol 2: PoB 3361, p. B147.
61. Errante D, Vacher E, Tirelli V, Tumolo S, Monfardini S. Management of AIDS and its neoplastic complications. Eur J Cancer 1991;27:380-9.
62. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987;317:185-91.
63. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and

- efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990;112:727-37.
64. Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK, Luciw PA, Jay G. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988;335:606-11
65. Gutterman JU, Fine S, Quesada J, et al. Recombinant leukocyte A interferon: pharmacokinetics, single-dose tolerance, and biologic effects in cancer patients. *Ann Intern Med* 1982;96:549-56.
66. Horning SJ, Levine JF, Miller RA, Rosenberg SA, Merigan TC. Clinical and immunologic effects of recombinant leukocyte A interferon in eight patients with advanced cancer. *JAMA* 1982;247:1718-22.
67. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976;295:517-22.
68. Cheeseman SH, Rubin RH, Stewart JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic human-leukocyte interferon in renal transplantation: effects on cytomegalovirus and herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1979;300:1345-9.
69. Stiehm ER, Kronenberg LH, Rosenblatt HM, Bryson Y, Merigan TC. Interferon: immunobiology and clinical significance. *Ann Intern Med* 1982;96:80-3.
70. Ho DD, Hartshorn KL, Rota TR, et al. Recombinant human

- interferon alpha-A supresses HTLV-III replication in vitro. Lancet 1985;i:602-4.
71. Spiegel RJ. Clinical overview of alpha interferon: studies and future directions. Cancer 1987;59:626-31.
  72. Sprinz E, Sander E, Kalakun L, Prolla G, Machado V, Schwartzmann G. Sarcoma de Kaposi associado a SIDA: abordagem terapêutica. Onc Atual 1993;3:267-74.
  73. Krown SE, Real FX, Vadhan-Raj S, et al: Kaposi's sarcoma and the acquired immune deficiency syndrome:treatment with recombinant alpha interferon and analysis of prognostic factors. Cancer 1986;57:1662-5.
  74. Abrams DI, Volberding PA: Alpha interferon therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Semin Oncol 1987;14:43-7.
  75. Lane HC, Kovacs JA, Feinberg J, et al. Anti-retroviral effects of interferon- $\alpha$  in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Lancet 1988;ii:1218-22.
  76. De Wit R, Schattenkerk JK, Boucher CA, Bakker PJ, Veenhof KH, Danner SA. Clinical and virological effects of high-dose recombinant interferon- $\alpha$  in disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. Lancet 1988;ii:1214-7.
  77. Hartshorn KL, Vogt MW, Chou TC, et al. Synergistic inhibition of human immunodeficiency virus in vitro by azidothymidine and recombinant alpha A interferon. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:188-72.
  78. Kovacs JA, Deyton L, Davey R, et al. Combined zidovudine and interferon alpha therapy in patients with Kaposi sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1989; 111:280-7.



79. Krown SE, Gold JWM, Niedzwiecki, et al. Interferon alpha with zidovudine: Safety, tolerance and clinical and virologic effects in patients with Kaposi sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 112:812-21.
80. Fischl MA, Uttamchandani RB, Resnick L, et al. A phase I study of recombinant human interferon- $\alpha_{2a}$  or human lymphoblastoid interferon- $\alpha_{n1}$  and concomitant zidovudine in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acq Immune Defic Syn* 1991;4:1-10.
81. Krown SE, Paredes J, Bundow D, Flomemberg N. Combination therapy with interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), zidovudine (AZT), and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a phase I trial in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Sixth International Conference on AIDS, San Francisco* 1990;3:S.B.513.
82. Brennan C. The use of interferon alpha with antiretrovirals in AIDS patients with Kaposi's sarcoma and low T4 cell counts. *Seventh International Conference on AIDS, Florence* 1991;2:W.B.2133.
83. Volberding PA, Abrams DI, Conant MA, et al. Vinblastine therapy for kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:335-8.
84. Mintzer DM, Real FX, Jovino L, Krown SE. Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:200-2.
85. Lassoued K, Clauvel JP, Katlama C, Janier M, Picard C,

- Matheron S. Treatment of the acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with bleomycin as a single agent. *Cancer* 1990;66:1869-72.
86. Wernz J, Laubenstein L, Hymes K, et al. Chemotherapy and assessment of response in epidemic Kaposi's sarcoma with bleomycin/velban (abstr.). *Proc ASCO* 1986; 5:86.
87. Knani L, Gonzalez-Canali G, Bouzlama K, et al. Bleomycin plus zidovudine therapy for advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. Sixth International Conference on AIDS, San Francisco 1990;2:2153, p.392.
88. Gill P, Rarick M, McCutchan LA, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized trial. *Am J Med* 1991;90:427-33.
89. Chew T, Jacobs M, Street H, Crossley R. A phase II clinical trial of VS103 (liposomal daunorubicin) in Kaposi's sarcoma in AIDS patients{abstract}. Eight International Conference on AIDS, Amsterdam, PoB.3106, 1992;2, p.B104.
90. Masood R, Rohmon A, Salahuddin SZ, Gill P. Potentiation of cytotoxicity of Kaposi's sarcoma related to immunodeficiency syndrome (AIDS) by liposome encapsulated doxorubicin. *Proc ASCO* 1992, San Diego;33:248.
91. Dupont B, Pialoux G, Gonzalez G, Feullie V. Phase II study of liposomal daunorubicin (daunoxome) in AIDS related Kaposi sarcoma. Eight International Conference on AIDS, Amsterdam, 1992;2:PoB3119, p.B106.
92. Kaplan L, Abrams D, Volberding P. Treatment of Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome with an alternate vincristine-vinblastine regimen. *Cancer Treat*

Report 1986;70:1121-2.

93. Gill P, Rarick M, Berstein-Singer M. Treatment of advanced Kaposi's sarcoma using a combination of bleomycin and vincristine. *Am J Clin Oncol* 1990;13:315-9.
94. Guermondrez G, Katlama C, Manighetti J, Caumes E, Rosenheim M, Gentilini M. Combined therapy with adriamycin and vincristin in advanced Kaposi sarcoma. Seventh International Conference on AIDS, Florence, WB2379, 1991, vol 2, p.276.
95. Gill PS. Advanced acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1989;65:1074-8.
96. Laubenstein LJ, Krigel RL, Odajnyk CM, et al. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with etoposide or a combination of doxorubicin, bleomycin and vinblastine. *J Clin Oncol* 1984; 2:1115-20.
97. Kahn J, Kaplan LD, Volberding PA. Phase II study of weekly alternating vincristine and vinblastine for AIDS-associated KS. *Proc ASCO* 1990;3:457.
98. Guermonprez G, Katlama C, Manighetti J, Caumes E, Rosenheim M, Gentilini M. Combined therapy with adriamycin and vincristin in advanced Kaposi sarcoma. VII International Conference on AIDS, Florence 1991;2:W.B.2379, p.276.
99. Gelmann EP, Longo D, Lane HC, et al. Combination chemotherapy of disseminated Kaposi's sarcoma in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1987;82:456-62.
100. Greco FA. Etoposide: seeking the best dose and schedule. *Semin Oncol* 1992;19:59-63.

101. Johnson DH, Greco FA, Strupp D, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1613-7.
102. Bakker PJM, Danner SA, Lange JMA et al. Etoposide for epidemic Kaposi's sarcoma: A phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1047-8.
103. Slevin ML. Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug? *J Clin Oncol* 1990;8:1607-9.
104. Slevin ML, Clark PI, Joel SP, et al. A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1333-40.
105. Issel BF. Review: The podophyllotoxin derivatives VP-16-213 and VM-26. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1982;7:73-80.
106. Roed H, Vindelov LL, Spang-Thomsen B et al. Comparison of the potential of two epipodophyllotoxin derivatives VP-16 and VM-26 on small cell lung cancer lines. *Proc Am Ass Cancer Res* 1985;26:1315.
107. Riggs CE, Bennett JP. Principles of cancer chemotherapy. In: Moossa AR, Schimpff SC, Robson MC, eds: *Comprehensive Textbook of Oncology*, vol 1;537-64; 2<sup>nd</sup> ed, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1991.
108. Gehan EA. The determination of the number of patients required in a preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chronic Dis* 1961;13:346-9.
109. Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, et al. EORTC new drug development office coordinating and monitoring programme

- for phase I and II trials with new anticancer agents. Eur J Cancer 1991;27:1162-68.
110. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication 1979;48:22-24.
111. Strife RJ, Jardine I, Alvim M. Analysis of anticancer drugs VP-16-213 and VM-26 and their metabolites by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr 1980; 182:211-20.
112. Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfeld M, et al. Phase II study of teniposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. Eur J Cancer 1991;27:1637-9.
113. Sprinz E, Mans DR, Sander E, et al. Estudo de fase II com etoposide (VP-16) em sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA (abstract 274). In: Infecto 94 - VIII Congresso Brasileiro de Infectologia, Porto Alegre, 1994, p.130.

ANEXO 1

O.M.S. : RECOMENDAÇÕES PARA GRADUAÇÃO DE TOXICIDADES AGUDAS E SUB-AGUDAS<sup>64</sup>

	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
<b>HEMATOLÓGICA</b>					
Hemoglobina (mmol/l)	> 6.8	5.8 - 6.7	4.95 - 5.7	4.0 - 4.9	< 4.0
(g/l)	> 110	95 - 109	80 - 94	65 - 79	< 65
Leucócitos (1000/mm <sup>3</sup> )	> 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granulócitos(1000/mm <sup>3</sup> )	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )	> 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Hemorragia	nenhuma	petéquias	leve	severa	repercussão hemodinâmica
<b>GASTROINTESTINAL</b>					
Bilirrubinas	< 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-10 x N	> 10 x N
Fosfatase alcalina	< 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-10 x N	> 10 x N
Oral/mucosite	nenhuma	inflamação/ eritema	eritema/úlceras dieta sólida	úlceras; dieta líquida	alimentação impossibilitada
Náusea/vômito	nenhuma	náusea	vômitos transitórios	exigência de tratamento	vômitos intratáveis
Diarréia	nenhuma	transitória < 2 dias	tolerável > 2 dias	intolerável; necessita tratamento	desidratação grave
<b>RENAL</b>					
Uréia	< 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-10 x N	> 10 x N
Proteinúria	sem	1+ / < 3 g/l	2-3+ / 3-10g/l	4+ / > 10 g/l	síndrome nefrótica
Hematúria	sem	microscópica	severa	com coágulos	uropatia obstrutiva
<b>PULMONAR</b>	sem	leve	dispnéia de esforço	dispnéia ao repouso	exigência de repouso absoluto
<b>FEBRE COM USO DE MEDICAMENTOS</b>	sem	febre < 38°C	38 - 40°C	> 40°C	febre com hipotensão
<b>ALERGIA</b>	sem	edema	broncoespasmo; sem tratamento	broncoespasmo; com tratamento	anafilaxia
<b>CUTÂNEA</b>	sem	eritema	descamação; vesículas; prurido	descamação; secreção; ulceração	dermatite exfoliativa; necrose, exigência de cirurgia
<b>CABELO</b>	sem	perda mínima	alopécia parcial	alopécia total reversível	alopécia total irreversível
<b>INFECÇÃO</b>	nenhuma	leve	moderada	importante	importante com hipotensão

continuação

O.M.S. : RECOMENDAÇÕES PARA GRADUAÇÃO DE TOXICIDADES AGUDAS E SUB-AGUDAS

	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
<b>CARDÍACA</b>					
Ritmo	nenhuma	taquicardia sinusal em repouso	ESV unifocal	ESV multifocal arritmia atrial	Taquicardia ventricular
Contratilidade	nenhuma	diminuída; assintomática	diminuída; sintomática, sem tratamento	sintomática; necessidade de tratamento	sintomática; sem resposta ao tratamento
Pericardite	nenhuma	derrame assintomático	derrame sintomático	tamponamento: pericardiocentese exigida	tamponamento: necessidade de cirurgia
<b>NEUROTOXICIDADE</b>					
Nível de Consciência	alerta	letargia transitória	sonolência (<50% das horas acordadas)	sonolência (>50% das horas acordadas)	coma
Periférica	nenhuma	parestesia; hipo/hiper-reflexia	parestesia severa; com ou sem fraqueza	parestesia intolerável; com ou sem perda motora	paralisia
Constipação	nenhuma	leve	moderada	distensão abdominal	distensão abdominal e vômitos
DOR	nenhuma	leve	moderada	severa	intratável

abreviaturas utilizadas no anexo 1

ESV = extrassistolia ventricular

N = valor de limite normal da população em estudo

> = maior/mais

< = menor/menos

+ = cruz/cruzes

## ANEXO II

## ESCALA DE PERFORMANCE CLÍNICA

ASPECTO CLÍNICO	ESCALA	ASPECTO CLÍNICO
<b>KARNOFSKY</b>		<b>OMS</b>
Normal, sem queixas	100	0 Atividade normal
Capaz de continuar as atividades normais;poucos sinais ou sintomas da doença	90	1 Sintomático, mas de caráter ambulatorial
Atividade normal com esforço	80	
Cuida de si mesmo. É incapaz de continuar com as atividades normais ou de fazer algum trabalho.	70	2 Algum tempo no leito, mas a necessidade de ficar no leito é menos que 50% do período normal do dia.
Requere assistência ocasionalmente, mas é capaz de cuidar da maioria de suas necessidades.	60	
Requere considerável assistência e cuidado médico freqüente.	50	3 Necessidade de permanecer no leito mais de 50% do período normal do dia.
Requere especial cuidado e assistência médica.	40	
Invalidez severa. Hospitalização indicada, no entanto a morte não é eminente.	30	4 Incapaz de sair do leito.
Muito doente. Hospitalização necessária. Necessário tratamento de suporte constante.	20	
Moribundo.	10	
Morto	0	