

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

PEDRO LAVIGNE DE CASTELLO BRANCO MOREIRA
PEDRO LORENCINI BELLOTI

**ANÁLISE DE INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS EM PORTADORES DO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA
2012

PEDRO LAVIGNE DE CASTELLO BRANCO MOREIRA
PEDRO LORENCINI BELLOTI

**ANÁLISE DE INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS EM PORTADORES DO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof. Dr Lauro Ferreira Da Silva
Pinto Neto

Coorientadora: Prof^a. Mestre Maria Da
Conceição Milanez

VITÓRIA
2012

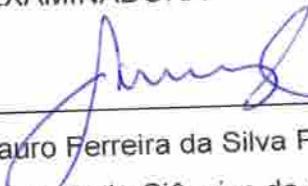
PEDRO LAVIGNE DE CASTELLO BRANCO MOREIRA
PEDRO LORENCINI BELLOTI

**ANÁLISE DE INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS EM PORTADORES DO
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 21 de novembro de 2012.

BANCA EXAMINADORA



Prof Dr Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Profª Mestre Maria Conceição Milanez
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM
Coorientadora



Viviane de Araujo Coutinho Balla
Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Dedicamos este trabalho aos nossos
pais e professores, que sempre
estiveram ao nosso lado nos apoiando.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Lauro, nosso orientador, que, além de exímio infectologista, se mostrou muito solícito a nós, nos guiando ao longo deste período, sendo fundamental no desenvolvimento deste estudo;

À Dra. Maria Conceição pelo tempo e paciência a nós dedicados e pelo espírito crítico, o qual esperamos, ao menos em parte, ter adquirido;

À Dra. Viviane por nos dar a honra de participar de nossa banca examinadora.

Aos nosso pais e amigos, pelo carinho e apoio.

"A vida é curta, a arte é longa, a ocasião fugidia, a experiência enganosa, o julgamento difícil. O médico deve fazer não apenas o que é conveniente para o doente, mas também com que o próprio doente, os assistentes e as circunstâncias exteriores concorram para isso."

Hipócrates

RESUMO

A síndrome da imunodeficiência adquirida foi identificada pela primeira vez no início da década de 1980, e o primeiro caso no Brasil foi descrito logo após. A transmissão do agente causador, o vírus da imunodeficiência humana, que ocorre principalmente pelas vias sexual, vertical e por transfusão sanguínea, levou a sua rápida e ampla disseminação mundial. Uma vez adquirido o vírus não há perspectiva de eliminá-lo do organismo e a principal consequência é a destruição progressiva de linfócitos T CD4, o que resulta em grave estado de imunodeficiência. Atualmente três cânceres são considerados definidores da síndrome da imunodeficiência adquirida: sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e câncer cervical, provavelmente devido à íntima relação entre seus processos etiopatogênicos e imunodepressão. O desenvolvimento de terapia antirretroviral altamente efetiva para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana possibilitou um importante aumento de sobrevida. Deste modo a doença tomou curso crônico, no qual se observou aumento no desenvolvimento de outros tipos de cânceres, principalmente os ligados a infecção por outros vírus oncogênicos. Este estudo teve por objetivo analisar na literatura disponível a relação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e o aumento do risco de desenvolver cânceres, com foco nas neoplasias não-definidoras da síndrome da imunodeficiência humana, e sua correlação com possíveis fatores de risco. O método empregado foi a revisão bibliográfica com base na literatura nacional e internacional disponível em livros e em bases de dados do Portal CAPES, Scielo e PubMed. A literatura se mostrou concordante em relação ao aumento da incidência de cânceres na população infectada pelo vírus da imunodeficiência humana, especialmente os que têm por fatores de risco o grau de imunodepressão e/ou co-infecção por outros vírus oncogênicos. Com tal relação epidemiológica caracterizada, nota-se a necessidade de modificações nos hábitos de vida e desenvolvimento de estratégias de rastreamento para tais cânceres nesta população de risco, para deste modo se diagnosticarem tais neoplasias mais precocemente, a fim de intervir de forma mais apropriada objetivando aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Palavras Chave: Neoplasias. HIV. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Epidemiologia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Uma rede da inflamação local e sistêmica em pacientes com câncer.....	12
Figura 2 - Número estimado de casos de neoplasias definidoras e não-definidoras de AIDS no período de 1991 a 2005 na população infectada pelo HIV nos EUA.....	22
Figura 3 - Sobrevida em 10 anos para pacientes HIV-positivos e com câncer nos períodos pré e pós-HAART.....	24
Figura 4 - Número estimado de casos de sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin no período de 1991 a 2005 na população infectada pelo HIV nos EUA.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
EBV – Vírus Epstein-Barr
HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HCV – Vírus da Hepatite C
HHV-8 – Herpes Vírus Humano tipo 8
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
HIV-2 – Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2
HPV – Papilomavírus Humano
SIV – Vírus da Imunodeficiência dos Símios
v-ONC – Oncogenes Virais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS	10
1.2 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV	11
1.3 INFLAMAÇÃO E CÂNCER	12
1.4 ONCOGÊNESE	13
1.5 CÂNCER E HIV.....	15
1.5.1 Sarcoma de Kaposi	16
1.5.2 Linfoma Não-Hodgkin	17
1.5.3 Câncer de Colo Uterino	18
2 OBJETIVO	19
3 METODOLOGIA	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1 NEOPLASIAS DEFINIDORAS DE AIDS.....	25
4.2 CÂNCER ANAL.....	26
4.3 CÂNCER DE PULMÃO	28
4.4 LINFOMA DE HODGKIN	29
4.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	30
4.6 OUTRAS NEOPLASIAS NÃO-DEFINIDORAS DE AIDS.....	31
5 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificada pela primeira vez em 1981, concomitantemente na América do Norte e na África Central, sendo que tais casos só foram definidos como AIDS em 1982, quando se caracterizou a nova síndrome. O primeiro caso do Brasil foi descrito no decorrer da década de 1980 em São Paulo.(1,2)

O início da epidemia via transmissão sexual foi impossível de ser determinado dado o grande número de parceiros sexuais dos casos índices. Em relação à transmissão sanguínea, estudos do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) revelaram como data mais remota o ano de 1978 pela transfusão de fatores de coagulação, porém este teria sido um caso isolado. Grande número de infecções por hemotransfusão foram relatadas nos anos de 1983 e 1984.(2)

Atualmente a maioria dos estudiosos do assunto admite que o vírus é originário de primatas, tendo sido transmitido a humanos de forma acidental, haja vista a semelhança entre o vírus da imunodeficiência dos símios (SIV) e do HIV-2 (infectante de seres humanos). Especula-se que o SIV tenha infectado o homem há cerca de 30 a 40 anos e evoluído para o HIV-2. Um ponto que favorece tal hipótese é o fato de haver relatos de infecções humanas após exposição ocupacional ao SIV com soroconversão indistinguível da infecção por HIV-2 e com persistência do vírus. O vírus HIV-1 também evoluiu de um subtipo de SIV, transmitido a partir de chimpanzés. Uma vez concretizada a transmissão símios-homem, qualquer que tenha sido o meio, vários fatores da sociedade humana (promiscuidade sexual, transfusões sanguíneas, hemodiálise, entre outros) provocaram a eclosão da epidemia, agravada pela transmissão vertical, materno-fetal.(2)

1.2 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV

O HIV penetra no organismo através de mucosas ou do sangue. Em seguida ocorre viremia primária, em que 50-70% dos indivíduos desenvolvem síndrome de soroconversão, caracterizada por febre, adenomegalia, mialgia, artralgia, exantema maculopapular e meningite, entre outras. Em um segundo momento, o hospedeiro monta resposta imunitária anti-HIV, humoral e celular, com produção de anticorpos e redução da viremia. A característica principal da infecção é que, após seu estabelecimento e independente da resposta imunitária, não há perspectiva de eliminação do vírus pelo organismo e a principal consequência é a progressiva destruição dos linfócitos T CD4, resultando em estado grave de imunodeficiência.(3)

Algumas semanas após a infecção primária, estabelece-se uma infecção crônica ativa, assintomática, com replicação variável, que leva a destruição progressiva do sistema imunitário. Antes da disponibilidade das terapias antirretrovirais, a mediana entre a infecção primária e o estabelecimento da AIDS era de 10 anos, mas hoje se torna difícil determinar o tempo para desenvolver doença clínica. Embora exista latência clínica, não se pode falar em latência virológica para esta infecção, pois há replicação contínua até mesmo em estágios assintomáticos.(3)

A queda do nível de células T CD4 no sangue periférico, o principal indicador laboratorial de progressão da infecção, é um fenômeno multifatorial para o qual contribuem, entre outros, o efeito citopático e capacidade de mutação do vírus, apoptose, inibição da linfopoese e a atuação dos linfócitos citotóxicos, estes últimos em um processo de combate às células infectadas por ataque principalmente às proteínas do core viral.(3)

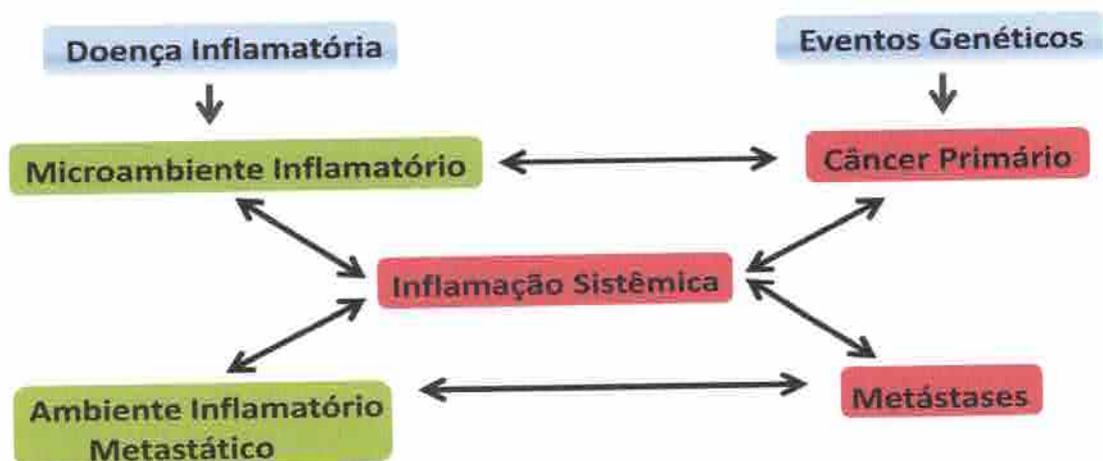
1.3 INFLAMAÇÃO E CÂNCER

Câncer e inflamação estão intimamente ligados. Pacientes com câncer têm alterações locais e sistêmicas nos seus parâmetros inflamatórios.(4)

Tumores normalmente se apresentam com as características locais de um tecido inflamado, incluindo infiltração de células imunes e ativação do estroma.(4)

Sistemicamente há, inclusive em estágios mais precoces, numerosas alterações semelhantes às observadas em pacientes com doenças infecciosas ou inflamatórias, como: alterações do sangue periférico (e. g. anemia e/ou leucocitose), mudança nos padrões de expressão gênica e de fenótipos, aumento da velocidade de hemossedimentação e dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e alterações nos níveis séricos das proteínas de fase aguda. Este microambiente não só facilita o surgimento como também a progressão do câncer em um ciclo vicioso, como demonstrado na Figura 1.(4)

Figura 1 – Uma rede da inflamação local e sistêmica em pacientes com câncer



Fonte: CHECHLINSKA, M.; KOWALEWSKA, M. et al. Systemic inflammation as a confounding factor in cancer biomarker discovery and validation. *Nature reviews. Cancer*, v. 10, n. 1, p. 2–3, 2010.

Inflamação sistêmica é um fator de confundimento na interpretação do perfil de biomarcadores em pacientes com câncer e, assim, a presença ou ausência destes não permite conclusões seguras quanto a suas especificidades.(4)

1.4 ONCOGÊNESE

Células cancerosas originam-se de células normais que sofreram alterações nas estruturas do DNA - fatores genéticos - ou em mecanismos que controlam a expressão gênica - fatores epigenéticos. São alvos do processo, principalmente, as células de multiplicação rápida (e.g. células basais dos epitélios e células-tronco hematopoiéticas).(3)

Várias são as características fenotípicas importantes ao processo, dentre elas a autonomia de sinais de proliferação (através de fatores de crescimento produzidos pela própria célula cancerosa), insensibilidade aos sinais inibidores, evasão da apoptose (por inativação da proteína p53, dentre outros mecanismos), evasão da senescência replicativa, aumento da sobrevivência, capacidade de deslocar-se e evadir dos mecanismos imunitários citotóxicos. Por um processo evolutivo do tipo darwiniano, os clones mutados adquirem vantagem de proliferar, sobreviver, destruir e invadir tecidos vizinhos e à distância.(3)

O câncer pode originar-se por duas vias principais, não mutuamente excludentes: 1) via clássica, associada a mutações numerosas e aditivas em oncogenes, genes supressores de tumor, neste último caso normalmente por deleções cromossômicas cruciais etc; 2) fenótipo mutador, relacionado com defeitos no sistema de reparo do DNA (instabilidade genômica) favorecendo acúmulo de mutações em sítios críticos e formação de neoplasias.(3)

As causas que contribuem para o desenvolvimento do câncer são múltiplas, envolvendo fatores ambientais (álcool etílico, tabagismo, radiação ionizante, hormônios etc), fatores endógenos (envelhecimento, obesidade, alterações hormonais, entre outros) e herança genética, em proporções variadas.(5)

O surgimento e desenvolvimento de um câncer são entendidos como resultado da ação de vários oncogenes e da inatividade de genes supressores de tumor, de reparo do DNA ou indutores de apoptose.(3)

A carcinogênese pode decorrer por diversas causas, sendo elas químicos (e.g. fuligem de chaminés), radiações (e.g. radiação ultravioleta e ionizante) ou infecções, sendo esta última responsável por cerca de 25% de todos os casos, tanto viral (correspondendo a 18%) quanto bacteriana (responsável por cerca de 6%).(3,6)

No que tange aos vírus, o conhecimento de seus mecanismos oncogênicos tem grande interesse prático, pois muitas neoplasias estão associadas com este tipo de infecção. Tanto os vírus de DNA como os de RNA podem induzir tumores.(3)

Os vírus oncogênicos de RNA normalmente são retrovírus. Estes são de fita simples e, após penetração em células, são convertidos em DNA de fita dupla por ação da transcriptase reversa e se integram ao genoma celular. Os oncogenes virais (v-ONC) são proto-oncogenes que sofreram mutações durante sua incorporação pelo vírus ou se integraram próximos a promotores virais. Os v-ONC foram classicamente descritos na carcinogênese experimental. Na carcinogênese viral humana, os mecanismos são mais complexos e incluem processos como mutação por inserção e/ou transativação gênica.(3)

Em humanos são conhecidos como associados a RNA vírus a leucemia de células T (causada pelo vírus linfotrópico de células T humano tipo 1) e o carcinoma hepatocelular (associado ao vírus da hepatite C - HCV). DNA vírus, por sua vez, são descritos como vinculados câncer de colo uterino (associado ao papilomavírus humano - HPV, principalmente os subtipos 16 e 18), sarcoma de Kaposi (associado ao herpes vírus humano tipo 8 - HHV-8), a certos linfomas (relacionado ao vírus Epstein-Barr - EBV) e ao hepatocarcinoma (também associado ao vírus da hepatite B - HBV).(3)

O papel do HIV na oncogênese ainda não foi completamente elucidado. O papel oncogênico do vírus é questionado, porém já está epidemiologicamente determinado que a imunossupressão causada pelo vírus é fator predisponente para diversas

neoplasias, principalmente as relacionadas a infecções por vírus com potenciais carcinogênicos.(7)

1.5 CÂNCER E HIV

O aumento da sobrevida do paciente portador do vírus HIV, em função do desenvolvimento de drogas antirretrovirais efetivas, possibilitou que condições crônicas como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, hepatites virais e cânceres fossem acrescentadas entre as principais causas de morbimortalidade nos paciente infectados pelo vírus HIV.(8)

Segundo o CDC, desde 1993, três neoplasias são consideradas definidoras de AIDS: linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e câncer de colo invasivo. Tais moléstias foram incluídas como doenças definidoras de AIDS em função de diversos estudos mostrarem relação entre o processo etiopatogênico das neoplasias supracitadas e imunodepressão.(9)

Sabe-se que, a partir da década de 1990, com a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês, HAART), a sobrevida dos pacientes portadores do HIV aumentou significativamente e o padrão de morbidade também sofreu grandes modificações, haja vista que na era que precedeu a HAART a principal causa de hospitalização e mortalidade eram as infecções oportunistas e, com a instituição da nova terapia levando ao aumento da sobrevida, as principais morbidades passaram a ser compostas por doenças crônicas, dentre elas encontram-se as chamadas neoplasias não-definidoras de AIDS, que tem seu risco elevado ligado, entre outros, à imunossupressão persistente, co-infecção por vírus oncogênicos e a alta prevalência de fatores de risco relacionados ao estilo de vida como tabagismo e alcoolismo.(9,10)

O aumento da incidência de outras morbidades que tipicamente acometem indivíduos idosos (como doenças cardiovasculares, ósseas, déficit cognitivo, entre outras) sugere que os pacientes infectados pelo vírus HIV sofram da síndrome do envelhecimento prematuro, ou seja, uma imunossenescência precoce. Em relação

ao câncer, o envelhecimento prematuro não apenas aumentaria o risco de câncer como diminuiria a idade média do diagnóstico. Tendo isso em vista, vários estudos acerca de câncer de pulmão, fígado, anal e colorretal foram desenvolvidos e mostraram que a idade de diagnóstico destas moléstias nos pacientes portadores do vírus HIV é cerca de 10 a 20 anos mais jovem quando comparado com a população em geral, porém esta diferença se mostrou pequena ou insignificante quando os dados foram ajustados para variáveis populacionais relacionadas à idade.(11)

Várias neoplasias não-definidoras da AIDS tem seu risco relativo aumentado no indivíduo HIV-positivo, e isto se demonstra verdadeiro principalmente para cânceres associados a infecções (como anal, carcinoma hepatocelular e linfoma de Hodgkin) e ao fumo (pulmão, rim e de laringe).(7) Um estudo demonstrou que neoplasias malignas não-definidoras de AIDS são 60% mais incidentes em pacientes infectados pelo HIV quando comparados à população geral e pacientes infectados pelo HIV com neoplasias não-definidoras de AIDS parecem ter contagem de CD4 mais baixas do que os não afetados por câncer.(12)

Outro estudo recente analisou a incidência de câncer em pacientes imunodeprimidos pelo HIV e em pós-operatório de transplante de órgãos sólidos. Tal estudo mostrou resultados similares nos dois grupos, sugerindo fortemente a importância da imunodeficiência para o surgimento dessas neoplasias malignas.(12)

1.5.1 Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi, descrito originalmente em 1872, em sua forma clássica é uma neoplasia do endotélio vascular que acomete pessoas idosas, habitantes de países do leste europeu ou do Mediterrâneo. Em meados de 1981, esta neoplasia surgiu em um número inusitado de nova-iorquinos homossexuais do sexo masculino, com lesões disseminadas e acompanhadas por infecção pulmonar pelo *Pneumocystis jirovecii*. Neste contexto foi identificada a AIDS. É associado ao HHV-8. Sua incidência é muito maior na população portadora de HIV quando comparada com a

população geral. Mais uma vez a imunodepressão facilita a proliferação viral, e sabe-se que o HHV-8 tem grande potencial oncogênico.(3)

Quando associado à AIDS, o sarcoma de Kaposi é visto preferencialmente em homens, não tem localização anatômica preferencial e correlaciona-se com imunodepressão grave. As lesões cutâneas costumam ser múltiplas, podendo comprometer também a mucosa da cavidade oral, com lesões iniciais em máculas que evoluem para pápulas, placas e nódulos, de coloração vermelha, rósea violácea ou acastanhada, tradução de hemorragia tecidual antiga. Também podem ser afetados pulmões, trato gastrointestinal e linfonodos, entre outras vísceras. A pele não é necessariamente o sítio inicial da lesão, embora o diagnóstico de tumor cutâneo possa preceder o reconhecimento clínico da AIDS.(3)

Pacientes com imunossupressão grave devem ser acompanhados de perto, uma vez que têm maior chance de desenvolver o sarcoma de Kaposi nos primeiros 6 meses de HAART pela síndrome da reconstituição imune.(9)

1.5.2 Linfoma Não-Hodgkin

Linfomas associados a infecção pelo HIV possuem forte associação com o EBV. A maioria dos infectados pelo HIV tem o mesmo padrão de comprometimento da população geral, entretanto outras formas são mais comuns naqueles. Alguns tipos, como o de Burkitt, o difuso de grandes células B e o primário do sistema nervoso central, além de serem mais frequentes, são também doenças definidoras de AIDS.(3)

Atualmente o linfoma é uma das mais frequentes doenças definidoras de AIDS, sendo a mais fatal destas. A oncogenicidade tanto do EBV quanto do HIV, deficiência imune qualitativa, lesões citogenéticas e moleculares devem estar envolvidos no desenvolvimento dos linfomas não-Hodgkin, além da deficiência imune quantitativa.(9)

1.5.3 Câncer de Colo Uterino

Câncer de colo de útero é causado por genótipos oncogênicos do HPV. Pacientes infectados pelo HIV têm cerca de 10 vezes mais chance de desenvolver tal neoplasia maligna.(9) Sabe-se que a infecção pelo HPV é comum na população em geral, porém geralmente tal infecção é controlada e eliminada pelo sistema imune. A persistência da infecção pode provocar alterações genéticas que predis põem a mulher a desenvolver câncer de colo. Outro fato que corrobora o papel da imunodeficiência na gênese do câncer de colo é o fato de sua incidência ser notavelmente maior em pacientes que foram submetidas a transplante renal (condição que cursa com imunossupressão medicamentosa pós-operatória).(13) Além da imunodeficiência, o grupo de risco para contrair o HIV e o HPV é muito semelhante, uma vez que ambos tem como modo principal de transmissão a relação sexual desprotegida.

Infecção persistente pelo HPV é comum em pacientes portadoras do HIV, população na qual ainda é notado número muito mais elevado que o usual de exames colpocitológicos alterados. Além do mais, muitas mulheres portadoras de neoplasia intraepitelial cervical e câncer de colo associado ao HIV adequadamente tratadas apresentam maior taxa de recidiva. Tais observações levaram a conclusão de que mulheres portadoras do HIV apresentam risco muito maior de desenvolver o câncer de colo, desse modo, tal doença foi incluída pelo CDC como doença definidora de AIDS.(13)

2 OBJETIVO

Analisar na literatura disponível se a infecção pelo HIV está associada ao aumento do risco de desenvolver cânceres, com foco nas neoplasias não-definidoras de AIDS, e sua correlação com possíveis fatores de risco, como grau de imunodepressão e co-infecção por outros vírus oncogênicos. Caracterizada tal relação epidemiológica, poder-se-ão sugerir estratégias de rastreio para tais cânceres nesta população de risco, a fim de se detectarem tais neoplasias malignas de forma precoce e, assim, ser feita intervenção de modo mais apropriado, na busca de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente.

3 METODOLOGIA

Este estudo foi construído através do levantamento de dados encontrados na literatura nacional e internacional já existente. Foram realizadas pesquisas bibliográficas por meio dos livros dispostos no acervo da biblioteca Dr. Laélcio de Almeida Lucas, localizada no campus da EMESCAM. Também foram utilizadas as bases de dados Scielo, PubMed e portal CAPES, nas quais foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema HIV e câncer. Destes, foram selecionados estudos de relevância epidemiológica focados na incidência de neoplasias não-definidoras de AIDS em pacientes portadores do HIV, publicados no período de 2003 a 2012.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O efeito da HAART reduziu o risco da AIDS e prolongou drasticamente a sobrevivência dos pacientes HIV-positivos. Consequentemente, um número cada vez maior de pacientes infectados por este vírus estão em risco de desenvolver neoplasias não-definidoras da AIDS (que tipicamente surgem em idades avançadas), causa importante do aumento da letalidade nos pacientes infectados pelo HIV, que em um estudo chegou a 23,3% comparado a 1,9% na população que não desenvolveu câncer no período analisado.(14,15)

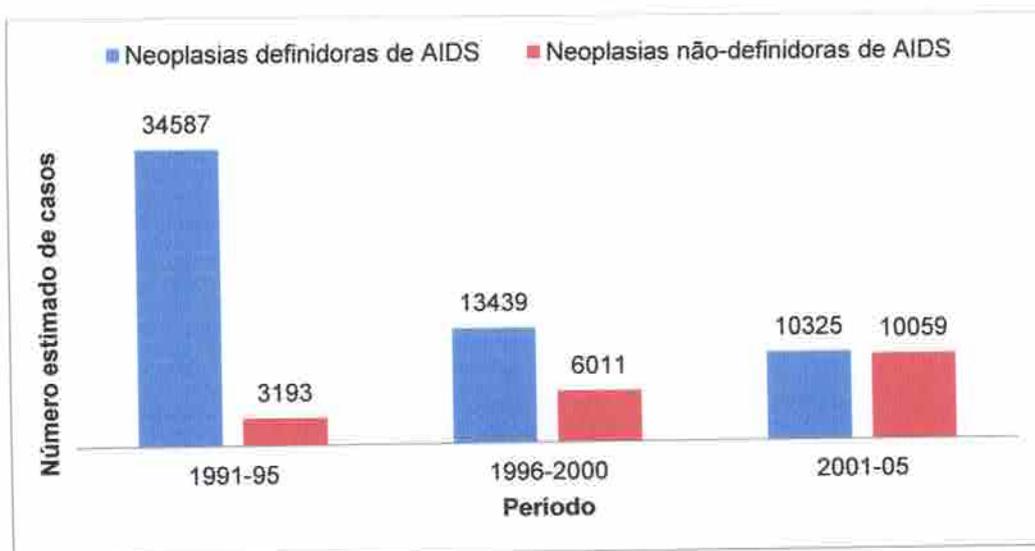
O acesso à HAART levou a melhora importante da função imune, reduziu o risco de AIDS e prolongou a sobrevida. Assim, sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin tiveram suas incidências reduzidas marcadamente com o tempo, ao mesmo tempo em que a população de infectados pelo HIV cresce e envelhece. Em 2005, aproximadamente 28,4% das pessoas que viviam com AIDS nos EUA tinham 50 anos ou mais. Além disso, 15% de todos os novos diagnósticos de HIV neste ano foram em pessoas nesta faixa etária.(14)

Pacientes infectados pelo HIV apresentam risco aumentado para várias neoplasias não-definidoras da AIDS, incluindo algumas associadas a co-infecções (por exemplo, câncer anal e de orofaringe associados ao HPV, câncer de fígado associado ao HBV e ao HCV, e linfoma de Hodgkin associado ao EBV) ou tabagismo (por exemplo, câncer de pulmão).(14)

De 1991 a 2005, a população de indivíduos com AIDS nos EUA aumentou 4 vezes, com importante aumento de pessoas com 40 anos ou mais. No mesmo período, as neoplasias definidoras da AIDS diminuíram em mais de 3 vezes, enquanto as não-definidoras da AIDS aumentaram em quase 3 vezes. No período de 1991-1995, apenas 8,2% dos casos de câncer eram de neoplasias não-definidoras de AIDS, subindo para quase a metade (48,3%) em 2001-2005. Tal padrão pode ser observado na Figura 2, e assemelha-se ao observado em estudo conduzido entre 2010 e 2011 em clínica especializada em Vitória, Brasil, que demonstrou prevalência

de neoplasias não-definidoras de AIDS de 47% na população estudada de pacientes infectados pelo HIV.(14,15)

Figura 2 – Número estimado de casos de neoplasias definidoras e não-definidoras de AIDS no período de 1991 a 2005 na população infectada pelo HIV nos EUA



Fonte: Shiels, M.S.; Pfeiffer, R.M. et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 103, n. 9, p. 753–62, 2011.

Estudos realizados nos EUA demonstraram que aproximadamente 50% dos casos de neoplasias não-definidoras eram casos de câncer de pulmão, anal, de fígado e linfoma de Hodgkin. Na população geral, as mesmas correspondem a cerca de 16% dos casos de câncer.(14)

Comparados com pacientes infectados pelo HIV com CD4 corrente no momento do diagnóstico da neoplasia acima de 500 células/ μ L, os riscos relativos de desenvolver neoplasias para contagem de 350-499 células/ μ L e menores que 50 células/ μ L foram tão mais altos quanto mais baixa a contagem de CD4 corrente, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Risco relativo de desenvolver neoplasias comparando indivíduos com contagem de CD4 acima de 500 células/ μ L com indivíduos com contagem de CD4 entre 350-499 células/ μ L e abaixo de 50 células/ μ L

Tipos de cânceres	Contagem de células CD4 por μ L	
	CD4 de 350 a 499 (IC*)	CD4 < 50 (IC*)
Sarcoma de Kaposi	1,9 (1,3-2,7)	25,2 (17,1-37)
Linfoma não-Hodgkin	1,2 (0,7-2,2)	5,4 (2,4-12,1)
Câncer de Pulmão	2 (0,9-4,5)	7,6 (2,7-20,8)
Linfoma de Hodgkin	2,2 (1,3-3,6)	5,4 (2,4-12,1)
Câncer Hepático	2 (0,9-4,5)	7,6 (2,7-20,8)

* IC: intervalo de confiança de 95%

Fonte: Guiguet, M.; Boué, F. et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *The lancet oncology*, v. 10, n. 12, p. 1152-9, 2009.

Observou-se também nadir de CD4 (menor valor de CD4 atingido pelo paciente) baixo para diversas neoplasias, especialmente nos casos diagnosticados de sarcoma de Kaposi (média de 104, variando de 28 a 270 células/ μ L), linfoma não-Hodgkin (média de 102, variando de 32 a 208 células/ μ L) e câncer anal (média de 68, variando de 18 a 175 células/ μ L).(16) Resultado semelhante, como demonstrado na Tabela 2, também foi evidenciado em um estudo realizado em Vitória, Brasil.(15)

Tabela 2 - Relação entre o Nadir de CD4 em pacientes infectados pelo HIV e a incidência de câncer em pacientes atendidos em uma clínica especializada de Vitória, Brasil (p = 0,003)

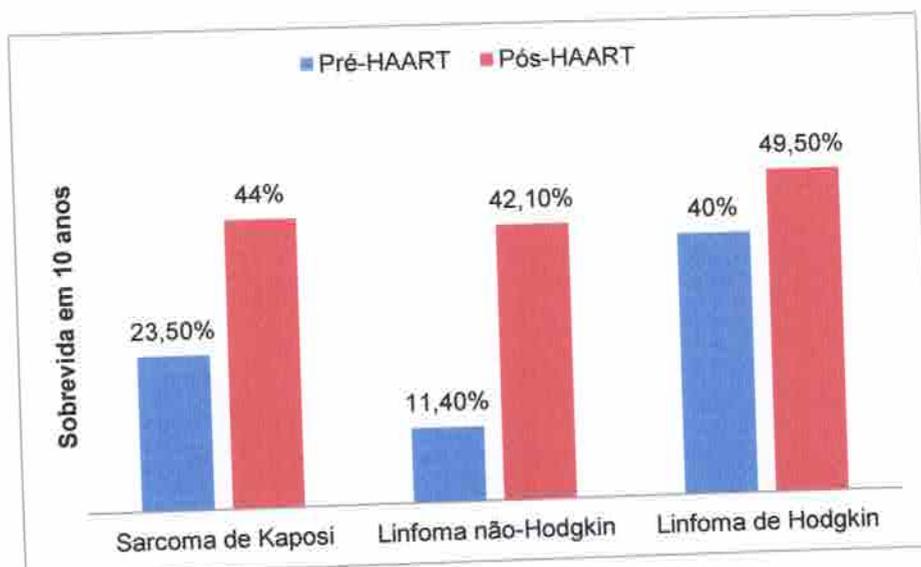
Nadir CD4	Câncer (n=30)		Não-câncer (n=700)		P valor
	n	%	n	%	
> 200 cel/mm ³	6	20	345	49,3	0,003
≤ 200 cel/mm ³	24	80	355	50,7	

Fonte: Pinto Neto, L. F. S.; Milanez, M. C.; et al. Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 6, *in press*, 2012.

No período pré-HAART o prognóstico dos pacientes com câncer e infectados pelo HIV era significativamente pior quando comparado à população sem a infecção. Isto pode ser atribuído a diversos fatores, dentre eles a maior agressividade dos tumores neste grupo, diagnóstico mais tardio, maior grau de imunodeficiência e baixo *performance status* (capacidade funcional), o que impossibilitava tratamentos mais radicais.(17)

Um estudo realizado demonstrou que a sobrevida quando comparados os grupos das neoplasias definidoras e das neoplasias não-definidoras da AIDS é semelhante e aumentou com a introdução da HAART. Tal aumento é especialmente verdadeiro para o sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin, como explicitado na Figura 3.(17)

Figura 3: Sobrevida em 10 anos para pacientes HIV-positivos e com câncer nos períodos pré e pós-HAART.



Fonte: Spagnuolo, V.; Galli, L. et al. Ten-year survival among HIV-1-infected subjects with AIDS or non-AIDS-defining malignancies. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, v. 130, n. 12, p. 2990–6, 2012.

Entretanto, apesar da HAART, a sobrevida dos pacientes com câncer ainda é baixa (média de 27 meses após o diagnóstico) e menor que da população geral. Por exemplo, a sobrevida em 10 anos de 49,5% contra 76,5% para o linfoma de Hodgkin, 0% contra 9,6% para o câncer de pulmão e 42,1% contra 47,1% para o linfoma não-Hodgkin.(17,18)

4.1 NEOPLASIAS DEFINIDORAS DE AIDS

Nos EUA, a incidência de sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e câncer cervical em infectados pelo HIV é significativamente maior do que na população geral. Comparados com a população geral, indivíduos infectados pelo HIV apresentam risco 3640 vezes maior de desenvolver sarcoma de Kaposi (causado pelo HHV-8), 77 vezes maior para linfoma não-Hodgkin (alguns dos quais são causados pelo EBV) e 6 vezes maior para câncer cervical (causado por subtipos oncogênicos do HPV).(14)

Os pacientes com sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin tiveram as menores contagens de CD4 (com mediana menor que 200 células/ μ L) e, apesar de mais da metade estarem em uso de HAART, suas contagens de carga viral em geral indicavam falha no tratamento. O câncer de colo uterino está relacionado tanto ao grau de imunodeficiência quanto à contagem de carga viral.(16)

De 1991 a 2005, com a introdução da HAART, houve diminuição de 82% nos casos de sarcoma de Kaposi (dos quais 89% ocorreram em homens homossexuais) e de 53% para o linfoma não-Hodgkin no período estudado, como demonstrado na Figura 4. Apesar da HAART e do declínio acentuado observado, os mesmos permanecem como os cânceres mais comuns na população com AIDS.(14)

Figura 4 – Número estimado de casos de sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin no período de 1991 a 2005 na população infectada pelo HIV nos EUA



Fonte: Shiels, M.S.; Pfeiffer, R.M. et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 103, n. 9, p. 753–62, 2011.

Não houve alteração na incidência de câncer cervical em pacientes HIV-positivos após a introdução da HAART, sugerindo que a reconstituição imune induzida pela HAART tem pouco efeito na progressão dos estágios avançados de neoplasias induzidas pelo HPV.(19) Estudos recentes mostram que os genótipos de HPV encontrados em lesões cervicais em mulheres HIV-positivas são diferentes da população geral (há aumento dos subtipos 52 e 58 em detrimento do 16 e 18, em certas regiões geográficas).(20)

Quando submetidas a rastreio do câncer cervical com colpocitologia de 6 em 6 meses, as pacientes HIV-positivas não demonstraram maior incidência desta neoplasia quando comparadas à população geral. Este resultado pode ter relação com o fato de que pacientes submetidas a métodos de rastreio são diagnosticadas mais precocemente e o tratamento interrompe a oncogênese.(13)

4.2 CÂNCER ANAL

Embora rara, a incidência de câncer anal em infectados pelo HIV entre homens homossexuais (que perfazem 83% dos pacientes acometidos por esta neoplasia) está alarmantemente alta e aumentando.(14,21) Antes da pandemia do HIV a incidência de câncer anal era de 35 por 100 mil (semelhante ao de câncer de colo uterino antes do exame colpocitológico), porém com o HIV a incidência de câncer anal em homens homossexuais chegou a até 137 por 100 mil e continua aumentando, a despeito da HAART (sugerindo que o tratamento não restaura completamente a imunidade dos pacientes, pois a maioria dos pacientes com sistema imune saudável consegue eliminar os subtipos oncogênicos do HPV).(20,21)

Quando ajustados para idade e por sexo, a incidência de câncer anal na era HAART chega a ser 176 vezes maior na população infectada pelo vírus HIV quando se compara à população geral, sendo que a incidência tem aumentado com a introdução da HAART. Um maior risco de infecção pelo HPV é visto independente

da via em que foi contraído o HIV e pode ocorrer independente da prática de sexo anal passivo, apesar desta ainda ser a principal via de transmissão do HPV.(9)(22)

Os cânceres relacionados à infecção pelo HPV estão vinculados tanto ao grau de imunodeficiência quanto à carga viral. No câncer anal, o tempo que o paciente esteve com contagem de CD4 menor que 200 células/ μ L foi fator determinante.(16)

Os pacientes HIV-positivos podem estar desproporcionalmente mais infectados por vírus oncogênicos em relação à população geral. Um estudo demonstrou que homens têm risco aumentado em 1,5 vezes e mulheres em 1,8 vezes para infecção anal pelo HPV.(7)

Co-infecção pelo HPV (principalmente pelo subtipo 16) está presente em 72-92% dos homossexuais portadores do HIV, esse número cai para 57-61% quando analisamos homossexuais não infectados pelo HIV. Lesão de alto grau de neoplasia intraepitelial anal é vista em 50% dos homossexuais infectados pelo HIV, contrastando com apenas 25% dos não infectados. Estas lesões podem progredir para câncer, porém a taxa de conversão não é conhecida, mas dada sua alta prevalência em homossexuais sob risco e indivíduos portadores do HIV, pensa-se que a progressão para lesão invasiva seja baixa.(21)

Atualmente não há consenso sobre como proceder quanto ao rastreio deste câncer, porém alguns autores sugerem realizar toque retal (capaz de detectar lesão mesmo em fase assintomática) e exame citológico em pacientes homossexuais infectados pelo HIV, pacientes com condiloma anogenital e em mulheres com histologia alterada de vulva ou colo. A sensibilidade e especificidade da citologia variam de acordo com os vários estudos, porém em todos ambas são baixas. Sabe-se que a repetição seriada dessa citologia melhora os valores preditivos em homossexuais.(21)

4.3 CÂNCER DE PULMÃO

Câncer de pulmão é a terceira neoplasia maligna mais comum em pacientes infectados pelo HIV, atrás apenas do sarcoma de Kaposi e do linfoma não-Hodgkin.(15) Entretanto, é a principal causa de morte por câncer na população geral dos EUA e isto se reproduz na população HIV-positiva, sendo altamente letal nesta.(23)

A morbimortalidade por câncer de pulmão na população HIV-positiva deve aumentar nas próximas décadas devido ao aumento significativo de sobrevivência proporcionado pela HAART, somado ao fato da população infectada pelo HIV ter taxas de uso do tabaco desproporcionalmente altas.(23,24)

Diversos estudos tiveram muitas limitações na avaliação do binômio câncer de pulmão-HIV pela falta de grupos controle sem pacientes infectados pelo HIV, seguimento reduzido na era HAART e a presença de tabagismo como fator de confundimento (que sabidamente tem seu uso muito aumentado pela população HIV-positiva em comparação à população geral). Entretanto, um estudo ajustado para tabagismo mostrou que a população infectada pelo HIV teve risco 3,5 vezes mais elevado de desenvolver câncer de pulmão em relação à população não infectada.(24)

Evidências sugerem que o hábito de fumar seja o principal fator de risco, já que não foram encontradas evidências de risco aumentado pela baixa contagem de CD4 ou alta carga viral.(24) Outros fatores que podem estar associados a este aumento são: infecções pulmonares frequentes, inflamação crônica e deficiência de nutrientes.(14) Entretanto, algumas diferenças em relação à população geral foram encontradas, como menor carga tabágica (37 maços-ano contra 50 maços-ano, sendo a carga tabágica calculada multiplicando-se o número de maços de cigarro que o indivíduo costuma fumar em um dia pelo tempo em anos que o paciente fuma ou fumou. Este dado pode ser mal interpretado, passando a ideia de que o paciente HIV-positivo fuma menos, quando, na verdade, este tem apenas menor tempo de exposição ao tabaco, sugerindo que menor carga tabágica tenha grande potencial oncogênico).

maior proporção de adenocarcinoma (menos relacionado ao tabagismo) e menor percentual de carcinoma de pequenas células (fortemente relacionado ao tabagismo).(23)

Alguns mecanismos foram postulados para explicar este o aumento da incidência de câncer de pulmão na referida população: 1) papel oncogênico próprio do HIV; 2) consequência direta da imunodeficiência como ocorre em neoplasias definidoras da AIDS; 3) dano pulmonar por infecções recorrentes (que são mais comuns nos infectados pelo HIV); ou 4) aumento da susceptibilidade aos carcinógenos do tabaco mediada pelo HIV, por exemplo através de instabilidade genômica (pois estes pacientes apresentam menores níveis de glutathione pulmonar, além de maior pool de macrófagos e citocinas inflamatórias - como interleucina-1, fator de necrose tumoral e interferon gama - que levam a um estado de inflamação crônica).(23,24)

Doenças pulmonares preexistentes em geral, tanto inflamatórias (principalmente a asma) como infecciosas recorrentes tenderam a aumentar o risco de câncer de pulmão em pacientes HIV-positivos, seguindo a tendência da população geral.(24)

4.4 LINFOMA DE HODGKIN

Linfoma de Hodgkin que, assim como o não-Hodgkin, pode estar associado à infecção pelo EBV, é significativamente vinculado à infecção por HIV. Sua incidência, quando comparada nas eras pré-HAART e HAART, é semelhante e não varia com o tipo de terapia antirretroviral utilizada, embora alguns estudos tenham demonstrado aumento de até 50% da incidência na era HAART, sugerindo que a elevação da contagem de células CD4 facilitaria o surgimento das células de Reed-Sternberg (célula característica, mas não patognomônica, de linfoma de Hodgkin).(22)(25)

Muitos estudos epidemiológicos demonstraram alto risco para linfoma de Hodgkin em pacientes infectados pelo HIV, com o risco variando de 5 a 50 vezes maior quando comparado com a população geral. Embora não seja considerada uma

doença definidora de AIDS, com a introdução da HAART houve melhora significativa em seu prognóstico (aumento de sobrevida em cerca de 2 anos), especialmente em pacientes com boa resposta imunológica aos antiretrovirais. Porém a incidência continua estável (cerca de 1 para 1000 pessoas-ano), e com uma pequena tendência a aumentar, a despeito da melhora global no status imunológico do paciente infectado pelo HIV. Por razões ainda desconhecidas, a incidência de linfoma de Hodgkin em pacientes com imunossupressão importante (células CD4 < 100 cél/mL) é menor, tendo seu pico de incidência quando a contagem de CD4 varia de 150 a 199 cél/mL. Desse modo a tendência a aumentar a incidência se explica justamente pela melhora do padrão imunológico na era HAART.(9)

4.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR

Doenças hepáticas são importantes causas de mortalidade em pacientes infectados pelo vírus HIV na era HAART, o que é esperado dada a grande prevalência de co-infecção pelos vírus B e C e rápida evolução da hepatite C crônica no paciente portador do HIV. Até recentemente falência hepática foi tida como a principal causa de morte em pacientes co-infectados com HIV e HCV. Nos primeiros estudos de coorte da era HAART, o carcinoma hepatocelular não foi uma causa frequente de mortalidade, porém os estudos feitos a partir da segunda década da era em questão demonstraram um aumento da incidência desta neoplasia, particularmente nos infectados pelo vírus C.(8) A incidência estimada de carcinoma hepatocelular parece ser 7 vezes maior na população infectada pelo HIV quando comparada com a população geral.(9) Aproximadamente metade dos casos (51%) de câncer de fígado ocorreram em usuários de drogas injetáveis.(14)

A explicação para o aumento da incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes HIV-positivos co-infectados pelo vírus C é dada por múltiplos fatores: 1) na era que precedeu o surgimento da HAART os pacientes co-infectados pelos vírus C e HIV não sobreviviam o suficiente para permitir o surgimento deste câncer, já que as principais causas de morte ainda eram AIDS, infecções oportunistas e a

descompensação hepática; 2) A própria infecção pelo HIV pode levar ao desenvolvimento da neoplasia, com incidência até 5 vezes maior nestes pacientes (quando comparado aos infectados apenas pelo vírus C); 3) O uso da HAART diminui a chance de descompensação em pacientes com cirrose; 4) O aumento da preocupação com doenças hepáticas em pacientes portadores de HIV pode ter levado à melhora do manejo da doença hepática avançada, afim de prevenir descompensações, permitindo que a doença hepática siga seu curso natural para o desenvolvimento do hepatocarcinoma.(8)

Já há consenso do uso de ultrassonografia seriada para o rastreo desta neoplasia em pacientes co-infectados pelo HIV e vírus B e/ou C, com sua recomendação variando de semestral a anual. A prevenção do hepatocarcinoma consiste no manejo precoce da hepatite, abstinência alcoólica e vacinação para hepatite B.(9)

4.6 OUTRAS NEOPLASIAS NÃO-DEFINIDORAS DE AIDS

Foi observada incidência reduzida de câncer de mama e próstata. Isto pode se dever a alterações hormonais decorrentes da infecção pelo HIV ou ao subrastreamento. Pacientes infectados pelo HIV, particularmente os mais pobres e os usuários de drogas injetáveis têm menos acessos aos testes de rastreo, fazendo com que a população geral tenha mais diagnósticos subclínicos.(7)

Quase todos os casos (89%) de câncer de próstata ocorreram em pacientes com 50 anos ou mais, sugerindo que o aumento do número de casos é relacionado ao crescimento e envelhecimento da população com AIDS. Entretanto, o risco para a neoplasia ainda é 30% menor em relação à população geral e o mesmo se aplica ao câncer colorretal, que tem risco reduzido em 8% (possivelmente pelo fato de que, apesar do aumento na sobrevivência, a média de anos de vida dos pacientes infectados pelo HIV ainda é menor quando comparada à população geral).(14)

O aumento global dos cânceres de aparelho reprodutivo em mulheres se deve em parte ao crescimento e envelhecimento da população com AIDS, devendo se tornar importantes causas de morbidade no futuro.(14)

Pacientes infectados pelo HIV têm risco três vezes maior do que a população geral de desenvolver tumores de cabeça e pescoço. Fatores de risco conhecidos para estas neoplasias são: álcool, hábito de fumar e infecção pelo HPV. Estes fatores parecem ser muito mais preponderantes no surgimento das neoplasias em detrimento ao grau de imunodeficiência do indivíduo. Corroboram esta hipótese os fatos de que muitos dos pacientes eram tabagistas (83%) e a mediana de contagem de CD4 entre eles era alta (408 células/ μ L).(26)

Também foi visto como elevado o risco de carcinoma de células renais em pacientes com insuficiência renal crônica terminal, sendo a lesão renal induzida pelo HIV (glomerulopatia colapsante) ou medicamentos (como os utilizados para tratar infecções associadas ao HIV – antibióticos, antifúngicos e antivirais – e drogas antirretrovirais – e.g. indinavir e ritonavir) causas possíveis deste achado (entretanto este dado deve ser analisado com cuidado, pois é baseado em poucos casos do estudo).(27)

5 CONCLUSÃO

Nos pacientes infectados pelo HIV observou-se que a carcinogênese é notoriamente aumentada, provavelmente tanto pela ação do próprio vírus, quanto pela presença de fatores de risco como imunodepressão e co-infecções por outros vírus sabidamente oncogênicos, além de hábitos de vida como tabagismo e promiscuidade sexual.

Tal fato é claramente perceptível e alarmante com o envelhecimento dessa população após a introdução da HAART, quando se observou grande aumento da incidência de neoplasias não-definidoras de AIDS (típicas de pacientes de idade mais avançada) quando comparada com a população geral, facilitada pela imunossenescência precoce observada nos pacientes HIV-positivos.

Além disso, o câncer hoje é uma importante causa de mortalidade em pacientes HIV-positivos e estes pacientes apresentam, em geral, menor sobrevida em relação à população geral, mesmo na era HAART.

A fim de tentar reverter esta realidade, medidas de intervenção devem ser tomadas junto à população HIV-positiva com o intuito de orientar mudanças de hábitos de vida mais prevalentes nestes pacientes, tais como cessação do tabagismo (através de terapia cognitivo-comportamental, podendo haver apoio medicamentoso), do uso de álcool etílico e do uso de drogas injetáveis, uso de preservativo e redução do número de parceiros sexuais e vacinação para HBV e HPV. Estas medidas podem ser capazes de prevenir o desenvolvimento de diversas neoplasias, dentre elas câncer de pulmão, carcinoma hepatocelular, câncer de colo uterino e câncer anal.

Outra medida eficaz seria a introdução mais precoce da HAART após o diagnóstico do HIV e com contagem de CD4 mais alta, de modo a manter melhor padrão de imunidade, pois a redução desta está intimamente relacionada ao surgimento de câncer nos pacientes infectados pelo HIV.

No que tange ao rastreio, deve-se estimular que as mulheres HIV-positivas mantenham-se em dia com o exame colpocitológico para o câncer cervical como

proposto à população geral. Além disso, protocolos de rastreio semelhantes podem ser sugeridos para o câncer anal, haja vista seu fator etiológico comum, o HPV. Em relação ao carcinoma hepatocelular, o rastreio poderia ser viabilizado por meio da dosagem de alfa-fetoproteína e ultrassonografia, semelhante ao validado para pacientes cirróticos. O câncer de pulmão poderia ser rastreado através de métodos de imagem (radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada) seriados. Entretanto, faltam estudos para determinar a viabilidade destes e de outros métodos de rastreio nesta população.

Assim, nota-se importante perfil epidemiológico de neoplasias na população HIV positiva, somado à carência de estudos acerca de sua prevenção e rastreio. Este padrão indica novas áreas emergentes de atenção à saúde pública.

REFERÊNCIAS

- 1 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais, M. da S. (2009). História da AIDS. *Brasil, Ministério da Saúde*.
- 2 Lomar, R.V.R.F.A.V. **Retrovíroses Humanas HIV/AIDS**. Atheneu, 1999.436p.
- 3 Filho, G.B. **Bogliolo Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.1492p.
- 4 Chechlinska, M.; Kowalewska, M. et al. Systemic inflammation as a confounding factor in cancer biomarker discovery and validation. **Nature reviews. Cancer**, v. 10, n. 1, p. 2–3, 2010.
- 5 Guimaraes, J.R.Q. **MANUAL DE ONCOLOGIA**. Curitiba: BBS, 2008.2066p.
- 6 Ismail, N.; Shurin, M.R. Cancer and infection: friends or foes? **Future oncology (London, England)**, v. 8, n. 9, p. 1061–4, 2012.
- 7 Shiels, M.S.; Cole, S.R. et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 52, n. 5, p. 611–22, 2009.
- 8 Sulkowski, M. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients comes of age: The convergence of epidemiology and treatment effectiveness. **Journal of hepatology**, v. 50, n. 4, p. 655–8, 2009.
- 9 Bonnet, F.; Chêne, G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. **Current opinion in oncology**, v. 20, n. 5, p. 534–40, 2008.
- 10 Simard, E.P.; Engels, E. a Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 51, n. 8, p. 957–62, 2010.
- 11 Shiels, M.S.; Pfeiffer, R.M. et al. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. **Annals of internal medicine**, v. 153, n. 7, p. 452–60, 2010.
- 12 Bedimo, R.J.; McGinnis, K. a; et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 52, n. 2, p. 203–8, 2009.
- 13 Massad, L.S.; Seaberg, E.C. et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. **Cancer**, v. 115, n. 3, p. 524–30, 2009.
- 14 Shiels, M.S.; Pfeiffer, R.M. et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 9, p. 753–62, 2011.

- 15 Pinto Neto, L. F. S.; Milanez, M. C.; et al. Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 6, *in press*, 2012.
- 16 Guiguet, M.; Boué, F. et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. **The lancet oncology**, v. 10, n. 12, p. 1152–9, 2009.
- 17 Spagnuolo, V.; Galli, L. et al. Ten-year survival among HIV-1-infected subjects with AIDS or non-AIDS-defining malignancies. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 130, n. 12, p. 2990–6, 2012.
- 18 Dauby, N.; Wit, S. De; et al. Characteristics of non-AIDS-defining malignancies in the HAART era: a clinico-epidemiological study. **Journal of the International AIDS Society**, v. 14, n. 1, p. 16, 2011.
- 19 Engels, E. a; Pfeiffer, R.M. et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. **AIDS (London, England)**, v. 20, n. 12, p. 1645–54, 2006.
- 20 Heard, I. Human papillomavirus, cancer and vaccination. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 4, p. 297–302, 2011.
- 21 Darragh, T.M.; Winkler, B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. **Cancer cytopathology**, v. 119, n. 1, p. 5–19, 2011.
- 22 Seaberg, E.C.; Wiley, D. et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. **Cancer**, v. 116, n. 23, p. 5507–16, 2010.
- 23 Engels, E. a; Brock, M.V. et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 1383–8, 2006.
- 24 Kirk, G.D.; Merlo, C. et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 45, n. 1, p. 103–10, 2007.
- 25 Grulich, A.E.; Leeuwen, M.T. van; et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **Lancet**, v. 370, n. 9581, p. 59–67, 2007.
- 26 Engsig, F.N.; Gerstoft, J. et al. Head and neck cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. **Clinical epidemiology**, v. 3, p. 217–27, 2011.
- 27 Kimmel, P.L.; Barisoni, L. et al. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 3, p. 214–26, 2003.