

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

Beatriz Rodrigues Pellegrina Soares

**Incidência de neoplasias em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) nos
últimos 31 anos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Medicina Tropical
Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb

São Paulo
2021

Beatriz Rodrigues Pellegrina Soares

**Incidência de neoplasias em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) nos
últimos 31 anos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Programa de Medicina Tropical
Área de concentração: Doenças
Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: Prof. Dr. Jorge Simão do
Rosário Casseb

São Paulo

2021

Ficha catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Soares, Beatriz Rodrigues Pellegrina
Incidência de neoplasias em pessoas vivendo com
HIV/aids (PVHA) nos últimos 31 anos / Beatriz
Rodrigues Pellegrina Soares. -- São Paulo, 2021.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Tropical. Área de
Concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional.
Orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb.

Descritores: 1.HIV 2.Neoplasias 3.Fatores de
risco 4.Brasil 5.Mortalidade 6.Morbidade

USP/FM/DBD-379/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

RESUMO

Soares BRP. *Incidência de neoplasias em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) nos últimos 31 anos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Apesar da melhora na evolução dos pacientes infectados pelo HIV-1, ainda persistem desafios, como adesão ao tratamento antirretroviral (ART), presença de comorbidades e alterações cognitivas, entre outras. Nesse estudo, avaliamos a incidência de câncer. O objetivo neste estudo foi identificar a incidência e mortalidade por câncer em uma coorte brasileira de HIV em 31 anos e analisar a sobrevida e os desfechos clínicos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de coorte realizado no Ambulatório de Manifestações Dermatológicas do Serviço de Dermatologia Especializada no Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP no período de 1989 a 2020 das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) que desenvolveram o câncer definidor de aids ou o não definidor de aids. Foram coletados em banco de dados eletrônicos as características sociodemográficas, clínicas, terapia antirretroviral, fatores de risco e a sobrevida de PVHA. As análises estatísticas foram realizados testes paramétricos, não paramétricos e curvas de sobrevivência nos softwares estatísticos GraphPad (versão 9) e STATA (versão 14). **Resultados:** No total, 677 PVHA em seguimento no ambulatório no período de 31 anos, houve 55 casos incidentes de câncer (8,12%). Os diagnósticos mais frequentes foram por neoplasia do colo do útero (66,66%) e a neoplasia anal (40%), sendo 27,27% câncer definidor de aids vs 72,73% não definidor de aids. Os fatores de risco mais importantes para o estudo foram o tabagismo ($p=0,03$) e os oncovírus sendo o HPV ($p<0,001$) e a hepatite C ($p=0,04$). Onze pacientes morreram de câncer, uma proporção global de mortalidade por câncer de 20%, assim o mais frequente foi o câncer de fígado (3 casos). O tempo médio de seguimento das PVHA que morreram de câncer foi de 14 anos e de outras causas não oncológicas foi de 11 anos. **Conclusão:** Portanto, a incidência por câncer na coorte foi de 8,12%. A neoplasia não definidora de aids apresentou uma maior relevância comparado com a neoplasia definidora de aids e os óbitos representam 20% dos óbitos.

Descritores: HIV; Neoplasias; Fatores de risco; Brasil; Mortalidade; Morbidade.

ABSTRACT

Soares BRP. *Incidence of cancer in people living with HIV/AIDS (PLHIVA) in the last 31 years* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Despite the improvement in the evolution of HIV-1 infected patients, challenges persist, such as adherence to antiretroviral treatment (ART), presence of comorbidities, and cognitive changes, among others. In this study, we evaluated the incidence of cancer. The objective of this study was to identify the incidence of and mortality from cancer in a 31-year Brazilian HIV cohort and to analyze survival and clinical outcomes. **Methodology:** This is a retrospective observational cohort study carried out at the Dermatologic Manifestations Outpatient Clinic of the Specialized Dermatology Service at the Central Institute of the FMUSP Hospital das Clínicas from 1989 to 2020 of people living with HIV/AIDS (PLWHA) who developed AIDS-defining or non-AIDS-defining cancer. Sociodemographic, clinical, antiretroviral therapy, risk factors, and survival of PLHA were collected in an electronic database. Statistical analyses were performed on parametric, nonparametric tests and survival curves in GraphPad (version 9) and STATA (version 14) statistical software. **Results:** A total of 677 PLHIV in follow-up at the outpatient clinic over the 31 years, there were 55 incident cases of cancer (8.12%). The most frequent diagnoses were cervical neoplasm (66.66%) and anal neoplasm (40%), 27.27% AIDS-defining cancer vs 72.73% non-AIDS-defining. The most important risk factors for the study were smoking ($p=0.03$) and oncoviruses being HPV ($p<0.001$) and hepatitis C ($p=0.04$). Eleven patients died of cancer, and overall cancer mortality proportion of 20%, thus the most frequent was liver cancer (3 cases). The mean follow-up time of PLWHA who died of cancer was 14 years and of other non-oncologic causes was 11 years. **Conclusion:** Therefore, the incidence of cancer in the cohort was 8.12%. The non-AIDS-defining malignancy was more relevant than the AIDS-defining malignancy, and the deaths represented 20% of the deaths.

Descriptors: HIV; Neoplasms; Risk factors; Brazil; Mortality; Morbidity.

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado, de muito estudo, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam nessa jornada e foram fundamentais para a realização de mais um sonho.

Primeiramente agradeço aos meus pais Adilson e Rosângela com o apoio por estarem ao meu lado superando mais um obstáculo em meu caminho. À minha família principalmente aos meus avós José e Marlene e minha tia Rosa por sempre me apoiarem.

Ao Prof Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação aos seus alunos.

Agradeço a professora Fernanda Toledo Gonçalves por sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço aos membros da banca de qualificação e da defesa de mestrado, pelos conselhos, sugestões para melhoria deste projeto.

Agradeço aos colegas do laboratório e do ambulatório por sugestões.

A CAPES pela bolsa regular, cedida pelo programa de pós-graduação do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Fatores de risco relacionado aos cânceres em humanos de importância epidemiológica | 21 |
| Figura 1 - Fluxograma utilizado neste estudo em pessoas vivendo com HIV na coorte ADEE- 3002, entre 1989 – 2020 | 34 |
| Gráfico 1- Incidência de óbitos em pessoas vivendo com HIV/ câncer e não-câncer ao longo dos 31 anos..... | 46 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Características sociodemográficas da coorte de pessoas vivendo com HIV e apresentaram neoplasia em um atendimento ambulatorial no Instituto Central do Hospital das Clínicas em São Paulo (n=677)..... | 36 |
| Tabela 2- Características clínicas da coorte de pessoas vivendo com HIV em atendimento ambulatorial no Instituto Central do Hospital das Clínicas em São Paulo (n=677)..... | 38 |
| Tabela 3- Fatores de riscos para o câncer em uma coorte de pessoas vivendo com HIV no Ambulatório (ADEE 3002) nos 31 anos..... | 40 |
| Tabela 4- Análise multivariada das variáveis associadas com o câncer | 41 |
| Tabela 5- Distribuição de neoplasias definidoras de aids em pessoas vivendo com HIV com a categoria CID-10..... | 42 |
| Tabela 6- Distribuição de neoplasias não definidoras de aids em pessoas vivendo com HIV com a categoria CID-10..... | 42 |
| Tabela 7- Esquemas de tratamento antirretroviral da coorte de pessoas vivendo com HIV em atendimento ambulatorial no Instituto Central do Hospital das Clínicas em São Paulo em três momentos | 44 |
| Tabela 8- Causas de mortalidade por câncer em uma coorte de pessoas vivendo com HIV no ambulatório ADEE-3002..... | 45 |
| Tabela 9- Mortalidade não oncológicas ocorridas na coorte de pessoas vivendo com HIV no ambulatório ADEE-3002..... | 45 |

LISTA DE SIGLAS

ADEE 3002 Ambulatório de Manifestações Dermatológicas Especializada
AIDS Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART Terapia antirretroviral
NDAs Neoplasias Definidoras de aids
CAPPesq Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cART Terapia antirretroviral combinada
CHC Carcinoma hepatocelular
DNA Ácido desoxirribonucleico
EBV Vírus Epstein-Barr
HBV Vírus Hepatite B
HCV Vírus Hepatite C
HIV Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV Papilomavírus Humano
IC Intervalo de confiança
INCA Instituto Nacional do Câncer
IST Infecções Sexualmente Transmissíveis
LT- CD4+ Linfócito T CD4+
LMNH Linfoma Maligno Não Hodgkin
NNDA Neoplasias Não Definidoras de aids
LNH - Linfoma Não-Hodgkin
LH - Linfoma Hodgkin
OMS Organização Mundial de Saúde
PCR Proteína C reativa
Pré-cART Pré-terapia antirretroviral combinada
RNA Ácido ribonucleico
SK Sarcoma de Kaposi
IMC Índice de massa corporal
HSH Homens que fazem sexo com homens
HCFMUSP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PVHA Pessoas vivendo com HIV/aids

IARC Agência Internacional em Pesquisa do Câncer

REDCAP Research Electronic Data Capture

SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SISCEL Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de
Contagem de SICLOM Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

TARV Terapia antirretroviral

PRONTMED Prontuário Médico Eletrônico

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| Resumo | |
| Agradecimentos | |
| Lista de figuras | |
| Lista de tabelas | |
| Lista de siglas | |
| Sumário | |
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 Fatores associados ao risco de desenvolvimento do câncer em pessoas vivendo com HIV/aids | 17 |
| 1.2 Cânceres associados à infecção pelo HIV-1 | 22 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 26 |
| 3 OBJETIVOS | 27 |
| 3.1 Objetivos gerais | 27 |
| 3.2 Objetivos específicos | 27 |
| 4 METODOLOGIA | 28 |
| 4.1 Abrangência e amostragem | 28 |
| 4.2 Tipo e local de estudo | 28 |
| 4.3 Critérios de inclusão | 29 |
| 4.4 Critérios de exclusão | 29 |
| 4.5 Procedimentos e variáveis | 29 |
| 4.6 Descrição da coorte | 30 |
| 4.7 Análise estatística | 31 |
| 4.8 Aspectos éticos | 32 |
| 5 RESULTADOS | 33 |
| 6 DISCUSSÃO | 48 |
| 7 CONCLUSÃO | 57 |
| REFERÊNCIAS | 58 |

1 INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana-1 (HIV-1) é um retrovírus que infecta as células do sistema imunológico principalmente os linfócitos T CD4+ , causa a destruição progressiva nessas células e sem tratamento antirretroviral (ART), pode causar alterações graves no sistema imunológico e permite com que os portadores fiquem susceptíveis às doenças oportunistas e sintomas da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) (1) (2). Os primeiros casos notificados de aids, no Brasil e no mundo, foram datados a partir de 1980 com o surgimento da aids; os casos estavam associados aos grupos de risco para aquisição do HIV, com o aumento da morbidade e da letalidade. Iniciou-se então a terapia antirretroviral (TARV) com a zidovudina em meados da década de 90, com o surgimento de uma nova classe, inibidores de protease, possibilitou elevação da expectativa de vida dos pacientes (3) (4). Atualmente, a TARV é constituída pelo esquema inicial preferencial com a combinação principalmente de lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) associados ao dolutegravir (DTG) pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (5).

A incidência mundial de indivíduos vivendo com HIV em 2020 foi de 37,6 milhões de pessoas, desde o início da pandemia a infecção atingiu cerca de 75,7 milhões (6). De acordo com estimativas do Ministério da Saúde, a incidência de casos de aids notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), declarados no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (SISCEL) e o Sistema de

Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) por diagnóstico no ano 2020 foram 11.880 infectados, sendo de 1980-2020 o total de casos de 1.011.617 no Brasil, estão atualmente sob cuidados médicos, incluindo o monitoramento da contagem de células T (T CD4+), da carga viral plasmática de ácido ribonucleico (RNA) e uma avaliação periódica de sua adesão à terapia antirretroviral (7). Desde janeiro de 1997, a determinação da contagem de células T CD4 + e da carga viral tem sido disponibilizada pelo Programa Nacional de aids, com essa estratégia promoveu-se uma redução nas taxas de morbidade e mortalidade por aids (8) (9).

Apesar dos avanços das últimas décadas, com aumento da sobrevivência e diminuição das infecções oportunistas de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) com a introdução da terapia antirretroviral, novos desafios se impõem no presente momento (10). Vários estudos colocam como prioridade a prevenção das alterações cognitivas, alteração renal, óssea, entre outras comorbidades, dentre as quais se destacam diversas neoplasias que foram o foco de preocupação entre esses pacientes, uma vez a mortalidade causada por tumores malignos atingiram o percentual de 15% nos portadores de HIV no mundo, visto que esse percentual correspondia a 1% dos óbitos na era da pré-terapia antirretroviral combinada (pré-cART) (11). Dessa forma, o diagnóstico precoce das neoplasias se faz necessário de modo a reduzir esses índices dos cânceres em PVHA (11) .

A transformação neoplásica acontece quando células normais sofrem alterações na estrutura do seu DNA, sendo a molécula de armazenamento de informações genéticas no interior do núcleo, sendo que mudanças em sua

sequência podem levar a alterações no controle do processo da proliferação e do ciclo celular, em seu metabolismo, assim como em outras alterações moleculares encontradas no paciente com câncer (12) (13). Essas alterações no material genético podem ser causadas por fatores físicos (raios ionizantes, ação da radioatividade), biológicos (infecções por vírus oncogênicos) e químicos (exposição a poluentes ambientais, carcinógenos do cigarro, consumo de bebidas alcoólicas, entre outros fatores.) (12) (14).

As alterações do DNA podem ocorrer em proto-oncogenes, sendo inativos em células normais, e quando ativados iniciam o processo oncogênico (15); em genes de controle do ciclo celular, genes supressores de tumor, que perdem sua função, e capacidade de controle de divisão celular (14). As alterações, por sua vez, se estabelecerem e resultaram no desencadeamento do processo carcinogênico, não são reconhecidas e reparadas pelos diversos mecanismos presentes nos pontos de checagem durante o ciclo celular (14).

Os três estágios do processo carcinogênico são didaticamente descritos como iniciação, promoção e progressão. A iniciação ocorre quando a célula entra em contato com algum agente carcinogênico (químico, físicos ou biológicos), e esse pode causar uma mutação no DNA celular; a promoção ocorre quando essa célula, já mutada, continua sofrendo a ação dos agentes carcinogênicos que continuam gerando outras alterações no material genético; e a progressão ocorre quando a célula, já com características cancerígenas, sofre uma expansão clonal seletiva sem se diferenciar (12) (16). Essa multiplicação descontrolada promove o aumento da massa tumoral, podendo resultar em modificações clínicas ou detectáveis apenas por exame de imagens (15).

Conforme os dados da Agência Internacional em Pesquisa do Câncer (IARC), o número estimado de novos casos no mundo no ano de 2020 foi de 19.292.789 indivíduos diagnosticados com neoplasias e, para 2040, são esperados 29.532.994 novos casos. No gênero masculino, em 2020, foram diagnosticados 10.065.305 indivíduos com câncer, sendo 1.435.943 pulmão, 1.414.259 próstata e 1.065.960 neoplasias de cólon e reto. Para os indivíduos pertencentes ao gênero feminino, foram diagnosticados, em 2020, 9.227.484 novos casos, destacando-se 2.261.419 casos de tumores de mama, 865.630 de cólon e reto e 770.828 de pulmão (17).

Para o Brasil, segundo o Instituto Nacional de Combate ao Câncer (INCA), a estimativa de neoplasias em homens no ano de 2020, de acordo com às três principais localizações primárias, é de 65.840 (29,2%) novos casos de próstata; 20.540 (9,1%) de cólon e reto (9,1%) e 17.760 (7,9%) traqueia, brônquio e pulmão, enquanto que para mulheres espera-se 66.280 (29,7%) novos casos de tumores de mama, 20.470 (9,2%) cólon e reto e 16.710 (7,5%) colo de útero (18).

Os cânceres podem ser considerados por duas categorias os cânceres não definidores de aids e os definidores de aids como os carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas, mielomas e os tumores do sistema nervoso central são frequentes, principalmente em pessoas com imunodeficiências(19). As neoplasias, como os linfomas associados ao vírus Epstein-Barr (EBV), cânceres de colo do útero associados ao HPV 16 e 18 e sarcoma de Kaposi são mais frequentes em PVHA, pois uma parcela considerável desses indivíduos são

coinfectados por outros vírus, devido principalmente ao estilo de vida das PVHA (20).

Estudos de coorte de 1980 a 2019 no mundo avaliaram a incidência de neoplasias definidoras de aids, que são caracterizadas como cânceres encontrados em pacientes com contagem de linfócitos CD4 + abaixo de 200 cells/mm³. Esses estudos apontaram que a maior incidência das neoplasias foram os linfomas não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e cânceres cervicais invasivos. Após a introdução da TARV, reduziu o risco de desenvolvimento de sarcoma de Kaposi (RR = 0,30, 95% CI: 0,28-0,33) e o linfoma não-Hodgkin (RR = 0,52, 95% CI: 0,48 -0,56) quando comparado com no período pré-TARV. O câncer cervical invasivo (RR = 1,46) apresentou um aumento após ART, porém outros cânceres também apresentaram uma queda na incidência, como o linfoma não-Hodgkin, e principalmente o risco de linfoma cerebral primário (RR=0,24) e os linfomas Hodgkin e linfoma de Burkitt diminuíram significativamente (21).

Por outro lado, neoplasias não definidoras de aids apresentaram um aumento de duas vezes; como neoplasias na região anal, colorretal, linfoma de Hodgkin, fígado, pulmão e próstata (21). Em outro estudo de revisão sistemática, cânceres ginecológicos como o câncer de ovário e em estudos de coorte foram relatados a taxa de incidência sendo de 3,11 (com uma taxa de incidência de 70 por 100.000 pessoas-ano) sendo os mais importantes. O câncer vulvar e vaginal, a taxa de incidência de 21,93. Apenas para cânceres vaginais, apresentava a taxa de incidência de 23,45 (com uma incidência de 70 por 100.000 pessoas-

ano) (22). Entretanto, existem poucos estudos com estimativas de incidência de neoplasias no Brasil.

1.1 Fatores associados ao risco de desenvolvimento de câncer em pessoas vivendo com HIV/aids

Segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a maior parte dos casos de neoplasias não se deve unicamente à hereditariedade. Apesar de a herança genética ser relevante na sua formação, muitos casos estão relacionados/associados aos fatores de risco do paciente (23). De fato, PVHA apresentam maior incidência às neoplasias devido a maior incidência de alguns fatores de risco, como: tabagismo, abuso de álcool e pela presença de coinfeção com vírus oncogênicos, que incluem HPV, vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV). Os fatores de risco podem influenciar no aparecimento de neoplasias (24) (25) (26).

- a) O cigarro, principal forma de consumo do tabaco, contém diversas substâncias na forma de gases e partículas, cerca de 60 delas são consideradas carcinogênicas. Como exemplo, a substância benzopireno que apresenta afinidade com macromoléculas, como o DNA, formando adutos, o que aumenta a chance de mutações e alterações do processo de proliferação celular e pode originar a neoplasia. De fato, fumantes ativos apresentam mais chances de desenvolver as neoplasias do que os fumantes passivos (23);

- b) O abuso do consumo de álcool, ou até mesmo moderadamente, também pode ser prejudicial. Quando o etanol entra no organismo humano, ele é metabolizado e transformado em acetaldeído, também considerada uma substância carcinogênica, que aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias (23);
- c) Os vírus oncogênicos são classificados em vírus tumorais de RNA e DNA que podem se desenvolver por diferentes mecanismos que causam o câncer (27).

Os vírus de tumor de RNA são retrovírus, que se replicam através de um provírus de DNA que foi gerado pela enzima transcriptase reversa.

As células podem ter três mecanismos de transformação pelos retrovírus:

- A transformação aguda que envolve em dois vírus diferentes sendo um transformador deficiente para a replicação que codifica um v-oncogene, ou seja, uma mutação em um gene celular e no vírus auxiliar que permite a replicação do oncovírus transformador, os tumores resultantes são policlonais.
- A transformação não aguda ocorre quando um provírus integrado atua como um mutagênico de inserção, regulando positivamente a oncogene celular, os tumores resultantes são monoclonais refletindo a ineficiência do processo de transformação.
- A transformação de ação trans é dependente de proteínas acessórias. As proteínas de ação trans são importantes para a replicação viral e na contribuição para a transformação da célula hospedeira, ativando as

proteínas celulares que impulsionam a proliferação ou impedem a apoptose, os tumores resultantes são oligoclonais e com desenvolvimento lento.

Os vírus oncogênicos de DNA são mais significativos em cânceres em humanos e usam diversos mecanismos de transformação com base no tamanho de seus genomas.

- Os pequenos genomas virais se transformam por oncogenes virais que não possuem homólogos celulares.
- Grandes genomas virais codificam oncogenes que são semelhantes ou diferentes dos genes celulares. Ao desativar as duas principais proteínas supressoras como a p53 e pRB, muitos vírus de DNA oncogênicos evitam a apoptose e garantem a proliferação contínua de sua célula hospedeira.

Os vírus DNA tumorigênicos frequentemente induzem instabilidade genômica celular, seja ativamente por meio da inibição do reparo de danos ao DNA ou indiretamente por aumento da proliferação celular. O mecanismo indireto adicional de oncogênese associada ao vírus é a indução da inflamação crônica. A partir da proliferação das células que substituem as células destruídas pela inflamação crônica, podendo adquirir as mutações tumorigênicas. A tumorigênese induzida pela inflamação é um processo lento, como, por exemplo, o HCV e o HBV induzem o carcinoma hepatocelular por meio desse mecanismo que causam o câncer (27) (28) (29).

Por exemplo, HPV pode desenvolver algumas neoplasias como câncer de colo de útero, orofaríngeo, urogenital e anogenital (30), assim como infecção crônica pelos HCV e HBV. Esses agentes infecciosos induzem a lesões anogenitais cervicais, orofaríngeas e carcinomas hepatocelulares (CHC), respectivamente (31) (32). A prevenção é possibilitada através de vacinas e com o uso de preservativos (33). A vacina para o HPV é preconizada pelo Ministério da Saúde para homens e mulheres de 9 a 26 anos vivendo com HIV/aids (45) e a vacina HBV para todas as idades. Alguns cânceres são causados por oncovírus, como herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), vírus Epstein-Barr (EBV), papilomavírus humano (HPV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e poliomavírus das células Merkel (34). Esses agentes infecciosos podem acometer em maior incidência PVHA (34). Isso se deve, provavelmente, à imunidade inadequada, mas mesmo pós-TARc, possivelmente células infectadas pelo HIV permitem o desenvolvimento do câncer nos PVHA. Determinados vírus podem ser transmitidos por via sexual como HPV, HBV, e HCV, geralmente por sexo desprotegido ou abuso de substâncias (34).

Abaixo, o quadro 1 indica que cerca de 15% dos cânceres estão relacionados aos vírus oncogênicos em humanos (23).

| Fatores de risco | Categorias de Câncer |
|---|--|
| Malignidades definidores de aids | |
| EBV/HHV-8 | Linfoma não-Hodgkin |
| EBV | Linfoma de Burkitt |
| HHV-8 | sarcoma de Kaposi |
| HPV | Carcinoma cervical invasivo |
| Malignidades não definidores de aids | |
| EBV/HPV | Câncer de cabeça e pescoço |
| EBV | Linfoma de Hodgkin/Adenocarcinoma gástrico |
| HBV, HCV | Carcinoma hepatocelular |
| HPV | Câncer anal |
| Consumo de álcool | Carcinoma hepatocelular/ Câncer gastroentérico |
| Tabagismo | Câncer de pulmão/Câncer de cabeça e pescoço/Câncer de rim/Câncer de bexiga/ Câncer de laringe |
| Desnutrição/IMC>25 | Vários tipos de cânceres |
| Imunodeficiência | Câncer de pulmão/ Cânceres relacionados com vírus |
| Replicação do HIV | Câncer de pulmão/Câncer de fígado/ Câncer relacionado ao HPV |
| Radiação Ultravioleta (tipo A e B) | Câncer de pele |
| Inflamação/Idade | Câncer de pulmão/Câncer anal/ Câncer de mieloma/ Câncer de faringe/ Câncer de rim/ Câncer relacionados com vírus oncogênicos |

Quadro 1 - Fatores de risco relacionado aos cânceres em humanos de importância epidemiológica

1.2 Cânceres associados à infecção pelo HIV-1

As categorias de neoplasias de estudos de coorte em PVHA têm se mostrado semelhantes aos tumores encontrados em estudos da população em geral, conforme os dados do IARC e INCA (17) (18). Devido à imunossupressão nos PVHA, ocorre a inibição do sistema imunológico, principalmente pelo déficit de ação das células natural killers, linfócitos T CD8 +, entre outros. Esses fatores, associados ao baixo *nadir* de linfócitos T CD4 +, podem contribuir para elevar o risco de desenvolvimento de neoplasias (5). O processo inflamatório crônico também contribui e pode ser crucial para o desenvolvimento do envelhecimento precoce, com a constante replicação residual do HIV no sistema circulatório e a intensa ativação do sistema imune (21) (35) (36).

A imunovigilância tumoral, inflamação crônica, coinfeção e persistência de vírus oncogênicos podem contribuir para o aumento de neoplasias em pacientes com HIV (37) (38) (39) (40). Determinados medicamentos antirretrovirais, utilizado no início ou ao longo prazo na infecção pelo HIV e o estilo de vida podem desencadear a síndrome metabólica incluindo-se algumas comorbidades como: hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, e doenças cardíacas, que também aumentam o risco de neoplasias (41).

Na era pré-cART, as PVHA apresentam maior prevalência em malignidades definidoras de aids como linfoma não Hodgkin (LNH), carcinoma cervical e sarcoma de Kaposi (SK) (42). Após o controle de viremia, demonstra que malignidades não definidoras de aids têm o aumento dos casos como de carcinoma anal, carcinoma pulmonar linfoma de Hodgkin, carcinoma hepatocelular, entre outros (38) (43).

A menor contagem de células T CD4+, no início da terapia antirretroviral, foi associada a um risco elevado de todas as categorias de neoplasias, exceto as malignidades não definidoras de aids, como os linfomas e papilomavírus humano (44). A contagem de linfócitos T CD4 + inferior a 350 cells/mm³ ou doença definidora de aids, ocasionalmente ocorre mesmo quando a contagem está acima de 200 cells/mm³, e muitas vezes o paciente apresenta infecção assintomática (5). O marcador funcional devido à disfunção imunológica, como a menor relação de linfócitos T CD4 + e T CD8 +, foi associado ao aumento das malignidades não definidoras de aids (44). As malignidades definidoras de aids ocorrem quando está associada a imunossupressão e a diminuição da vigilância imunológica relacionada ao HIV (44).

As neoplasias não definidoras de aids estão relacionadas duas vezes com mais risco para PVHA do que a população em geral considerando com o mesmo gênero e idade, sendo mais frequente por coinfeção de vírus oncogênicos e por etiologia não viral. Com o aumento da perspectiva de vida dos indivíduos com HIV-1 a população torna-se mais idosa e aumenta a exposição das coinfeções, déficits imunológicos não controlados pela TARV e os fatores de risco, assim apresentam maior risco de desenvolver neoplasias não definidoras de aids em comparação a população em geral (45).

As neoplasias que causaram mais mortalidade em 2010, mais encontrada foi a broncopulmonar (9%), LNH (7%), CHC (4%), neoplasia digestivo (3%), neoplasia de cabeça, pescoço (3%) e neoplasia anal (3%) (46). O estudo ONCOHIV, que estudou casos de câncer em 2006, numa coorte de 53.853 PVHA (coorte FHDH-ANRS CO4). Seiscentas e setenta e duas neoplasias foram

diagnosticadas, os três mais comuns foram: LNH (20,7%), SK (16,1%) e neoplasia broncopulmonar (9,1%) (47). As neoplasias mais frequentes em adolescentes e jovens adultos portadores de HIV, segundo a região geográfica são: SK, LNH e leiomiossarcoma (32) (48) (49) .

Muitas vezes, aspectos imunológicos, como a exaustão clonal, também podem ser mais intensos em infectados pelo HIV, têm mais da metade de todas as células T CD8 + que estão ativadas, comparada a 10% ou menos em pessoas sem o HIV. As células T de indivíduos com 56 anos apresentaram características semelhantes às de uma pessoa não infectada com 88 anos (50) (51).

Em 2013, o Ministério da Saúde, em consonância com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS), indicou a TARV a partir do diagnóstico de HIV, independente do estágio da doença, para não ocorrer, devido à baixa contagem naqueles pacientes, documentada *nadir* nas células T CD4+. Isso indica que o sistema imunológico danificado e ter uma maior intensidade de viremia pelo HIV, podendo ocasionar diversas infecções e/ou cânceres, ou até mesmo algumas comorbidades (52). A ativação do sistema imunológico e a inflamação são os fatores potencialmente determinantes de morbidade e mortalidade não associadas à aids. Isso pode acontecer mesmo em pacientes com a carga viral indetectável (53). A TARV mostra a diminuição relativamente aos níveis de alguns marcadores de inflamação. Entretanto, esses valores continuam significativamente mais elevados nestes indivíduos em comparação com a população geral (50).

As PVHA são geralmente excluídas dos ensaios clínicos com a TARV em conjunto com os medicamentos antineoplásicos, devido às toxicidades e interações medicamentosas durante o tratamento do câncer. Apesar desses

fatores, a suspensão da TARV durante o tratamento do câncer como a quimioterapia é desfavorável, podendo ter uma piora no resultado, o tratamento deve ser avaliado cuidadosamente sempre verificando a toxicidade e as interações medicamentosas (45).

2 JUSTIFICATIVA

Devido ao aumento da sobrevida das PVHA sob tratamento antirretroviral, existe a necessidade de estudos de doenças que aumentam a mortalidade desses pacientes, como as diversas neoplasias. Deste modo, a identificação da incidência de quais tumores acometem mais as PVHA e de quais seus fatores de risco, poderá contribuir com estratégias preventivas e a detecção precoce dos tumores para minimizar o impacto na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes. Vale ressaltar que serão avaliados os casos de neoplasias nos portadores de HIV/aids em uma coorte com cerca 31 anos de seguimento no Ambulatório de Manifestações Dermatológicas (ADEE-3002), do Serviço de Dermatologia Especializada no Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. O estudo é de suma relevância para o Brasil devido gradualmente, estudos relacionados à PVHA com neoplasias definidoras e não definidoras de aids.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a incidência de neoplasias em pessoas vivendo com HIV-1, os fatores de riscos associados ao câncer, terapia antirretroviral e calcular a taxa de sobrevida destes pacientes com câncer.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar a incidência de neoplasias em uma coorte de HIV-1/aids no Ambulatório de Manifestações Dermatológicas (ADEE 3002) do Serviço de Dermatologia Especializada no Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP de 1989 - 2020;
2. Identificar fatores de risco associados ao aparecimento de neoplasias PVHA;
3. Calcular a taxa de sobrevida dos pacientes com diagnóstico de câncer.

4 METODOLOGIA

4.1 ABRANGÊNCIA E AMOSTRAGEM

Nosso grupo iniciou em uma clínica aberta voltada para o atendimento de pacientes imunodeficientes em 1983. Esse serviço ambulatorial foi pioneiro, estabelecido com uma filial do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas de São Paulo, o hospital universitário vinculado à Universidade de Medicina de São Paulo, mais recentemente o número de homens e mulheres heterossexuais aumentou, indicando uma mudança epidemiológica no perfil desta coorte nos 31 anos.

Desde o seu início, incluímos e acompanhamos neste serviço 677 PVHA, 430 dos quais permanecem em acompanhamento ativo e foram incluídos no estudo 677 PVHA. Foram analisados os dados ao longo de 31 anos de PVHA, que avaliou a incidência das neoplasias, fatores de risco associados, tratamento antirretroviral, determinamos a sobrevida e a mortalidade dos pacientes com cânceres.

4.2 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de coorte e desenvolvido considerando bases de dados previamente identificados realizados no Ambulatório de Manifestações Dermatológicas (ADEE 3002) do Serviço de

Dermatologia Especializada no Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com HIV/aids em acompanhamento no ambulatório ADEE-3002; pacientes adultos acima de 18 anos.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Informações incompletas; pacientes sem a data de diagnóstico do HIV e/ou do câncer.

4.5 PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS

Foi realizado o levantamento de dados nos prontuários eletrônicos pelos sistemas: planilhas Excel® com dados mais antigos da coorte, REDCAP (2012), PRONTMED (2018) e o SIGH.

Foram coletados os dados sociodemográficos pelo sistema HCMED das PVHA do ambulatório ADEE-3002 sendo a idade, gênero, cor de pele e escolaridade em anos de estudo. Os dados relacionados aos fatores de risco foram coletados pelos sistemas REDCAP e PROTMED como o consumo de álcool, tabagismo, sedentarismo, índice de massa corporal (IMC), vírus oncogênicos (HCV, HPV, EBV e HTLV) e os dados relacionados aos exames laboratoriais foram coletados no HCMED e SISCEL como a quantidade de linfócitos T CD4+ cells/mm³, carga viral em três momentos quando o paciente entrou no ambulatório, no momento da neoplasia (referente três meses antes ou depois da neoplasia), a última consulta no ambulatório e o nadir. Para a

confirmação da neoplasia foi verificado em exames de biópsia em laudo anatomopatológico e foram agrupadas em categoria câncer definidor de aids e câncer não definidor de aids, foi incluído a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde — do volume 1, 10 edição da Organização Mundial da Saúde (CID-10). A coleta das terapias antirretrovirais foi realizada pelo sistema SIGH sendo coletado em três tempos no momento que o paciente começou a fazer o tratamento no ambulatório, no momento da neoplasia e na última consulta do ambulatório. Foram coletados os óbitos pelos sistemas REDCAP, SIGH e planilhas Excel ®.

4.6 DESCRIÇÃO DA COORTE

O Grupo Clínico associado ao LIM-56, Ambulatório de Dermatologia Especializada (ADEE 3002) visa o atendimento e seguimento de pessoas vivendo com HIV-1. Esse Serviço é composto de médicos, enfermeiros, psicólogos, nutricionista e farmacêutico.

Nosso ambulatório ADEE 3002 (Ambulatório de Imunodeficiências Secundárias), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) idealizado, implementado e coordenado pelo Prof. Dr. Alberto José da Silva Duarte, professor titular da FMUSP — Departamento de Dermatologia, iniciou suas atividades em 1985 (1.º ambulatório especializado em HIV/aids do Brasil).

O Ambulatório “ADEE 3002” está associado ao Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica e Experimental (Laboratório de Investigação Médica LIM/56) da Faculdade de Medicina da USP, o qual viabiliza toda a investigação imunológica e virológica de nossos pacientes, incluindo: compartimentação

linfocitária, carga viral, genotipagem, atividade citotóxica de célula *natural Killers* (NK), cultura de linfócitos com estimulação antigênica e mitogênica, entre outros exames.

Nossa experiência de assistência de pacientes infectados com HIV atinge cerca de 912 pacientes, sendo 89 soronegativos com uma coorte de 350 pacientes ativos em 2021. Todo seguimento ambulatorial da coorte segue protocolo pré-definido onde se avalia a história natural da infecção, sendo todos os dados, clínicos, laboratoriais obtidos, tratamentos antirretrovirais, lançados em prontuários eletrônicos, banco de dados, PROTMED, REDCAP, SISCEL e SIGH.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos estatísticas descritivas para comparar as características dos cânceres definidores de aids e dos não definidores de aids. As variáveis quantitativas foram calculadas com as médias, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQR) para variáveis numéricas. Para as variáveis dicotômicas e categóricas foram utilizadas representações de tabelas descritivas e gráficos com a frequência relativa. Utilizamos o teste do qui-quadrado, o teste t não pareado para as médias e a regressão logística univariada e multivariada. Foram calculados com o intervalo de confiança (95% I.C), com <0.05 estatisticamente significativa. A análise estatística incluiu testes paramétricos e não paramétricos e a construção de curvas de sobrevida por Kaplan Meier com o teste log-rank que foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida. A análise

estatística foi realizada pelo software GraphPad (versão 9) e do software STATA (versão 14).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, sob número CPE-IMT 000364. Foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) para análise de projetos de pesquisa e na Plataforma Brasil, número 3.617.699. Os bancos de dados serão tratados com sigilo absoluto e todos os indivíduos terão suas identidades preservadas. Os dados serão apurados no contexto geral de cada item requerido de forma estatística.

5 RESULTADOS

O total da de pacientes que compuseram a coorte no ambulatório ADEE-3002 do Hospital das Clínicas da FMUSP no período de 31 anos foi 912 indivíduos, em que 89 foram excluídos (9,75%) por serem soronegativos para infecção pelo HIV e 143 (15,67%) casos devido à ausência de dados nos prontuários. Assim, foram considerados um total de 677 PVHA até 31 de julho de 2020. Dos pacientes considerados, cinquenta e cinco (8,12%) desenvolveram neoplasias durante o período de seguimento, dos quais onze pacientes vieram a óbito (20%) pelo tumor e quarenta e quatro (80,0%) estavam vivos e em tratamento para a neoplasia neste período. Além disso, vinte e quatro pacientes com HIV faleceram devido a causas não neoplásicas (3,55%) — (Figura 1).

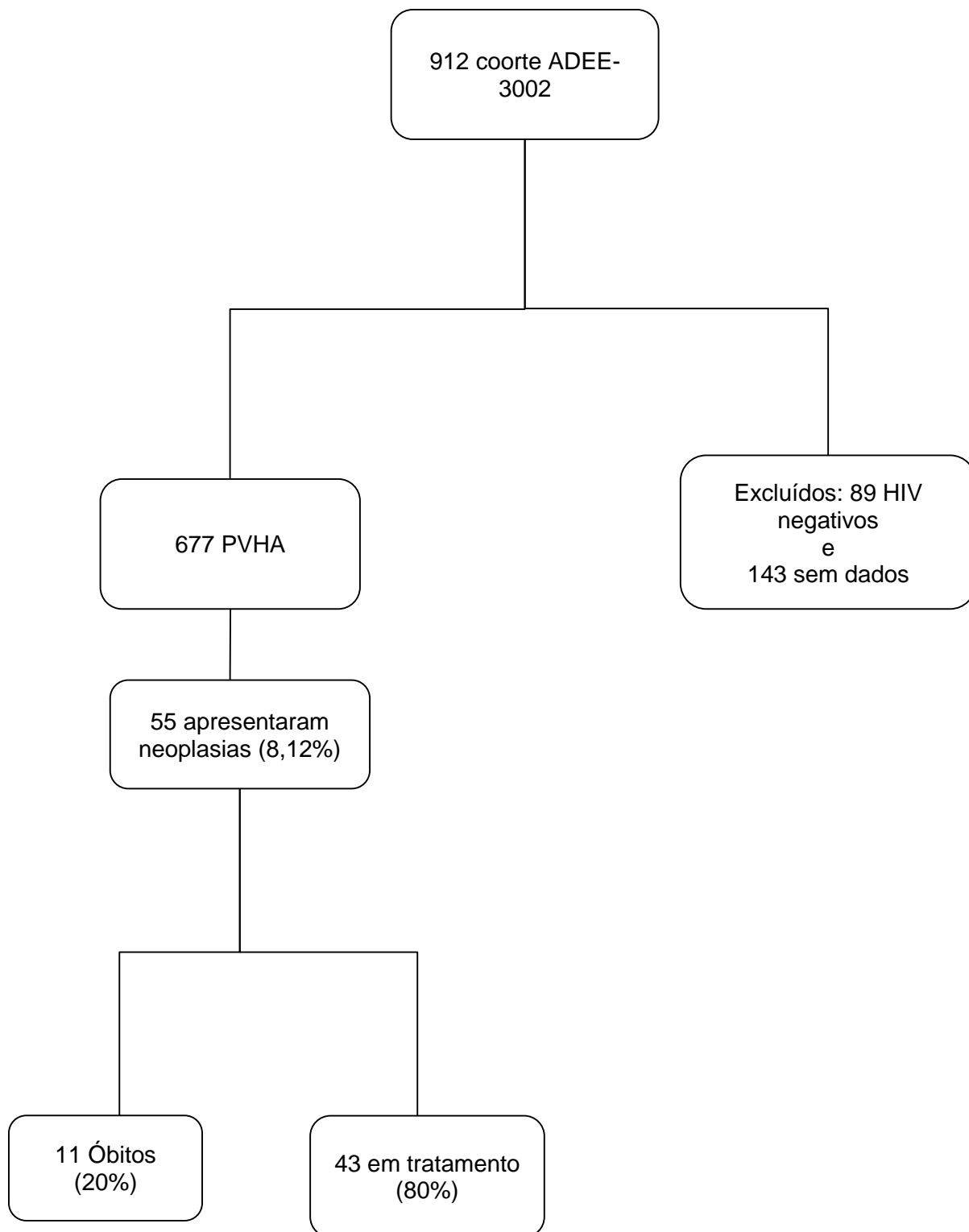


Figura 1 - Fluxograma utilizado neste estudo em pessoas vivendo com HIV na coorte ADEE- 3002, entre 1989 – 2020

A análise dos dados sociodemográficos do estudo mostrou que a maior parte dos indivíduos da coorte de PVHA apresentavam de 40 a 59 anos, sendo que a frequência dos pacientes que não apresentavam neoplasia (64,63%) foi maior que a frequência de pacientes com o tumor (49,10%), diferença essa considerada estatisticamente significativa ($p = 0,0039$). A maioria dos indivíduos da coorte foi do sexo masculino, de cor de pele branca e com 10 a 12 anos de estudo, tanto no grupo de pacientes sem neoplasia como os pacientes com o tumor. Já em relação ao desfecho clínico, os indivíduos que tinham HIV positivo e desenvolveram algum tumor apresentaram quase 6 vezes mais chance de morrer pela neoplasia que os pacientes que não tinham essa doença (OR 5,97; IC95% 2,76-13,12). A distribuição descritiva da estatística referente a idade das PVHA sem o câncer o valor de interquartil (41 - 55), com a mediana 48, com a média de 48,19 e PVHA com câncer interquartil (32 - 55), com a mediana 45, com a média de 43,8 considerando que a média de idade foi relacionada à idade no momento do câncer e do grupo não câncer no momento da coleta dos dados. O teste t não paramétrico com DP ($-4,322 \pm 1,544$), com IC 95% (-7,354 para -1,290), valor de R-quadrado 0.01147 e valor de ($p = 0.0053$).

Tabela 1- Características sociodemográficas da coorte de pessoas vivendo com HIV e apresentaram neoplasia em um atendimento ambulatorial no Instituto Central do Hospital das Clínicas em São Paulo (n=677)

| Variáveis | Não Câncer (n=622; 91,88%) | Câncer (n=55; 8,12%) | OR | 95%IC | Valor P |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|------|-----------|--------------------|
| | n(%) | n (%) | | | |
| Idade (anos) | | | | | |
| 18-39 | 134 (21,54) | 22 (40) | 1,0 | | |
| 40-59 | 402 (64,63) | 27 (49,10) | 0,41 | 0,22-0,73 | 0,039* |
| Acima de 60 | 86 (13,83) | 6 (10,91) | 0,42 | 0,17-1,10 | 0,09 |
| Média (DP) | 48,19 (10,62) | 43,87 (14,39) | | | |
| Gênero | | | | | |
| Feminino | 168 (27) | 19 (34,55) | 1,0 | | |
| Masculino | 454 (73) | 36 (65,45) | 0,70 | 0,39-1,20 | 0,27 |
| Cor de pele | | | | | |
| Branco | 453 (72,83) | 42 (76,36) | 1,0 | | |
| Pardo | 105 (16,88) | 8 (14,55) | 0,82 | 0,39-1,79 | 0,71 |
| Negro | 55 (8,84) | 5 (9,09) | 0,98 | 0,40-2,45 | 0,99 |
| Escolaridade (anos) | | | | | |
| 0-9 | 100 (16,08) | 5 (9,09) | 1,0 | | |
| 10-12 | 338 (54,34) | 36 (65,45) | 2,13 | 0,86-5,13 | 0,16 |
| ≥ 13 | 141 (22,67) | 11 (20) | 1,56 | 0,51-4,14 | 0,60 |
| Desfecho Clínico | | | | | |
| Não óbitos | 597 (95,98) | 44 (80) | 1,0 | | |
| Óbitos (n=36) | 25 (4,01) | 11 (20) | 3,4 | 1,5-8,0 | <0,0001* |

Os exames laboratoriais avaliados no presente estudo de coorte foram coletados em três momentos sendo na entrada do paciente ao ambulatório, no momento da aquisição da neoplasia e no último exame realizado e para aqueles

pacientes sem dados na última consulta no ambulatório. A distribuição dos resultados da contagem de células CD4+, carga viral, AIDS/não AIDS entre os pacientes sem e com neoplasia foi semelhante. Já para a contagem *Nadir*, 81,82% dos pacientes com neoplasias apresentaram a mesma abaixo de 349, enquanto 67,85% dos pacientes sem neoplasia apresentaram a mesma abaixo de 350, característica essa que aumentou em 2 vezes o risco de desenvolvimento de neoplasias nos PVHA ($p = 0,0462$) - tabela 2). Os exames laboratoriais no momento da neoplasia foram observados a contagem de linfócitos T CD4+ <499 29 (52,73%), ≥ 500 20 (36,36%) com a média (DP) de 466,6 (247,1) e a carga viral <49 31(56,36%), ≥ 50 19 (34,55%) com a média (DP) 35294 (83112).

Tabela 2- Características clínicas da coorte de pessoas vivendo com HIV em atendimento ambulatorial no Instituto Central do Hospital das Clínicas em São Paulo (n=677)

| Variáveis | Não Câncer (n=622; 91,88%) | Câncer (n=55; 8,12%) | OR | 95%IC | Valor P |
|---|----------------------------------|----------------------------|------|-----------|----------------|
| | n(%) | n(%) | | | |
| Primeiro exame no ambulatório ‡ | | | | | |
| Contagem de células CD4+ (cells/mm ³) | | | | | |
| <499 | 369 (59,32) | 35 (63,64) | 1,0 | | |
| ≥500 | 241 (38,75) | 20 (36,36) | 0,87 | 0,50-1,55 | 0,69 |
| Carga Viral (cópias/mm ³) | | | | | |
| <49 | 96 (15,43) | 7 (12,73) | 1,0 | | |
| ≥50 | 478 (76,85) | 44 (80) | 1,26 | 0,58-2,99 | 0,69 |
| Último exame no ambulatório ‡ | | | | | |
| Contagem de células CD4+ (cells/mm ³) | | | | | |
| <499 | 205 (32,96) | 23 (41,82) | 1,0 | | |
| ≥500 | 414 (66,56) | 32 (58,18) | 0,69 | 0,39-1,22 | 0,23 |
| Carga Viral (cópias/mm ³) | | | | | |
| <49 | 465 (74,76) | 44 (80) | 1,0 | | |
| ≥50 | 136 (21,86) | 10 (18,18) | 0,78 | 0,38-1,59 | 0,61 |
| <i>Nadir*</i> | | | | | |
| <349 | 422 (67,85) | 45 (81,82) | 2,10 | 1,04-2,29 | 0,0462* |
| ≥350 | 197 (31,67) | 10 (18,18) | 1,0 | | |
| Aids†/Não aids | | | | | |
| <200 | 394 (63,34) | 29 (52,73) | 1,0 | | |
| ≥200 | 225 (36,17) | 26 (47,27) | 1,57 | 0,91-2,76 | 0,11 |

Os fatores de risco avaliados no estudo foram o tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, índice de massa corporal, os vírus oncogênicos, como demonstra a Tabela 3.

Os fatores de risco que apresentaram diferença estatisticamente significativa na distribuição dos pacientes vivendo com HIV com neoplasia comparados aos sem neoplasia foram: o tabagismo ($p=0.03$), a infecção pelos vírus oncogênicos HPV (OR: 13,02; IC95%: 6,21-26,5; $p<0,0001$), evidenciando a importância da imunização em homens e mulheres de 9 a 26 anos e HCV ($p=0.04$).

Tabela 3- Fatores de riscos para o câncer em uma coorte de pessoas vivendo com HIV no Ambulatório (ADEE 3002) nos 31 anos

| Variáveis | Não Câncer (n=622; 91,88%) n (%) | Câncer (n=55; 8,12%) n(%) | OR | 95%IC | Valor P |
|--------------------------|---|------------------------------------|-------|-----------|--------------------|
| Sedentarismo | | | | | |
| Não | 110 (17,68) | 10 (18,18) | 1,0 | | |
| Sim | 286 (72,2) | 31 (75,6) | 1,9 | 0,56-2,43 | 0,72 |
| IMC>25 | | | | | |
| Não | 141 (22,67) | 18 (32,73) | 1,0 | | |
| Sim | 214 (60,3) | 16 (47,1) | 1,09 | 0,54-2,18 | 0,85 |
| Consumo de álcool | | | | | |
| Não | 240 (38,58) | 23 (41,82) | 1,0 | | |
| Sim | 167(41,0) | 19 (45,2) | 1,19 | 0,64-2,25 | 0,62 |
| Tabagismo | | | | | |
| Não | 306 (49,20) | 32 (58,18) | 1,0 | | |
| Sim | 103(25,2) | 21 (39,6) | 1,95 | 1,08-3,48 | 0,03* |
| Oncovírus HPV | | | | | |
| Não | 603 (96,95) | 39 (70,91) | 1,0 | | |
| Sim | 19 (3,1) | 16 (29,1) | 13,02 | 6,21-26,5 | <0,0001* |
| Vírus Hepatite C | | | | | |
| Não | 602 (96,78) | 50 (90,91) | 1,0 | | |
| Sim | 20 (3,2) | 5 (9,1) | 3,01 | 1,18-8,08 | 0,04* |
| HTLV | - | 1 (1,8) | | | |
| EVB | - | 2 (3,6) | | | |

Foi realizada a análise multivariada com as variáveis que se encontravam associadas com o desenvolvimento de neoplasias em PVHA em cada análise univariada. Dessa forma observamos que se mantiveram estatisticamente associadas a neoplasia que a infecção pelo vírus da hepatite C (IC95%: 1,5-12,1, OR: 4,3, p=0,006) e pelo HPV (IC95%: 6,8-30,5, OR: 14,4, p<0.001), conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4- Análise multivariada das variáveis associadas com o câncer

| Variáveis | B | OR | IC95% | Valor P (Wald) |
|------------------|----------|-----------|--------------|-----------------------|
| Hepatite C | 1.28 | 4,3 | 1,5-12,1 | 0,006 |
| HPV | 2.76 | 14,4 | 6,8-30,5 | <0.001 |

B: Beta; IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; HPV: Papilomavírus Humano

Nas tabelas 5 e 6 são apresentadas a distribuição das neoplasias definidoras e não definidoras de aids da coorte sendo a mais frequente entre os cânceres definidores de aids a neoplasia do colo do útero (n=10; 55,55%) e entre os cânceres não definidores de aids a neoplasia anal (n=16; 43,24%). Com o total de 55 neoplasias englobando os cânceres definidores (n=15; 27,27%) e não definidores de aids (n=40; 72,73%).

Neste estudo, alguns tumores benignos (n=18) como lipomas, hiperostose em crânio, nódulo de mama, linfadenopatia reacional, adenoma na adrenal, fibroadenoma de mama, adenoma tubular com displasia de baixo grau, mioepitelioma pré-auricular, adenoma pleomórfico no lábio superior, hemangioma e lobo da tireóide-bócio adenomatoso foram observadas ao longo do período de seguimento dos pacientes. Apesar desses dados não serem apresentados em tabelas, o tumor benigno mais frequentemente encontrado foi o nódulo de mama em mulheres (11,11%).

Tabela 4- Distribuição de neoplasias definidoras de aids em pessoas vivendo com HIV com a categoria CID-10

| Cânceres definidores de aids (n=15;27,27%) | |
|---|-------------|
| Tipo de câncer com o CID-10 | n(%) |
| Neoplasia do colo do útero (C53) | 10 (66,66) |
| Linfoma não Hodgkin (C83) | 3 (20) |
| Linfoma de Burkitt (C83.7) | 1 (6,67) |
| Sarcoma de Kaposi (C46) | 1 (6,67) |
| Total | 15 |

Tabela 5- Distribuição de neoplasias não definidoras de aids em pessoas vivendo com HIV com a categoria CID-10

| Cânceres não definidores de aids(n=40; 72,73 %) | |
|--|-------------|
| Tipo de câncer com o CID-10 | n(%) |
| Neoplasia anal (C21) | 16 (40) |
| Neoplasia do pênis (C60) | 1 (2,5) |
| Neoplasia no fígado (C22) | 2 (5) |
| Neoplasia do pulmão (C34) | 2 (5) |
| Neoplasia da mama (C50) | 1(2,5) |
| Neoplasia da pele (C44) | 3 (7,5) |
| Neoplasia de boca (C06) | 1 (2,5) |
| Neoplasia pescoço (C76.0) | 2 (5) |
| Leucemia mielóide aguda (C92.0) | 1 (2,5) |
| Doença de Hodgkin (C81) | 1 (2,5) |
| Melanoma da pele (C43) | 1 (2,5) |
| Neoplasia da próstata (C61) | 1 (2,5) |
| Neoplasia do reto (C20) | 1 (2,5) |
| Neoplasia do ovário (C56) | 1 (2,5) |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Neoplasia do peritônio (C48.2) | 1 (2,5) |
| Neoplasia do timo (C37) | 1 (2,5) |
| Neoplasia da glândula tireóide (C73) | 1 (2,5) |
| Neoplasia vulvar (C51) | 3 (7,5) |
| Total | 40 |

*Em 8 pacientes, apresentaram recidiva da neoplasia, sendo um dos pacientes com Linfoma não Hodgkin, apresentou recidiva do câncer (neoplasias secundárias: Tumor cerebral (1); carcinomatose peritoneal (1); recidiva de linfoma não hodgkin (1); neoplasia anal (2); carcinoma epidermóide anal (1); carcinoma basocelular (1); e neoplasia colo de útero(1).

Na tabela 7, apresentam três momentos da utilização da terapia antirretroviral agrupadas por classes, o primeiro tratamento disponível no ambulatório, no momento da neoplasia e o último tratamento disponível no ambulatório.

A classe de tratamento mais frequente no ambulatório nos três momentos foram os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa em combinação com inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs+INNTRs). Com isso, foi observado no primeiro momento com a mesma combinação do tratamento antirretroviral de 322 (57,77%) pacientes que não apresentaram câncer comparados com 35 (63,64%) pacientes com câncer, neste grupo foi observado a diferença estatisticamente significativa ($p=0.0455$) e no último tratamento disponível realizado no ambulatório foi a segunda combinação mais utilizada com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa em combinação com inibidores de protease (INTRs+IPs) com 67 (10,77%) pacientes não cânceres vs 11 (20%) câncer, neste grupo apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0.02$). A média dos pacientes com câncer em anos foram 10,17 e não houve câncer com 8,865. O teste t não paramétrico com

DP (1,308 ± 0,7726), com IC 95% (-0,2094 para 2,826), valor de R-quadrado 0.005224 e (p =0.0910).

Tabela 6- Esquemas de tratamento antirretroviral da coorte de pessoas vivendo com HIV em atendimento ambulatorial no Instituto Central do Hospital das Clínicas em São Paulo em três momentos

| Classes de TARV | Não Câncer (n=622) n(%) | Câncer (n=55) n(%) | Valor P |
|---|--|-----------------------------------|----------------|
| Primeiro tratamento no ambulatório | | | |
| INTRs*+INNTRs† | 322 (57,77) | 35 (63,64) | 0.0455* |
| INTRs+IPs ‡ | 110 (17,68) | 11 (20) | 0.33 |
| INTRs+II § | 13 (2,09) | 2 (3,64) | 0.22 |
| INTRs+IPs+INNTRs | 3 (0,48) | 1 (1,81) | 0.10 |
| INTRs | 38 (6,11) | 3 (5,45) | 0.42 |
| IPs | 7 (1,13) | - | 0.21 |
| II | 1 (0,16) | - | 0.38 |
| No momento da neoplasia | | | |
| INTRs+INNTRs | - | 21 (38,18) | - |
| INTRs+IPs | - | 13 (23,64) | - |
| INTRs+II | - | 5 (9,09) | - |
| INTRs | - | 1 (1,82) | - |
| Último tratamento no ambulatório | | | |
| INTRs+INNTRs | 116 (18,65) | 10 (18,18) | 0.46 |
| INTRs+IPs | 67 (10,77) | 11(20) | 0.02* |
| INTRs+II | 181 (29,10) | 18 (32,73) | 0.28 |
| INTRs | 16 (2,57) | 2 (3,64) | 0.31 |
| IPs+II | 23 (3,70) | 3 (5,45) | 0.25 |
| INTRs+II+IPs | 3 (0,48) | 1 (1,82) | 0.10 |
| IPs+INNTRs+II | 3 (0,48) | - | 0.30 |
| INTRs+INNTRs+II | 1 (0,16) | - | 0.38 |

* INTRs - inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa; † INNTRs - inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; ‡ IPs - inibidores de protease; § II- inibidores de integrase

Foram registrados 11 óbitos decorrentes de neoplasias ao longo dos 31 anos da coorte, o mais frequente, a hepatocarcinoma, com três casos (27,27%).

A incidência dos óbitos foi cerca de 9,09% de cânceres definidores de aids e os não definidores de aids com 90,91% (Tabela 8). Um paciente apresentou duas causas simultâneas, sendo pelo linfoma não hodgkin e insuficiência respiratória, o paciente foi incluído em causas não oncológicas.

Tabela 7- Causas de mortalidade por câncer em uma coorte de pessoas vivendo com HIV no ambulatório ADEE-3002

| Câncer | n (%) |
|------------------------------|--------------|
| Hepatocarcinoma | 3 (27,27) |
| Linfoma | 2 (18,18) |
| Neoplasia de boca | 1 (9,09) |
| Neoplasia do peritônio | 1 (9,09) |
| Leucemia mielóide aguda | 1 (9,09) |
| Neoplasia da pele | 1 (9,09) |
| Neoplasia da medula espinhal | 1 (9,09) |
| Sarcoma de Kaposi | 1 (9,09) |
| Total | 11 |

Na coorte ocorreram mais óbitos por causas não oncológicas, com 25 óbitos no total. A causa do óbito mais frequente com cinco (20,83) a tuberculose e em seguida a morte violenta com quatro (16,67) (Tabela 9). Assim, um total de 11 óbitos por neoplasias (1,21%) e 25 por outras causas (3,55%), indicando a importância das causas não neoplásicas em nosso estudo, um dos pacientes não foi identificada a causa do óbito.

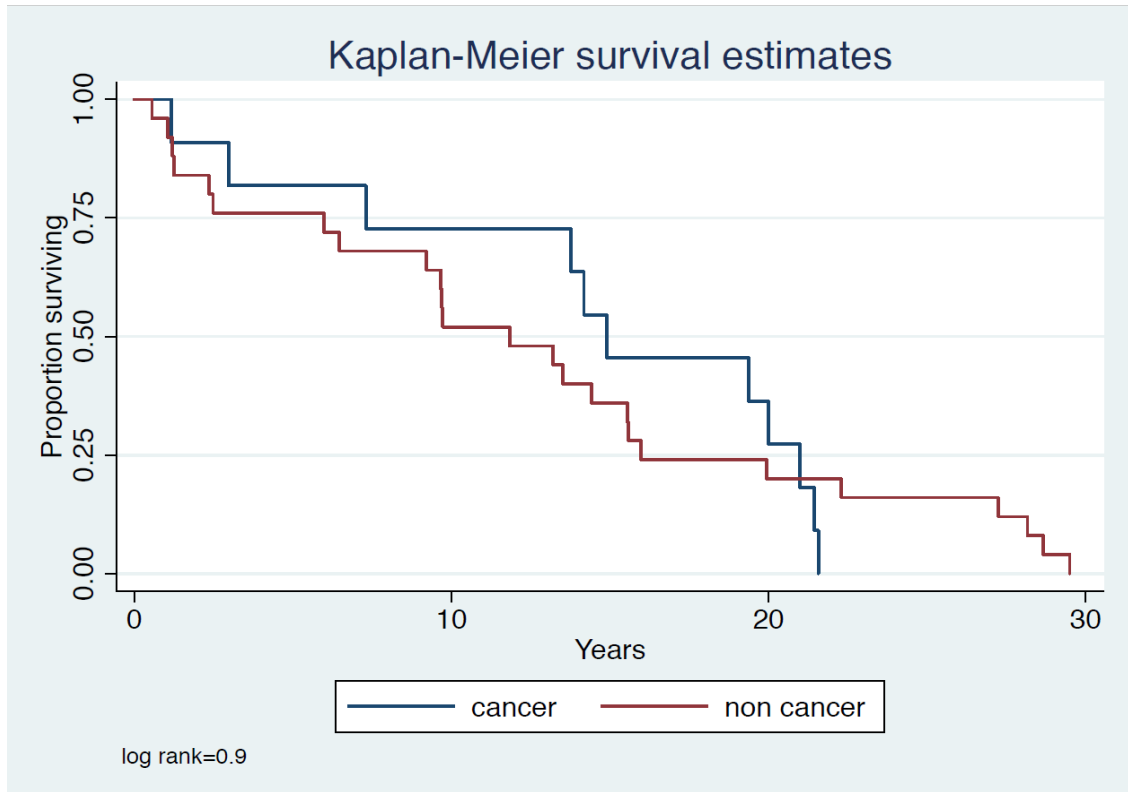
Tabela 8- Mortalidade não oncológicas ocorridas na coorte de pessoas vivendo com HIV no ambulatório ADEE-3002

| Causas † | n(%) |
|---------------------------------|-------------|
| Tuberculose * | 5 (20,83) |
| Morte Violenta | 4 (16,67) |
| Insuficiência respiratória | 3 (12,5) |
| Neurotoxoplasmose | 3 (12,5) |
| Insuficiência hepática | 2 (8,33) |
| Parada cardiopulmonar | 2 (8,33) |
| Pneumocistose e citomegalovírus | 1 (4,17) |
| Pneumonia bacteriana | 1 (4,17) |
| Infarto e edema pulmonar | 1 (4,17) |
| Descompensação diabética | 1 (4,17) |
| COVID-19 | 1 (4,17) |
| Total | 24 |

*Tuberculose incluem: Pulmonar (3); tuberculose disseminada (1); insuficiência respiratória por tuberculose (1). †Sem dados (1)

No gráfico 1, a mediana de sobrevida foi de 14 anos vs 11 anos, para os pacientes que morreram por câncer e que morreram por outras causas, respectivamente. Portanto, a estimativa de sobrevida entre os pacientes com HIV/câncer, 14 anos do primeiro exame positivo para o HIV, é de 50% nessa coorte.

Gráfico 1- Incidência de óbitos em pessoas vivendo com HIV/ câncer e não-câncer ao longo dos 31 anos



6 DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliadas a incidência de neoplasias em uma coorte aberta com pacientes HIV/aids seguidos por um período de 31 anos, provenientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Dos 804 indivíduos avaliados, 55 (8,12%) foram diagnosticados com neoplasias, das quais 72,73% (40 pacientes) foram agrupadas em tumores não definidores de aids e 27,27% classificadas como neoplasias definidoras de aids. Quanto às características sociodemográficas dos PVHA, 19 (34,55%) eram do gênero feminino e 36 (65,45%) masculino. Foi observado a maior frequência de indivíduos do sexo masculino e que apresentaram a neoplasia pode estar atribuída à demora na procura de serviço de saúde. Além disso, nossa coorte é composta majoritariamente por população homens que fazem sexo com homens (HSH) (70%), o que poderia estar associado à maior possibilidade de infecções por patógenos transmitidos por via sexual, como o HPV, por exemplo, aumentando o risco de desenvolvimento de diversas neoplasias (54) (55). Nossos dados divergem dos achados de Rogena e colaboradores (2015), que observaram que o gênero mais prevalente com neoplasias foi o feminino com 118 pacientes mulheres (68%) e 55 indivíduos homens (56). Em outro estudo, gênero masculino com 441 (60%) sendo 430 (59%) brancos e a idade mediana foi de 44 anos (57) (58).

Apesar deste estudo ter identificado determinados fatores de riscos associados às neoplasias, a síndrome metabólica pode influenciar no índice de massa corporal mais elevado (59). De fato, alguns pacientes estão associados ao estilo de vida como tabagismo, uso excessivo de álcool, sedentarismo e dieta pobre em proteína. Em adição, às PVHA com a terapia antirretroviral apresentam

maior risco de desenvolver dislipidemia e doenças cardiovasculares (60) (61). Foram coletados dados sobre o tratamento antirretroviral nos três momentos e demonstra que as classes mais frequentes são INTRs+INNTRs.

Um estudo de meta-análise na China demonstrou que o tabagismo e o abuso de álcool influenciaram o surgimento de câncer. O tabagismo foi de 41,1% nos pacientes com neoplasias, sendo de 63,2% para homens e 3,4% (IC95%: 2,2-4,6%) para mulheres e o consumo de álcool em ambos os gêneros foi de 30,3%, 27% em homens vs. 3,3% no sexo feminino. Conseqüentemente, esses fatores de risco devem ser foco para ações preventivas pela equipe de saúde (60). Em contraste, com outro estudo de meta-análise realizado nos Estados Unidos, revelou que o tabagismo foi 2,5 vezes em adultos. Em consonância com estudos em comparação com não infectados encontrou maior prevalência da população PVHA (40).

O potencial oncogênico do tabaco, em PVHA, pode ser prolongado por até cinco anos após a suspensão do tabaco, o que promove um grande risco para o câncer de pulmão nessa população (63) (64).

Outro fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias observado em nossos pacientes, foi a presença de sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 24 \text{ kg/m}^2$) entre PVHA, com 24,4% apresentavam essa comorbidade (62). Em um estudo de coorte, o maior risco de neoplasias não definidoras de aids foram observados em pacientes com alteração no IMC (inferior a 18,5 e superior a 30 kg/m^2). Esses dados confirmaram que o aumento do IMC está relacionado ao surgimento de neoplasias não definidoras de aids, como câncer de esôfago, pâncreas, cólon e reto (65). Provavelmente as mulheres têm mais facilidade para desenvolver

síndrome metabólica, refletindo o sobrepeso, o que se prevenindo por medidas como adequada dieta, atividade e psicoterapia (41).

Vários estudos mostram que o sedentarismo apresenta forte associação com o risco de câncer (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72). Essa variável está também envolvida na mortalidade por câncer (73) (74) (75) (76). Associação de comportamento do sedentário, elevada adiposidade ou ganho de peso em sobreviventes de câncer podem ser prevenidas pela educação alimentar e a prática de atividade física (77) (78). Nosso grupo mostra que fatores associados à depressão e/ou ansiedade (79) podem influenciar a adesão aos ARTs e impactar no controle viral. Demonstra-se a importância para o estudo presente os fatores de risco como IMC>25 e o tabagismo. Com isso deve levar ao prejuízo na imunidade ao longo tempo de seguimento. Ações preventivas, como grupo de apoio, rodas de conversa, estímulo às atividades de meditação, entre outras, podem impactar na qualidade de vida dos pacientes com câncer.

O aumento de duas horas por dia sem movimentação, foi relacionado a um risco aumentado de câncer de cólon (8%), câncer de endométrio (10%), e um limite estatisticamente significativo no risco de câncer de pulmão (6%). Em comparação, o aumento sedentarismo não foi associado ao câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata e linfoma não Hodgkin (80). A hepatite C e o abuso do uso de álcool são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer hepatocelular (81) (82). A evolução da infecção crônica por HBV foi mais frequente no PVH/aids (70).

No Brasil, os HSH com HIV/aids, verificou-se que a prevalência por coinfeção pelo HPV anal foi de 40,7%. Em outro estudo realizado em São Paulo demonstra que HSH e em mulheres com aids são mais susceptíveis pelo HPV

anal de alto risco do que a população em geral, o câncer de colorretal apresentou maior risco. O HPV seja (93%) de todos os casos de câncer anal de células escamosas (83). Em uma coorte no Rio de Janeiro com 51% que tinham infecção anal por HPV de alto risco vs 31% apresentaram citologia anormal. O Câncer do colo cervical, vulva, vagina e o útero eram mais frequentes entre mulheres com aids por diferentes tipos de HPV e baixos índices de rastreabilidade no exame de papanicolau (84). Um estudo realizado na França confirma um risco de 79 vezes maior para a ocorrência de câncer anal nas PVHA comparada com a população em geral (85). No presente estudo, foram observados os oncovírus mais frequentes, como o HPV indicando que o risco não depende do estado imunológico, mas sim, a exposição desses pacientes, e o vírus da hepatite C foram associados a maior risco de morte. Com o desenvolvimento do hepatocarcinoma, os pacientes consumiram álcool e outros fatores de risco associados.

Em alguns dados epidemiológicos foram inadequados para uma análise mais profunda, principalmente em relação ao risco de fatores de risco associados ao estilo de vida. Com isso, o estudo tem limitações, os principais vieses são na coleta de dados e inabilidade para controlar as variáveis de confusão, principalmente por falta de informações de risco de aquisição do HIV. Entretanto, nossa amostra foi suficiente para avaliar alguns desfechos considerados importantes em relação à incidência de câncer.

As neoplasias mais prevalentes, neste estudo, foram as não definidoras de aids (62%), comparada com as definidoras de aids (38%) (86). A baixa contagem de linfócitos T CD4+ esteve associada a neoplasias definidoras de

aids (87) (81) (88) (89) e outras não (90) (91). Os fatores que podem aumentar o aparecimento de neoplasias não definidoras de aids com a contagem de células T CD4+ <200 células/ μ l por um tempo prolongado, a idade mais avançada e o desenvolvimento da aids antes do início da TARV (45).

No entanto, existe uma significativa associação entre o risco de neoplasia não definidora de aids e *nadir* de linfócitos T CD4+, ou seja, contagens mais baixas podem indicar maior risco de desenvolvimento de neoplasia não definidora de aids. Isso poderia estar relacionado com a introdução precoce da terapia antirretroviral, que poderia ter um efeito protetor na ocorrência de neoplasia definidora de aids (63) (92) (93). Entre outros fatores, como início imediato da terapia antirretroviral e consequente supressão virológica, restauração imune, leva melhor controle de coinfeções e redução no padrão pró-inflamatório ocasionado pela infecção pelo HIV (93).

A carga viral não como preditora de cânceres definidores ou não definidores de aids. Por outro lado, a baixa contagem de linfócitos T CD4+ se relacionou com aparecimento de neoplasias definidoras de aids. De fato, a quantidade de células T CD4+ (176 vs 292 células/ mm^3 ; $p=0,007$) foi menor que aquelas com neoplasias não relacionadas à aids (94). No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2018, demonstra que as neoplasias mais comuns foram o sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens. Nessas situações, o número de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 cells/ mm^3 , foi observado na maioria dos pacientes(5). Portanto, as neoplasias mais frequentes do presente estudo foram as neoplasias do colo do útero como definidoras de aids; a neoplasia anal sendo a não associada à aids.

No ponto de vista de seguimento, a mulher apresentou recidiva do linfoma não-Hodgkin gástrico, que mostra a dificuldade de remissão da neoplasia em PVHA. Porém, alguns estudos demonstraram que a contagem de linfócitos T CD4+ não influencia no HPV, mas naqueles infectados pelo vírus demonstrou ser mais elevada (30) (32). Em um estudo de meta-análise foi observado a prevalência pela infecção por HPV em PVHA com o HPV oral e anal significativamente maior do que em grupos de comparação não infectados (40). Os exames foram coletados das PVHA de 2 a 3 meses sendo o exame mais próximo da neoplasia, porém alguns pacientes não realizaram os exames de contagem de linfócitos T CD4+ próximo da data do diagnóstico do câncer e quais realizaram os exames foram verificados que 19 das PVHA apresentaram carga viral detectável e 31 carga viral indetectável no plasma. Os fatores de risco, exames laboratoriais entre outras variáveis apresentaram vieses de informação nos prontuários no momento da coleta dos dados.

Foram observados a contagem de linfócitos T CD4+ e o *nadir* dos PVHA com neoplasias que possivelmente esses fatores podem influenciar em determinadas neoplasias. Um estudo na Bahia observou 733.645 óbitos, 11,4% e 0,8%, foram malignidades não associadas a aids, e cânceres associados à aids, respectivamente. Os tipos mais frequentes neste estudo foram o linfoma não-Hodgkin (76 casos), sarcoma de kaposi (43 casos), sistema nervoso central (29 casos), câncer de fígado (12 casos), câncer de colo do útero (11 casos) e linfoma de Hodgkin (9 casos) (94). Em um estudo, 19% foram a óbito, sendo um (0,8%) secundário à infecção pelo HIV, 14 (11%) relacionados ao câncer e em nove pacientes (7,1%) estavam associadas a outras causas (86).

Em nosso estudo, portanto, a causa de óbito foi hepatocarcinoma relacionado à infecção crônica pelo vírus da hepatite C. Outros estudos também indicam que infecção pelo HCV era uma causa importante de neoplasia e letalidade elevada (95). No estudo observou-se o aumento significativo da incidência de câncer de fígado e reto nas PVHA quando comparada à população geral (96). Em um estudo de meta-análise foi observado a prevalência do HCV em PVHA sendo maior que em grupos de comparação não infectados (40). Entretanto, nosso grupo foi um dos pioneiros em tratar precocemente os 23 pacientes coinfetados pelo HIV/HCV (Dados não mostrados). Assim, essa ação pode ter contribuído para minorar o risco de hepatocarcinoma entre nossos pacientes. O hepatocarcinoma foi observado em três pacientes, associados à presença da infecção pelo HCV e por outros fatores de risco que podem estar relacionados ao aparecimento da neoplasia, sendo pelo consumo de bebidas alcoólicas, sedentarismo, obesidade, consumo de bebidas alcoólicas e um deles era tabagista. O exame de contagem de linfócitos T CD4+, no momento da neoplasia apresentou 265 e 329 cells/mm³ e outro paciente apresentava somente o fator de risco como o sobrepeso, o exame de contagem de linfócitos T CD4+ de 256 cells/mm³. Em suma, cerca de 8,12% dos pacientes apresentaram câncer ao longo de 31 anos, que indica, com a tuberculose (95), com 20% óbitos por neoplasias vs 4,01% outras causas não oncológicas sendo a principal causa de morbidade e letalidade nesta população em epígrafe.

Em dois estudos sendo um realizado na Itália e o outro no Brasil mostraram a sobrevida de cinco anos em todos os tipos de cânceres entre PVHA vs pessoas não vivendo com HIV demonstraram diferenças entre os estudos sendo que no estudo italiano foram 12% PVHA vs (66%) pessoas não vivendo

com HIV que sobreviveram (97). Enquanto no estudo brasileiro 49,6% PVHA vs 72,7% pessoas que não vivem com HIV que sobreviveram. O tipo e local do câncer revelou que a maioria dos cânceres das PVHA morreram com mais frequência (98). No presente estudo analisou somente PVHA com e sem câncer e verificou que a curva de sobrevida mostrou que houve uma taxa de sobrevida mais elevada nos casos de cânceres comparados com outras causas. Esses dados indicam que com o início da terapia antirretroviral precoce e como a adesão a TARV, deve-se apresentar melhor o controle das neoplasias em nossa coorte. Por outro lado, com 35 óbitos no estudo nos últimos 31 anos, cerca de 20% foram com pacientes com câncer.

Os cânceres não definidores de aids apresentam 28% das mortes nos indivíduos com HIV-1. Os cânceres em geral apresentam taxas mais baixas de sobrevivência em PVHA do que em relação à população em geral (45). Um ponto importante em nosso estudo sendo identificado na maioria das mortes por câncer ocorreu em pessoas com neoplasias não associadas à aids. Isso decorre da utilização de novos ARTs, que melhorou a sobrevida e qualidade de vida (57). Nesta coorte foi observada a maioria dos óbitos por neoplasias não definidoras de aids com 90,91% comparado com as definidoras de aids com 9,09%.

A presença de neoplasia anal (CID-10 C21) por infecção pelo HPV deve ser importante como neoplasias definidoras de aids, tal como tem acontecido no cervical/uterino nas mulheres. Esta descoberta pode indicar que a neoplasia anal deve ser incluída como uma doença definidora de aids entre as PVHA independentemente do sexo. Assim, estudos adicionais seriam avaliados para incluir o HPV como um evento de aids entre as PVHA de uma forma prolongada.

Deste modo, estratégias preventivas, como identificação e tratamento da infecção pelo HPV, tanto em mulheres quanto em homens, podem contribuir para diminuir a incidência de cânceres na população vivendo com HIV. Além disso, combate aos aspectos comportamentais como a interrupção do consumo do tabaco, redução do consumo de álcool, controle alimentar diminuindo a obesidade, aumento da prática de atividade física diminuindo o sedentarismo, entre outros, podem minimizar esses efeitos ao longo prazo. Esses fatores contribuem para a sobrevida e qualidade de vida nos indivíduos vivendo com HIV nos tempos contemporâneos.

7 Conclusão

1. Um total de 677 PVHA foram avaliados em cinquenta e cinco apresentaram neoplasia (8,1%), 27,27% câncer definidor de aids vs 72,73% não definidor de aids.
2. Os fatores de risco observados foi o sedentarismo (56,36%), IMC>25 (29,09%), consumo de bebidas alcoólicas (34,55%), tabagismo (38,18%) e por oncovírus, como HPV (29,09%) e HCV (10,91%), associados às neoplasias em PVHA. O mais frequente foi o sedentarismo em ambos os grupos. O HPV foi o oncovírus mais associado às neoplasias de colo de útero, vulvar, anal e do pênis e o HCV foi o oncovírus mais associado à neoplasia de fígado.
3. A ART mais frequente nos 3 momentos foram os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa em combinação com inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.
4. O total de óbitos foram trinta e cinco dos PVHA e 11 (20%) morreram associados ao câncer;
5. Avaliação da sobrevida nos casos de câncer mostrou média de 14 anos causas relacionadas à aids. Em contraste, após 11 anos indicou mais óbitos por causas não neoplásicas.

REFERÊNCIAS

1. Centro Nacional de Epidemiologia (Brazil). Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Vol. 5. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia; 2005.
2. Kearney F, Moore AR, Donegan CF, Lambert J. The ageing of HIV: implications for geriatric medicine. *Age Ageing*. 1º de setembro de 2010;39(5):536–41.
3. Andrade HAS, Silva SK, Santos MIPO. Aids em idosos: vivências dos doentes. *Esc Anna Nery*. V. 14, n. 4, pp. 712-9. 2010.
4. Toledo L da SG, Maciel ELN, Rodrigues LC de M, Tristão-Sá R, Fregona G. Características e tendência da AIDS entre idosos no Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*. junho de 2010;43(3):264–7.
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2018 [citado 12 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
6. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet | UNAIDS [Internet]. [citado 26 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
7. Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros [Internet]. [citado 26 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>
8. Brigido LFM, Rodrigues R, Casseb J, Oliveira D, Rossetti M, Menezes P, et al. Impact of Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-1–Infected Patients at a University Public Service in Brazil. *AIDS Patient Care and STDs*. novembro de 2001;15(11):587–93.
9. SAÚDE M-S. Boletim Epidemiológico HIV/Aids - 2015 [Internet]. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. [citado 11 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/boletim-epidemiologico-hivaids-2015>
10. Jacoby E, Kahl AR, Jatta A, Kolm-Valdivia N, Brubaker J, Charlton ME, et al. Cancer in the HIV/AIDS Population in Iowa, 1991-2015. *J Registry Manag*. 2019;46(1):4–14.
11. PERAIRE J, MIRÓ O, SAUMOY M, DOMINGO P, PEDRO E, VILLARROYA F. HIV-1-Infected Long-Term Non-Progressors have Milder Mitochondrial Impairment and Lower Mitochondrially-Driven Apoptosis in Peripheral Blood Mononuclear Cells than Typical Progressors | Bentham Science [Internet]. 2007 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/90080/article>
12. Park C, Bisseli M, Barcellos-Holl M. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype [Internet]. *Trends in Molecular Medicine*. 2000 [citado 11 de setembro de 2020]. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1357-4310\(00\)01756-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1357-4310(00)01756-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2)

- Fpii%2FS1357431000017561%3Fshowall%3Dtrue
13. Berra CM, Menck CFM, Di Mascio P. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. *Química Nova*. dezembro de 2006;29(6):1340–4.
 14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 de março de 2011;144(5):646–74.
 15. BELIZÁRIO JE. O próximo desafio reverter o câncer. Departamento de Farmacologia Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. *Ciência Hoje*. 2002.
 16. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. dezembro de 2002;420(6917):860–7.
 17. Cancer tomorrow. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization) [Internet]. [citado 31 de maio de 2021]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
 18. Estatísticas de câncer [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [citado 31 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
 19. ORIANS GH, SADAVA D, HELLER HC. Vida: a ciência da biologia. 8º ed. Artmed; 2009.
 20. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D. 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*. 1º de dezembro de 2009;10(12):1152–9.
 21. Cobucci RNO, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta M da C de M, Fernandes JV, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: A systematic review. *Journal of Infection and Public Health*. 1º de janeiro de 2015;8(1):1–10.
 22. Smith AJB, Varma S, Rositch AF, Levinson K. Gynecologic cancer in HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1º de setembro de 2019;221(3):194-207.e5.
 23. Prado BBF do. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. *Ciência e Cultura*. 2014;66(1):21–4.
 24. Pacek LR, Cioe PA. Tobacco Use, Use Disorders, and Smoking Cessation Interventions in Persons Living with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. dezembro de 2015;12(4):413–20.
 25. Parry CDH. Addressing HIV risk behaviour in South Africa: Yes, HIV testing in treatment centres is important, but far more is needed. *Drug and Alcohol Review*. 2016;35(5):584–5.
 26. Parry CD, Kekwaletswe C, Shuper PA, Nkosi S, Myers BJ, Morojele NK. Heavy alcohol use in patients on highly active antiretroviral therapy: What responses are needed? *S Afr Med J*. 8 de maio de 2016;106(6):43–4.
 27. Wallace NA, Galloway DA. Chapter 8 - Viral Oncogenesis: Infections that Can Lead to Cancer. In: Katze MG, Korth MJ, Law GL, Nathanson N, organizadores. *Viral Pathogenesis (Third Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [citado 27 de agosto de 2021]. p. 95–105. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012800964200008>

2

28. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nature Reviews Cancer*. dezembro de 2010;10(12):878–89.
29. Bacardí KR, Castellanos MSR. Artículo de Revisión Virus oncogénicos. *Rev Cubana Genética Comunitária*. 2013;7(2):4–11.
30. D'Souza G, Wentz A, Kluz N, Zhang Y, Sugar E, Youngfellow RM, et al. Sex Differences in Risk Factors and Natural History of Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis*. 15 de 2016;213(12):1893–6.
31. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1–441.
32. DE MARTEL C, SHIELS MS, FRANCESCHI S, SIMARD EP, VIGNAT J, HALL HI, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS*. 23 de outubro de 2015;29(16):2173–81.
33. Gatera M, Bhatt S, Ngabo F, Utamuliza M, Sibomana H, Karema C, et al. Successive introduction of four new vaccines in Rwanda: High coverage and rapid scale up of Rwanda's expanded immunization program from 2009 to 2013. *Vaccine*. 17 de junho de 2016;34(29):3420–6.
34. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 15 de março de 2018;378(11):1029–41.
35. Santilli F, Bucciarelli L, Noto D, Cefalù AB, Davì V, Ferrante E, et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: Effects of statins. *Free Radical Biology and Medicine*. 1º de novembro de 2007;43(9):1255–62.
36. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Calcagnino M, Buzzi MP, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. setembro de 2005;23(9):1725–9.
37. Spano J-P, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boué F, Rosmorduc O, Lavolé A, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol*. março de 2016;27(3):397–408.
38. Vandenhende M-A, Roussillon C, Henard S, Morlat P, Oksenhendler E, Aumaitre H, et al. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. *PLoS One* [Internet]. 17 de junho de 2015 [citado 11 de agosto de 2020];10(6). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470800/>
39. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Pantanowitz L, Abayomi A, de Paoli P, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol*. abril de 2014;11(4):223–38.
40. Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS*. janeiro de 2016;30(2):273–91.
41. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Ruggiero A, Morrocchi E, Concato C, et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses* [Internet]. 27 de fevereiro de 2019 [citado 11 de agosto de 2020];11(3). Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466530/>
42. Chinula L, Moses A, Gopal S. HIV-associated malignancies in sub-Saharan Africa: progress, challenges, and opportunities. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):89–95.
 43. Shcherba M, Shuter J, Haigentz M. Current Questions in HIV-Associated Lung Cancer. *Curr Opin Oncol*. setembro de 2013;25(5):511–7.
 44. Rajasuriar R, Wright E, Lewin SR. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage. *Curr Opin HIV AIDS*. janeiro de 2015;10(1):35–42.
 45. Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1, HAART and cancer: A complex relationship. *International Journal of Cancer*. 2020;146(10):2666–79.
 46. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2013 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-2013-sur-la-prise-en-charge-medical-des-personnes-vivant-avec-le-vih>
 47. Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *International Journal of Cancer*. 2011;129(2):467–75.
 48. Simard EP, Shiels MS, Bhatia K, Engels EA. Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. janeiro de 2012;21(1):148–54.
 49. Bohlius J, Maxwell N, Spoerri A. Incidence of AIDS-defining and Other Cancers in HIV-positive Children in South Africa: Record Linkage Study [Internet]. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2016 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://europepmc.org/article/PMC/4865449>
 50. Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:367–88.
 51. Bilbis LS, Idowu DB, Saidu Y, Lawal M, Njoku CH. Serum levels of antioxidant vitamins and mineral elements of human immunodeficiency virus positive subjects in Sokoto, Nigeria [Internet]. *Ann Afr Med*. 2010 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/47384599_Serum_levels_of_antioxidant_vitamins_and_mineral_elements_of_human_immunodeficiency_virus_positive_subjects_in_Sokoto_Nigeria
 52. Freitas AC. Jovens vivendo com HIV desde a infância: características clínicas e preditores de controle da infecção na transição de cuidado pediátrico para o de adultos [Internet] [Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2018 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-21022018-085556/>
 53. Casseb J, Fonseca LAM, Duarte A. Is it possible to control HIV infection in a middle-income country through a multidisciplinary approach? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(2):165–7.
 54. Rogena EA, Simbiri KO, De Falco G, Leoncini L, Ayers L, Nyagol J. A review of the pattern of AIDS defining, HIV associated neoplasms and

- pre-malignant lesions diagnosed from 2000–2011 at Kenyatta National Hospital, Kenya. *Infectious Agents and Cancer*. 24 de agosto de 2015;10(1):28.
55. Pinto Neto LF da S, Milanez M da C, Golub JE, Miranda AEB. Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. dezembro de 2012;45(6):687–90.
 56. Chen L, Pan X, Ma Q, Yang J, Xu Y, Zheng J, et al. HIV cause-specific deaths, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006-2013. *Sci Rep*. 15 de 2017;7:42366.
 57. Casseb J, Veiga APR, Magri MMC, Monteiro MA, Rocha RC, Gascon MRP, et al. Fighting HIV/AIDS in a developing country: lessons from a small cohort from the largest Brazilian city. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*. 2020;1–4.
 58. Costa FAM, Gaester KEDE, Duarte AJDS, Casseb J. The Th1-th2 profile in immune responses to Human papillomavirus (HPV) in vitro in men from the city of São Paulo, Brazil [Internet]. *DST - Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. 2019 [citado 14 de agosto de 2020]. Disponível em: http://www.bjstd.org/edicao.php?id_sumario=705
 59. Rogalska-Płońska M, Grzeszczuk A, Rogalski P, Łucejko M, Flisiak R. Metabolic syndrome in HIV infected adults in Poland. *Kardiol Pol*. 2018;76(3):548–53.
 60. Raposo MA, Armiliato GN de A, Guimarães NS, Caram CA, Silveira RD de S, Tupinambás U. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop*. outubro de 2017;50(5):598–606.
 61. Bedimo R, Abodunde O. Metabolic and Cardiovascular Complications in HIV/HCV-Co-infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 1º de dezembro de 2016;13(6):328–39.
 62. Jin Z-Y, Liu X, Ding Y-Y, Zhang Z-F, He N. Cancer risk factors among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 07 de 2017;7(1):4890.
 63. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and Predictors of Non-AIDS-Defining Cancers in Men and Women With HIV Infection: A Single-Institution Retrospective Study Before and After the Introduction of HAART. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. abril de 2013;62(4):414–20.
 64. García-Abellán J, del Río L, García JA, Padilla S, Vivancos MJ, del Romero J, et al. Risk of cancer in HIV-infected patients in Spain, 2004–2015. The CoRIS cohort study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1º de outubro de 2019;37(8):502–8.
 65. Achhra AC, Sabin C, Ryom L, Hatleberg C, Antonella d'Aminio M, de Wit S, et al. Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D: A: D Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 15 de 2018;78(5):579–88.
 66. Colbert LH, Hartman TJ, Malila N, Limburg PJ, Pietinen P, Virtamo J, et al. Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of

- male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* março de 2001;10(3):265–8.
67. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Physical activity and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* novembro de 2006;15(11):2136–40.
 68. Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control.* novembro de 2008;19(9):939–53.
 69. Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi VC, Brennan P, Binukumar BP, et al. Physical activity levels among urban and rural women in south India and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev.* setembro de 2009;18(5):368–76.
 70. Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, McCullough ML, Rodriguez C, Patel RC, et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer.* 15 de outubro de 2008;123(8):1877–82.
 71. Steindorf K, Tobiasz-Adamczyk B, Popiela T, Jedrychowski W, Penar A, Matyja A, et al. Combined risk assessment of physical activity and dietary habits on the development of colorectal cancer. A hospital-based case-control study in Poland. *European Journal of Cancer Prevention.* 2000;9(5):309–16.
 72. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Sedentary behaviours and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control.* fevereiro de 2004;15(1):83–9.
 73. Dunstan D, Barr E, Healy G. Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) [Internet]. *Circulation.* 2010 [citado 12 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.109.894824>
 74. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* maio de 2009;41(5):998–1005.
 75. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 15 de agosto de 2010;172(4):419–29.
 76. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw K-T, Sharp SJ, Luben R, et al. Television viewing time independently predicts all-cause and cardiovascular mortality: the EPIC Norfolk study. *Int J Epidemiol.* fevereiro de 2011;40(1):150–9.
 77. Lynch BM, Dunstan DW, Healy GN, Winkler E, Eakin E, Owen N. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003–2006). *Cancer Causes Control.* fevereiro de 2010;21(2):283–8.
 78. Wijndaele K, Lynch BM, Owen N, Dunstan DW, Sharp S, Aitken JF. Television viewing time and weight gain in colorectal cancer survivors: a prospective population-based study. *Cancer Causes Control.* outubro de 2009;20(8):1355–62.

79. Rp M, J C. Depression and adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive men in São Paulo, the largest city in South America: Social and psychological implications [Internet]. Vol. 72, Clinics (Sao Paulo, Brazil). Clinics (Sao Paulo); 2017 [citado 16 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319720/>
80. Schmid D, Leitzmann MF. Television Viewing and Time Spent Sedentary in Relation to Cancer Risk: A Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1º de julho de 2014 [citado 12 de agosto de 2020];106(7). Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/106/7/dju098/1008529>
81. Boyd A, Lacombe K, Girard P. An improved understanding of severe liver morbidity in HIV-infected individuals. AIDS. 2016;30:1843–5.
82. Barreiro P, Labarga P, de Mendoza. High serum HCV RNA in chronic hepatitis C patients coinfecting with HIV despite successful antiretroviral therapy. [Internet]. 2016 [citado 12 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/26887981>
83. Tanaka LF, Latorre MRDO, Gutierrez EB, Curado MP, Froeschl G, Heumann C, et al. Risk for cancer among people living with AIDS, 1997–2012: the São Paulo AIDS–cancer linkage study. European Journal of Cancer Prevention. julho de 2018;27(4):411–7.
84. Cambou MC, Luz PM, Lake JE, Levi JE, Coutinho JR, de Andrade A, et al. Anal Human Papillomavirus (HPV) Prevalences and Factors Associated with Abnormal Anal Cytology in HIV-Infected Women in an Urban Cohort from Rio de Janeiro, Brazil. AIDS Patient Care and STDs. 1º de janeiro de 2015;29(1):4–12.
85. Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. AIDS. 10 de setembro de 2014;28(14):2109–18.
86. Cornejo-Juárez P, Cavildo-Jerónimo D, Volkow-Fernández P. Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. AIDS Res Ther [Internet]. 27 de outubro de 2018 [citado 12 de agosto de 2020];15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204055/>
87. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. Curr Opin Oncol. setembro de 2012;24(5):506–16.
88. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med. 20 de maio de 2008;148(10):728–36.
89. Engels E, Brock M, Chen J, Hooker C, Gillison M, Moore R. Elevated Incidence of Lung Cancer Among HIV-Infected Individuals | Journal of Clinical Oncology [Internet]. J Clin Oncol. 2006 [citado 12 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.03.4413>
90. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A d'Arminio, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies.

- Cancer. 2010;116(22):5306–15.
91. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 16 de março de 2005;97(6):425–32.
 92. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 27 de agosto de 2015;373(9):808–22.
 93. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis.* 15 de dezembro de 2016;63(12):1668–76.
 94. Marques M, Luz E, Leal M, Oliveira JV, Patrício R, Netto EM, et al. Neoplasms-associated deaths in HIV-1 infected and non-infected patients in Bahia, Brazil. *Cancer Epidemiology.* 1º de junho de 2018;54:133–6.
 95. Casseb J, Fonseca LAM, Medeiros LA, Gonzalez CR, Lagonegro ER, Veiga APR, et al. Tuberculosis among HIV-1-infected subjects in a tertiary out-patient service in São Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* outubro de 2012;54(5):257–9.
 96. Nagata N, Nishijima T, Niikura R, Yokoyama T, Matsushita Y, Watanabe K, et al. Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC Cancer.* 6 de novembro de 2018;18(1):1066.
 97. Maso LD, Suligoï B, Franceschi S, Braga C, Buzzoni C, Polesel J, et al. Survival After Cancer in Italian Persons With AIDS, 1986–2005: A Population-Based Estimation. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 1º de agosto de 2014;66(4):428–35.
 98. Tanaka LF, Latorre M do RDO, Gutierrez EB, Curado MP, Maso LD, Herbinger K-H, et al. Cancer survival in people with AIDS: A population-based study from São Paulo, Brazil. *International Journal of Cancer.* 2018;142(3):524–33.

Anexo A

Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: Prevalência e incidência de neoplasias em pacientes portadores de HIV/aids nos últimos 30 anos

Pesquisador Responsável: Prof. Assoc. Jorge Casseb

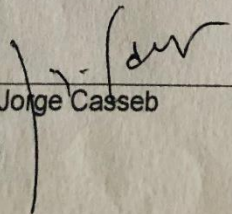
Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Central do Hospital das Clínicas

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado Prevalência e incidência de neoplasias em pacientes portadores de HIV/aids nos últimos 30 anos proposto por Prof. Assoc. Jorge Casseb.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

São Paulo, 19 de Junho de 2018.


Prof. Assoc. Jorge Casseb

RG: 3068363

Prof. Dr. Jorge S. R. Casseb
CRM: 87.217
CPF: 305.943.912-24

Anexo B



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470
CEP 05403-000 - São Paulo - Brasil - e-mail: cpq-imt@usp.br
Telefones: (55) 11-3061-8650, FAX (55) 11-3064-5132




São Paulo, 12 de Fevereiro de 2019

Ilmo(a)

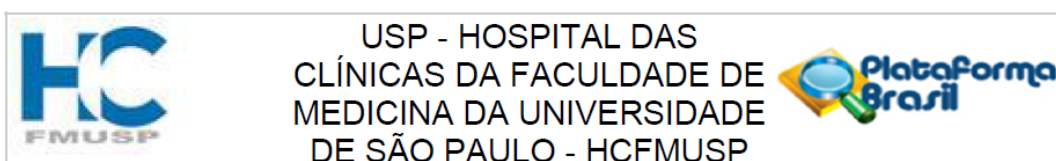
Dr(a). Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb
(aos cuidados de Beatriz Rodrigues Pellegrina Soares)

A Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, **APROVOU** o projeto classificado sob o número CPE-IMT 000364 e intitulado '**Prevalência e incidência de neoplasias em pacientes portadores de HIV/aids nos últimos 30 anos**'
O projeto deverá ser enviado ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ou CAPPesq, para aprovação final.

Atenciosamente,


P/ Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb
Presidente da Comissão de Pesquisa e Ética do IMT-USP

Anexo C



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e incidência de neoplasias em pacientes portadores de HIV/aids nos últimos 30 anos

Pesquisador: jorge simão do rosário casseb

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 21165718.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.617.699

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo e coorte que proporciona conhecimento sobre a prevalência e a incidência dos tipos de cânceres associados ao HIV/Aids, de forma a oferecer subsídios para estudos e reestruturação futuras. Serão analisados os dados ao longo dos 30 anos dos pacientes portadores de HIV/AIDS com neoplasias. Para avaliar a prevalência e a incidência das neoplasias, os fatores de risco que estão associados, a sobrevida e a mortalidade. Os dados serão coletados e gerenciados utilizando-se o sistema Research Electronic Data Capture (REDCap).

Objetivo da Pesquisa:

Determinar quais neoplasias mais prevalentes e incidentes nos portadores de HIV-1; os fatores de riscos associado ao desenvolver de câncer, sobrevida e a mortalidade dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não apresenta riscos. Os benefícios estão relacionados com o conhecimento da prevalência e incidência de câncer nos indivíduos portadores HIV-1.

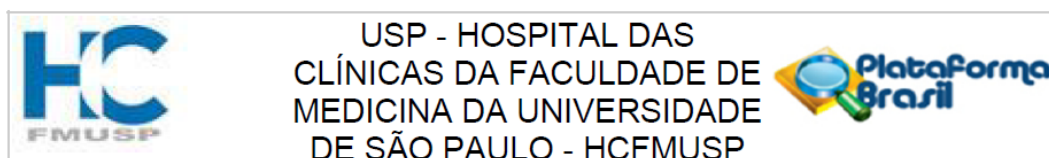
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores solicitam a dispensa TCLE, uma vez que se trata de um estudo observacional,

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.617.699

analítico e descritivo retrospectivo, baseado em informações de prontuários médicos, de forma anônima.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

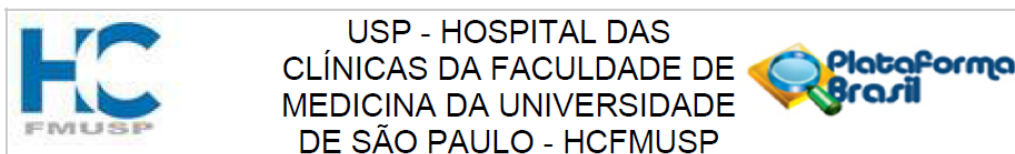
Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1162078.pdf | 16/09/2019 12:06:13 | | Aceito |
| Outros | declaracaodeisencaodecusto.pdf | 16/09/2019 12:05:39 | jorge simão do rosário casseb | Aceito |
| Outros | AprovacaodoConselhoDrJorge.pdf | 16/09/2019 12:03:54 | jorge simão do rosário casseb | Aceito |
| Cronograma | Cronograma.pdf | 13/09/2019 11:16:02 | jorge simão do rosário casseb | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | isencaoTCLE.pdf | 13/09/2019 11:14:20 | jorge simão do rosário casseb | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHADEROSTO.pdf | 13/09/2019 11:11:20 | jorge simão do rosário casseb | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projetopdf.pdf | 19/06/2018 16:33:09 | jorge simão do rosário casseb | Aceito |

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.617.699

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 03 de Outubro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))