



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

MARIANA PINTO FERREIRA

Perfil e prognóstico dos pacientes matriculados no Instituto Nacional do Câncer de acordo com o status HIV

ORIENTADOR (as): Prof.(a). Dra. Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares

ORIENTADOR (as): Prof.(a). Dra. Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO

2021



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

MARIANA PINTO FERREIRA

Perfil e prognóstico dos pacientes matriculados no Instituto Nacional do Câncer de acordo com o status HIV

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, como requisito necessário à obtenção do título de Doutor em Oncologia.

ORIENTADOR (as): Prof.(a). Dra. Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares

ORIENTADOR (as): Prof.(a). Dra. Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO

2021

F383p Ferreira, Mariana Pinto
Perfil e prognóstico dos pacientes matriculados no Instituto Nacional do Câncer de acordo com o status HIV / Mariana Pinto Ferreira. – Rio de Janeiro, 2021.
123 f.: il. Color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021.

Orientador: Dr^a. Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares
Coorientador: Prof^a. Dra. Anke Bergmann

1. Infecções por HIV. 2. HIV/prevalência. 3. HIV/ Prognóstico. 4. Neoplasias. I. Soares, Esmeralda Augusta Jardim Machado (Orient.). II. Bergmann, Anke (CoOrient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.9792

Catálogo na fonte

Kátia Simões CRB7/5952



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

MARIANA PINTO FERREIRA

**PERFIL E PROGNÓSTICO DOS PACIENTES MATRICULADOS NO INSTITUTO
NACIONAL DO CÂNCER DE ACORDO COM O STATUS HIV**

ORIENTADOR (AS): Prof.(a). Dra. Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares

ORIENTADOR (AS): Prof.(a). Dra. Anke Bergmann

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Nome - Miguel Ângelo Martins Moreira (INCA)
Profa. Dra. Nome - Andreia Cristina de Melo (INCA)
Profa. Dra. Nome - Sylvia Lopes Maia Teixeira (FIOCRUZ)
Profa. Dra. Nome - Paula Mendes Luz (FIOCRUZ)
Profa. Dra. Nome - Sheila Coelho Soares Lima (Suplente I) (INCA)
Profa. Dra. Nome - Elizabeth Stankiewicz Machado (Suplente II) (UFRJ)

RIO DE JANEIRO

2021

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha fonte de vida, força e coragem sempre;

Aos meus pais por todo amor, apoio e dedicação;

À minha orientadora Dra Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares pela confiança e apoio diante de tantos desafios ao longo desse período;

À minha orientadora Dra Anke Bergman, pela ajuda e paciência, foi um prazer trabalhar com você, com certeza aprendi muito com sua experiência;

Ao grupo de epidemiologia clínica pela contribuição e discussões, em especial à Suzana Aguiar de Souza e a Gisele, obrigada pela companhia, pelos conselhos, suporte, pela amizade;

Dr. Marcelo A. Soares, chefe do Programa de Oncovirologia do INCA;

Ao grupo de oncovirologia pela contribuição e discussões, em especial à Juliana Domette, Brunna Alves e Lívia Goes, obrigada pelos conselhos, suporte e pela amizade;

Ao meu namorado Anderson pelo apoio, incentivo, amor e carinho, por tornar meus dias mais leves e divertidos;

Agradeço aos amigos que o INCA me proporcionou conhecer, em especial a querida Suellen e Adriana, Pedro Leite, Thais, vocês foram minha família no Rio.

Ao Instituto Nacional do Câncer, responsável pela minha formação lato sensu (residência multiprofissional em oncologia) e stricto sensu, pelo suporte de qualidade oferecido;

Aos colaboradores do projeto;

Aos pacientes.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Perfil e prognóstico dos pacientes matriculados no Instituto Nacional do Câncer de acordo
com o status HIV

RESUMO
TESE DE DOUTORADO
Mariana Pinto Ferreira

Introdução: O câncer tem sido associado à infecção pelo HIV desde o início da epidemia. Com a introdução da TARV, as taxas de incidência de cânceres definidores de aids (CDA) diminuíram e as taxas dos cânceres não definidores de aids (CNDA) aumentaram com o aumento da expectativa de vida. O câncer tem sido um importante causa de mortalidade nessa população. Diante da mudança no perfil epidemiológico de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) é importante compreender o impacto da infecção pelo HIV no prognóstico de pacientes com câncer. **Objetivo:** Analisar a prevalência da infecção por HIV e o impacto no prognóstico de pacientes diagnosticados com câncer, matriculados e tratados no INCA no período de 2000-2014. **Metodologia:** O estudo é composto por dois tipos de delineamentos, o primeiro um estudo transversal e o segundo um estudo de coorte retrospectiva controle pareado. Para identificação da população de estudo foram utilizadas as bases de dados clínicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Para o estudo transversal foi realizada uma análise descritiva da população. Para a segunda etapa do estudo a identificação da população se deu a partir da população HIV+ e HIV-. Os critérios de pareamento utilizados foram a data do diagnóstico, tipo histológico, estadiamento clínico e idade. Os dados clínicos sobre a infecção do HIV foram coletados no prontuário físico quando disponível e também através do SISCEL e do Sistema LAUDO. Para as análises de sobrevida foram realizados o teste de Kaplan-Meier e modelo de Cox para as análises de risco. **Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 70.719 pacientes, destes 19.424 (27%) fizeram teste para diagnóstico ou confirmação para infecção para HIV. A população total de pacientes HIV+ identificados, no período do estudo, foi de 743 pacientes. A prevalência da infecção pelo HIV foi de 1,0%, sendo a maior prevalência entre os pacientes com o sarcoma de Kaposi (47%), seguido do LNH (8,7%) e do câncer de colo de útero (1,6%). Para segunda etapa do estudo foram selecionados o câncer de mama e o linfoma não Hodgkin difuso. Nós identificamos 41 pacientes HIV+ com câncer de mama e 118 controles e identificamos 100 pacientes HIV+ com LNHDGCB e 169 HIV-. Com relação aos desfechos de câncer de mama, os pacientes HIV+ tiveram pior sobrevida global se comparados aos pacientes HIV-, a infecção do HIV esteve associada a pior sobrevida global mesmo após o ajuste (HR=1,951, IC=03-3,70). E para os pacientes com LNHDGCB também encontramos associação com a infecção pelo HIV para sobrevida específica (HR=1,75IC=1,04-2,95). E para a sobre vida global encontramos uma tendência na associação. **Conclusão:** A prevalência do HIV na instituição foi de 1%. Os cânceres mais frequentes em pacientes HIV+ foram os CDA. A infecção pelo HIV esteve associada à pior sobrevida dos pacientes com câncer de mama e LNHDGCB.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Profile and prognosis of patients enrolled at the National Cancer Institute according to HIV status

ABSTRACT - TESE – PhD

Mariana Pinto Ferreira

Introduction: Cancer has been associated with HIV infection since the beginning of the epidemic. With the introduction of ART, the incidence rates of AIDS-defining cancers (CDA) have decreased and the rates of non-AIDS-defining cancers (CNDA) have increased with the increase in life expectancy. Cancer has been an important cause of mortality in this population. Given the change in the epidemiological profile of people living with HIV (PLHIV), it is important to understand the impact of HIV infection on the prognosis of patients with cancer. **Objective:** To analyze the prevalence of HIV infection and the impact on the prognosis of patients diagnosed with cancer, enrolled and treated at INCA in the period 2000-2014. **Methodology:** The study is composed of two types of designs, the first a cross-sectional study and the second a paired control retrospective cohort study. To identify the study population, the clinical databases of the National Cancer Institute (INCA) were used. For the cross-sectional study, a descriptive analysis of the population was performed. For the second stage of the study, the identification of the population was based on the HIV+ and HIV- populations. The matching criteria used were date of diagnosis, histological type, clinical staging and age. Clinical data on HIV infection were collected from the physical record when available and also through the SISCEL and the LAUDO System. For the survival analysis, the Kaplan-Meier test and the Cox model were used for the risk analyses. **Results:** 70,719 patients were eligible for the study, of which 19,424 (27%) were tested for diagnosis or confirmation for HIV infection. The total population of HIV+ patients identified during the study period was 743 patients. The prevalence of HIV infection was 1.0%, with the highest prevalence among patients with Kaposi's sarcoma (47%), followed by NHL (8.7%) and cervical cancer (1.6 %). For the second stage of the study, breast cancer and diffuse non-Hodgkin's lymphoma were selected. We identified 41 HIV+ patients with breast cancer and 118 controls and identified 100 HIV+ patients with LNHDCCB and 169 HIV-. Regarding breast cancer outcomes, HIV+ patients had worse overall survival compared to HIV- patients, HIV infection was associated with worse overall survival even after adjustment (HR=1.951, CI=03-3.70) . And for patients with LNHDGCB we also found an association with HIV infection for specific survival (HR=1.75CI=1.04-2.95). And for global over living we find a trend in association. **Conclusion:** The HIV prevalence in the institution was 1%. The most frequent cancers in HIV+ patients were CDA. HIV infection was associated with worse survival of patients with breast cancer and LNHDCCB.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvii
1. INTRODUÇÃO	19
1.1 HISTÓRICO DA PANDEMIA DE AIDS E SUA RELAÇÃO COM CÂNCER.....	19
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV NO MUNDO	21
1.3 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)	22
1.4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO E DOENÇAS DEFINIDORAS DE AIDS	24
1.5 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)	25
1.6 CÂNCERES EM PACIENTES HIV POSITIVOS	27
1.6.1 <i>Cânceres definidores de aids (CDA)</i>	27
1.6.1.1 Sarcoma de Kaposi	27
1.6.1.2 Câncer do colo do útero (CCU).....	28
1.6.1.3 Linfoma não-Hodgkin (LNH)	28
1.6.2 <i>Cânceres não-definidores de aids (CNDA)</i>	29
1.6.2.1 Câncer de Pulmão	29
1.6.2.2 Linfoma de Hodgkin.....	29
1.6.2.3 Câncer anal	30
1.6.2.4 Hepatocarcinoma	30
1.7 MONITORAMENTO EPIDEMIOLOGICO DOS CÂNCERES EM PVHIV NO BRASIL E NO MUNDO.....	31
1.8 MANEJO DOS PACIENTES HIV POSITIVOS EM SERVIÇOS ONCOLÓGICOS	33
1.9 PROGNÓSTICO DE CÂNCER EM PESSOAS VIVENDO COM HIV	34
2. JUSTIFICATIVA	36
3. OBJETIVOS	37
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	37
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	37
4. METODOLOGIA.....	39

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	39
4.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	39
4.3. FONTE DE INFORMAÇÃO	39
4.3.1 Banco de dados da base hospitalar do INCA.....	40
4.3.2 Banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC).....	40
4.3.3. Dados do SISCEL/ Sistema LAUDO	40
4.4. VARIÁVEIS.....	40
4.4.1. Banco Absolute	41
4.4.2. Banco RHC.....	41
4.4.3. Banco SISCEL	41
4.5. ESTUDO TRANSVERSAL.....	42
4.5.1. Fonte, coleta e processamento das informações	42
4.5.1.1. Organização do Banco de Dados.....	42
4.5.1.2. Identificação dos pacientes HIV+	42
4.5.2. Critérios de inclusão	43
4.5.3. Critérios de exclusão	43
4.5.4. Casuística	43
4.5.5. Análise estatística	43
4.5.5.1. Cálculo de prevalência	44
4.6. ESTUDO DE COORTE RETROPECTIVO CONTROLE PAREADO.....	44
4.6.1. Seleção da população.....	44
4.6.2. Identificação dos pacientes HIV+	44
4.6.3. Identificação dos pacientes HIV-	44
4.6.4. Pareamento.....	45
4.6.5. Fonte, coleta e processamento das informações	45
4.6.6. Casuística	46
4.6.7. Critérios de inclusão	46
4.6.8. Critérios de exclusão	46

4.6.9. Variáveis independentes	46
4.6.9.1. Variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas coletadas na matrícula hospitalar	47
4.6.9.2. Características clínicas e tumorais.....	48
4.6.9.3. Características da infecção por HIV do esquema antirretroviral e das condições clínicas dos pacientes positivos para HIV	49
4.6.10. Desfechos.....	49
4.6.11. Análise estatística.....	50
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	50
5. RESULTADOS	52
5.1. PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO.....	52
5.1.1. Análise descritiva	52
5.1.1.1. População geral do estudo e identificação das pacientes HIV positivo	53
5.1.1.2. Testagem para HIV por ano de matrícula e unidade hospitalar.....	54
5.1.1.3. Testagem para HIV estratificado por CDA e CNDA.....	55
5.1.1.4. Perfil da população HIV positiva atendida no INCA no período do estudo .	57
5.1.1.5. Prevalência do vírus HIV no INCA segundo a topografia de câncer estratificado por CDA e CNDA.....	59
5.1.1.6. Características dos pacientes HIV positivo com CDA.....	61
5.1.1.7. Sarcoma de Kaposi	61
5.1.1.8. Linfoma não Hodgkin.....	63
5.1.1.9. Câncer do colo do útero.....	65
5.1.1.10. Dados clínicos dos pacientes HIV+.....	67
5.2 SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO.....	68
5.2.1. Estudo de coorte retrospectivo controle pareado – câncer de mama.....	68
5.2.1.1. Pareamento	68
5.2.1.2. Descrição das características sociodemográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama (HIV+ e HIV-).....	69

5.2.1.3. Características tumorais.....	71
5.2.1.4. Características do tratamento	72
5.2.1.5 Morte específica por câncer e morte por outras causas	73
5.2.1.6. Análise univariada dá associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global	73
5.2.1.7. Taxa de sobrevida global dos pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.	76
5.2.1.8. Taxa de sobrevida específica por câncer para pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.	79
5.2.1.9. Associação da infecção pelo HIV com a sobrevida livre de doença (SLD)..	80
5.2.2.0. Dados clínicos da infecção pelo HIV+ das pacientes com câncer de mama.	81
5.2.2. <i>Estudo de coorte retrospectiva controle pareado – Linfoma não Hodgkin difuso de grande células B</i>	82
5.2.2.1. Pareamento	82
5.2.2.2. Descrição das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com LNHDGCB (HIV+ e HIV-).....	83
5.2.2.3. Morte específica por câncer e morte por outras causas	87
5.2.2.4. Preditores de sobrevida global e específica por câncer de acordo com o status HIV	87
5.2.2.5. Associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global e específica.....	90
5.2.2.6. Taxa de sobrevida global (SG) para pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGCB.....	91
5.2.2.7. Taxa de sobrevida específica por câncer para os pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGCB.....	92
5.2.2.8. Dados clínicos da infecção pelo HIV para os pacientes com LNHDGCB....	93
6. DISCUSSÃO	94
7. CONCLUSÃO.....	101
8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	102
ANEXOS	110

APÊNDICE A (FICHA DE COLETA DE DADOS CÂNCER DE MAMA)	110
APÊNDICE B (FICHA DE COLETA DE DADOS LNH).....	115
ANEXO A (APROVAÇÃO NO CEP).....	119
ANEXO B (CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC).....	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 Características sociodemográficas da população HIV positivo atendidas no INCA no período de 2000-2014.....	58
Tabela 5.2 Prevalência de HIV segundo a topografia de câncer estratificando por CDA e CNDA.....	60
Tabela 5.3 Características sociodemográficas e clínico tumorais dos pacientes HIV positivo com sarcoma de Kaposi.....	62
Tabela 5.4 Características sociodemográficas e clínico tumorais dos pacientes HIV positivo com linfoma não Hodgkin.....	64
Tabela 5.5 Características sociodemográficas e clínico tumorais dos pacientes HIV positivo com câncer de colo de útero.....	66
Tabela 5.6 Características sociodemográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama no INCA de 2000 a 2014.....	70
Tabela 5.7 Características tumorais das pacientes com câncer de mama HIV+ e HIV- atendidas no INCA no período do estudo.....	71
Tabela 5.8 Característica do Tratamento das pacientes com câncer de mama HIV+ e HIV- atendidas no INCA no período do estudo.....	72
Tabela 5.9 Análise univariada dos fatores associados a sobrevida global dos pacientes com câncer de mama no período de 2000 a 2014.	74
Tabela 5.10 Análise multivariada dos fatores associados a sobrevida global em pacientes com câncer de mama no período de 2000 à 2014.	75
Tabela 5.11 Análise univariada dos fatores associados à sobrevida específica em pacientes com câncer de mama no período de 2000 a 2014.....	78
Tabela 5.12 Dados clínicos da infecção pelo HIV+ das pacientes com câncer de mama no período do estudo.	81
Tabela 5.13 Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com LNHDGCB no INCA de 2000 a 2014.....	84

Tabela 5.14 Características tumorais e de tratamento dos pacientes com LNHDGCB HIV+ e HIV- atendidos no INCA no período do estudo	86
Tabela 5.15 Análise univariada dos fatores associados a sobrevida global e específica em pacientes com LNDGCB em um ano.	88
Tabela 5.16 Análise univariada dos fatores associados a sobrevida global e específica em pacientes com LNDGCB no período de 2000 à 2014.	89
Tabela 5.17 Análise multivariada dos fatores associados a sobrevida global e específica em pacientes com LNDGCB em 12 meses.	90
Tabela 5.18 Associação de infecção pelo HIV com a sobrevida global e específica por câncer para os pacientes com LNHDGCB no período de 2000 à 2014.....	90
Tabela 5.19 Resumo dos dados clínicos da infecção pelo HIV disponíveis para os pacientes com LNHDGCB.....	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Relatório do CDC dos primeiros casos de aids. Extraído de https://papirosgermesefoguetes.blogspot.com/2018/08/a-historia-da-aids-desde-ocomeco.html	19
Figura 1.2 Imagem macroscópica do HIV (extraída e modificada de https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=8241)	20
Figura 1.3 Estimativa de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo (extraído e modificado de UNAIDS, 2021).....	22
Figura 1.4 Classificação do CDC para a infecção pelo HIV.Extraído e modificado do CDC .	23
Figura 1.5 Evolução clínica da infecção pelo HIV. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).....	24
Figura 1.6 Sítios de ação das principais classes de medicamento antirretroviral (extraída de http://www.biomediciadiagnostica.com).....	26
Figura 1.7 Rastreamento das neoplasias em pessoas vivendo com HIV. (MS, 2018)	34
Figura 3.1 Fluxograma dos objetivos segundo população do estudo.	38
Figura 4.1 Fluxograma das fontes de dados.	42
Figura 5.1 Fluxograma de seleção de pacientes do estudo.....	52
Figura 5.2 Fluxograma de identificação da população de estudo.....	53
Figura 5.3 Testagem para HIV realizada no INCA por ano de diagnóstico.....	54
Figura 5.4 Testagem para HIV por unidade hospitalar	55
Figura 5.5 Testagem para HIV por tipo de câncer	56
Figura 5.6 Fluxograma de identificação da população de estudo.....	68
Figura 5.7 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre os pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.	76
Figura 5.8 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida específica por câncer entre as pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.....	79

Figura 5.9 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença entre os pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.....	80
Figura 5.10 Fluxograma de identificação da população de estudo.....	82
Figura 5.11 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre os pacientes HIV+ e HIV- ..	91
Figura 5.12 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida específica por câncer entre os pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGC.	92

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AZT - Zidovudina

CNDA - Câncer Não definidor de Aids

CDA - Câncer Definidor de Aids

CDC - *Centers for Disease Control*

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CD4 - Grupamento de diferenciação 4

CID-O - Código Internacional de Doenças para Oncologia

CXCR4 - Receptor quimiocina de tipo 4

CCR5 - Receptor quimiocina tipo 5

CCU - Câncer de Colo de Útero

DNA - Ácido desoxirribonucléico

FDA - *Food and Drug Administration*

LNH- Linfoma não Hodgkin

LH – Linfoma de Hodgkin

MS - Ministério da Saúde

HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HIV - vírus da imunodeficiência humana

HBV - Vírus da hepatite tipo B

HCV - Vírus da hepatite tipo C

HH8 - Herpes vírus tipo 8

EBV - Vírus Epstein-Barr

HPV - Papillomavírus humano

HTLV-I - Vírus T-linfotrópicos humanos tipo I

HTLV-II - Vírus T-linfotrópicos humanos tipo II

HTLV III - Vírus T-linfotrópicos humanos tipo III

IMC- Índice de Massa Corporea

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

LAV - *Lymphadenopathy-Associatedvirus*

OMS - Organização mundial de Saúde

PVHIV – Pessoas vivendo com HIV

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

SIDA -Síndrome da ImunodeficiênciaAdquirida

SK – Sarcoma de Kaposi

SUS - Sistema Único de Saúde

SISCEL - Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SISCLON - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

SG – Sobrevida global

SEC – Sobrevida específica por câncer

SLD – Sobrevida livre de doença

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TARV - Tratamento Antirretroviral

TI -Tecnologia da informação

WHO -*World Health organization*

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DA PANDEMIA DE AIDS E SUA RELAÇÃO COM CÂNCER

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) foi descrita pela primeira vez em junho de 1981. Um surto de sarcoma Kaposi (SK), um tipo raro de câncer que acomete pessoas mais idosas e imunossuprimidas, foi uma das primeiras formas de identificação dessa síndrome. Na época, foram identificados 26 homens homossexuais com sarcoma de Kaposi, juntamente com outras doenças oportunistas como pneumonia, candidíase e múltiplas infecções (CDC, 1981b, a, FRIEDMAN-KIEN, 1981, GOTTLIEB, *et al.*, 1981). O contexto em que os casos ocorriam era muito semelhante, o que chamou atenção dos investigadores na época. Os pacientes acometidos por essa síndrome eram, em sua maioria, usuários de drogas injetáveis, homossexuais e homens jovens (FURMAN, *ET AL.*, 1986, DE COCK, *ET AL.*, 2011).

Outros casos começaram a aparecer ao redor do mundo. Em julho de 1982 a síndrome foi renomeada de *Acquired Immundeficiency Syndrome*, caracterizada por profunda imunossupressão decorrente da infecção pelo vírus HIV. A definição clínica de início da aids é o aparecimento a neoplasias raras, infecções oportunistas e manifestações neurológicas (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2016).

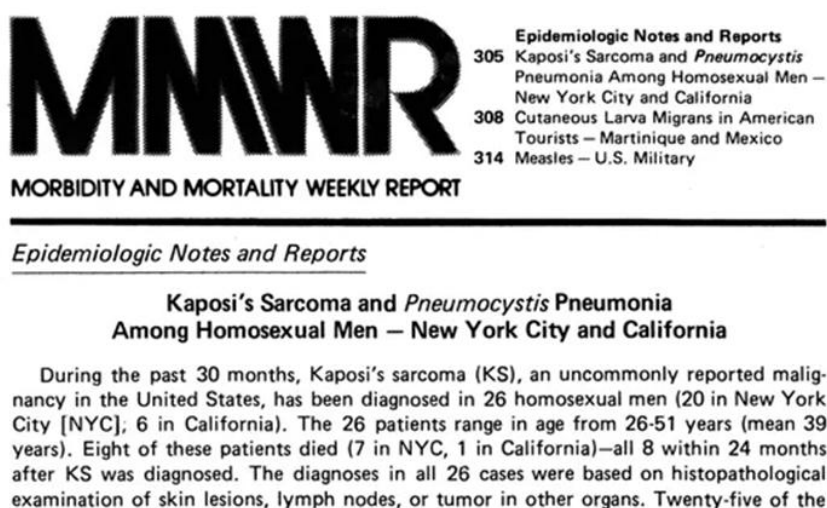


Figura 1.1 Relatório do CDC dos primeiros casos de aids.

O vírus causador da aids foi isolado, mais tarde, por Françoise Barré Sinoussi em colaboração com Luc Montagnier, ambos do Instituto Pasteur em Paris. Eles deram ao novo vírus o nome de *Lymphadenopathy-Associated virus* (LAV), pois foi isolado de uma amostra de biópsia de linfonodos aumentados de um paciente jovem e homossexual, (figura 1.1) (BARRE-SINOUSSE, *et al.*, 1983). Nesse mesmo período, nos Estados Unidos, Robert Gallo, do *National Cancer Institute* (NCI), descrevia um novo vírus também isolado de linfonodos aumentados de pacientes com Aids, a este foi dado o nome de HTLV III (vírus T-linfotrópicos humanos tipo III), pois apresentava diferenças quando comparado com os vírus já descritos pelo mesmo autor, HTLV-I e HTLV-II (GALLO, *et al.*, 1984). Em 1986 o vírus foi nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como vírus da imunodeficiência humana (COFFIN, *et al.*, 1986).



Figura 1.2 Imagem macroscópica do HIV

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV NO MUNDO

Segundo o recente boletim epidemiológico publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), até 2020 existiam 37,6 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo, destas 86% conheciam o seu status imunológico e cerca de 27 milhões de indivíduos estavam em tratamento antirretroviral (UNAIDS, 2021).

Desde o início da epidemia de aids, aproximadamente 80 milhões de indivíduos foram infectados pelo vírus do HIV, e 35 milhões morreram de doenças relacionadas a aids. Muitos esforços têm sido empregados no intuito de controlar a epidemia em todo o mundo, diminuindo assim o número de novas infecções a cada ano. Uma das estratégias utilizadas pela OMS foi o desenvolvimento de metas com prazos até 2020. Estas metas, conhecidas como 90-90-90, tinham como objetivo que 90% de todas as pessoas vivendo com HIV conhecessem seu status sorológico, e 90% das pessoas que conheciam seu status sorológico tivessem acesso ao tratamento antirretroviral, e que 90% das pessoas que em tratamento antirretroviral alcançassem carga viral suprimida a níveis indetectáveis. A ampliação do acesso ao tratamento antirretroviral de pessoa recém diagnosticadas para a infecção pelo HIV era uma das estratégias utilizada para o alcance dessas metas (UNAIDS, 2015). E, apesar da meta não ter sido alcançada na sua totalidade, avanços foram observados em 2020. De todas as pessoas vivendo com HIV, 84% conheciam seu status sorológico, 73% tiveram acesso ao tratamento e 66% uma carga viral indetectável (UNAIDS, 2021).

As estatísticas mostraram que algumas melhorias foram alcançadas ao longo desses anos (Figura 1.3). Houve uma redução da incidência de 2,9 em 1997 para 1,7 em 2018, da mesma forma com relação ao número de mortes que apresentou uma redução de 42% desde 2010. Com relação à distribuição da infecção no mundo, a África Subsaariana ainda é a região mais afetada, responsável por quase 61% do total mundial de novas infecções pelo vírus. A América latina é a quarta região com mais pessoas vivendo com HIV com 1,7 milhões de pessoas (UNAIDS, 2021)

No Brasil, até dezembro de 2020 eram 920.000 pessoas vivendo com HIV no país, dessas, 89% tiveram seu status conhecido, 77% estavam em tratamento com antirretroviral e 94% das pessoas em tratamento antirretroviral estavam com níveis de carga viral indetectável

(MINISTERIO DA SAÚDE, 2020). <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/casos-de-aids-diminuem-no-brasil>



Figura 1.3 Estimativa de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo (extraído e modificado de UNAIDS, 2021).

1.3 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (aids)

O HIV é membro da família *retroviridae* pertencente ao gênero *lentivirus*, este infecta principalmente as células de defesa contendo o receptor de membrana CD4, pelo qual o vírus entra na célula do hospedeiro através da ligação com a glicoproteína viral gp120, uma vez estabelecida a ligação, o vírus ativa outras proteínas de superfície celular (CXCR4 e CCR5) que são co-receptores importantes nesse processo (VAISHNAV; WONG-STAAAL, 1991).

O vírus é encontrado em quantidades suficientes para causar uma infecção em fluídos como sangue, secreções genitais e leite materno. A transmissão pode ocorrer de duas formas: a- transmissão horizontal, quando a infecção ocorre por contato sexual, acidentes com perfuro cortantes, compartilhamento de agulhas contaminadas ou por transfusão de sangue contaminado; b- transmissão vertical, quando o vírus é passado da mãe para o filho durante a gestação, no momento do parto ou através do aleitamento materno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

As condições que definem a infecção pelo HIV são classificadas atualmente por dois órgãos específicos, o Centro de Controle de Doenças (CDC) e a OMS. A infecção pode ser identificada por testes laboratoriais ou por sinais e sintomas clínicos na fase sintomática.

A classificação do CDC é dividida em condições específicas relacionadas à infecção pelo HIV contendo três categorias clínicas: categoria A (A1-A3) podem ser observado linfonodopatias generalizadas e infecções agudas; a categoria B (B1-B3) geralmente assintomático; e categoria C (C1-C3), podem ser observadas algumas condições importantes para definir a fase da aids tais com pneumonias recorrentes, candidíase esofagiana e algumas neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkki e, câncer de colo de útero. Na evolução da infecção, uma vez que um indivíduo tenha tido uma condição clínica na categoria B, não poderá ser classificado novamente na categoria A mesmo que aquela condição clínica seja resolvida. O mesmo acontece para a categoria C em relação à categoria B. Outra classificação utilizada pelo CDC é através dos parâmetros laboratoriais, disponível desde 1993, para avaliar a condição imunológica por meio da contagem de linfócitos T-CD4+ (CDC, 2014). A OMS classifica a infecção pelo HIV em quatro categorias utilizando um método que considera preferencialmente os sinais e sintomas: 1ª) Assintomático; 2ª) sintomas moderados; 3ª) sintomas graves; e 4ª) sintomas severos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Figura 1.4 e Anexo B.

CDC Sistema de classificação para adultos e adolescentes infectados pelo HIV			
Categorias de contagem de células TCD4	Categorias Clínicas		
	A Assintomático, HIV infecção aguda, ou LGP**	B* Sintomático, condições nãoA ou C	C# Condições indicativa de aids
(1) ≥ 500 células/ μL	A1	B1	C1
(2) 200-499 células/ μL	A2	B2	C2
(3) < 200 células/ μL	A3	B3	C3

Figura 1.4 Classificação do CDC para a infecção pelo HIV. Extraído e modificado do CDC

**LGP = Linfadenopatia generalizada persistente, *, # Lista de sintomas em anexo.

1.4 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO E DOENÇAS DEFINIDORAS DE AIDS

Uma vez estabelecida a infecção, a evolução da mesma é seguida de três fases. A primeira é a fase aguda onde ocorre um pico de viremia e uma queda abrupta dos níveis de células T CD4, podendo ocorrer entre duas a quatro semanas após o contato com o vírus. Os sintomas nessa fase geralmente são inespecíficos, assemelhando-se aos sintomas de uma gripe ou resfriado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018); (BROOKS, *et al.*, 2009). Na segunda fase dá-se início a resposta do sistema imunológico contra o vírus, onde ocorre a diminuição da carga viral. Essa fase é geralmente assintomática e pode durar em média dez anos (HO, *et al.*, 1995). Nesse período o sistema imunológico sofre uma destruição progressiva dos linfócitos T CD4, configurando-se posteriormente o estágio avançado da doença (BROOKS, *et al.*, 2009). Por fim, a terceira fase, conhecida como fase aids, o sistema imunológico já está bem debilitado devido a progressiva destruição das células de defesa, o indivíduo então torna-se suscetível a infecções oportunistas por diversos microrganismos e ao surgimento de neoplasias. Essas condições são conhecidas como doenças definidoras de aids, a maioria das vezes acarretando em morte (Figura 1.5) (BROOKS, *et al.*, 2009).

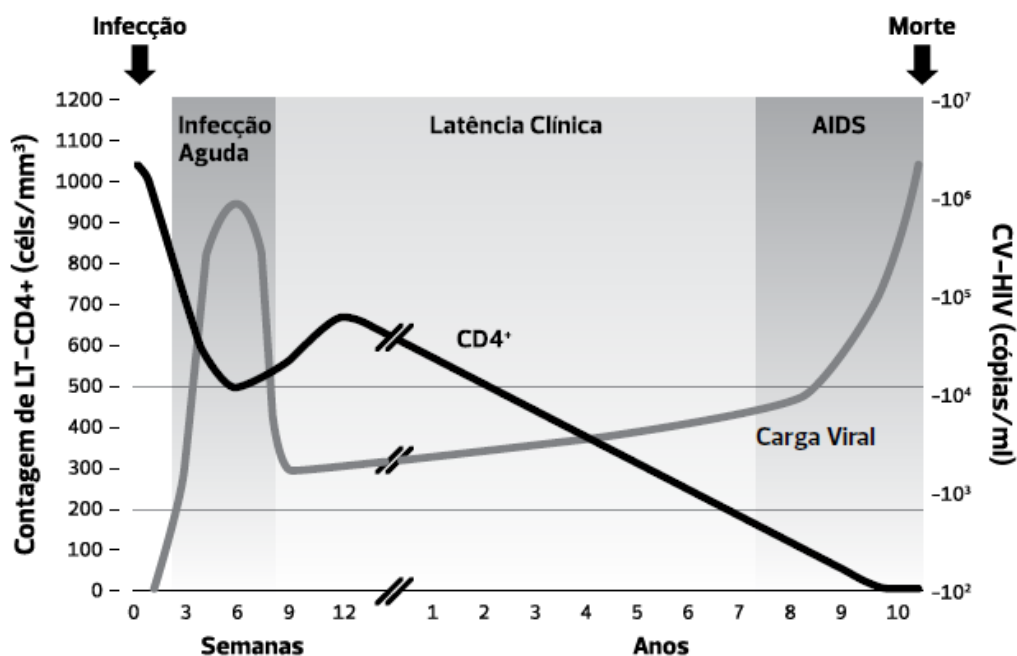


Figura 1.5 Evolução clínica da infecção pelo HIV. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018)

1.5 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

O tratamento da infecção pelo HIV é feito por meio de antirretrovirais, que são drogas que atuam em diversos sítios do ciclo replicativo do vírus e tem como objetivo principal bloquear a replicação viral pelo maior período de tempo, restaurar e preservar a resposta imunológica, obtendo assim benefícios como diminuição da morbidade e mortalidade relacionadas aids (HIRSCH, *et al.*, 2008, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). (Figura 1.6)

A primeira droga utilizada no tratamento da infecção pelo HIV foi a Zidovudina (AZT), aprovada 1987 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), iniciando nesse período a monoterapia ((FURMAN, *ET AL.*, 1986). A partir de 1992 iniciou-se a terapia dupla com a introdução da Estavudina. Porém em julho de 1996, após a 11ª Conferência Internacional sobre AIDS em Vancouver, no Canadá, iniciou-se a terapia combinada com a utilização de 3 antirretrovirais. A introdução dos inibidores de protease neste período foi o agente central dessa nova modalidade de tratamento chamada HAART do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*. O desenvolvimento da terapia combinada de múltiplas drogas para tratamento da infecção pelo HIV foi sem dúvida considerado uma das grandes histórias de sucesso da medicina moderna. Em um período de aproximadamente dez anos, a taxa de mortalidade foi reduzida em proporções consideráveis, e a aids passou de uma doença fatal para uma doença crônica e controlável. Ao longo dos anos outras drogas foram sendo incorporadas ao esquema antirretroviral (PALMISANO; VELLA, 2011, ARTS; HAZUDA, 2012).

Atualmente existem mais de 50 drogas aprovadas pelo FDA disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV. Estas drogas estão distribuídas em seis diferentes classes: os inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (ITRN), os inibidores não nucleotídicos da transcriptase reversa (ITRNN), inibidores da integrase (II), os inibidores de protease (IP), os inibidores de fusão (IF) e os antagonistas de co-receptores CCR5 (AC) (FDA, 2021).

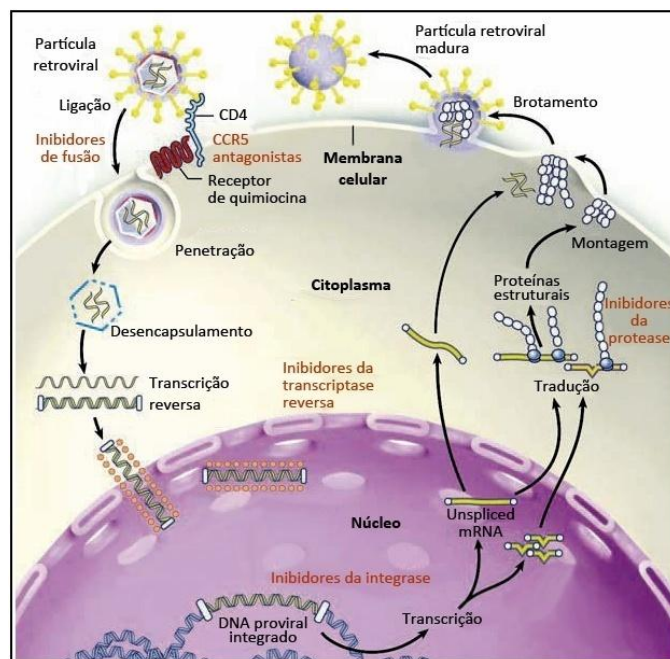


Figura 1.6 Sítios de ação das principais classes de medicamento antirretroviral (extraída de <http://www.biomediciadiagnostica.com>)

No Brasil, a terapia antirretroviral, é fornecida gratuitamente desde 1996 pelo Sistema Único de Saúde (SUS) às pessoas vivendo com HIV (PVHIV). O SUS disponibiliza atualmente 22 antirretrovirais, destes, 11 são produzidos nacionalmente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Os antirretrovirais também têm sido utilizados na prevenção da infecção pelo HIV em populações específicas, como homossexuais, homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais e trabalhadores (as) do sexo. A profilaxia pré-exposição (PrEP) consiste na combinação de dois medicamentos antirretrovirais que bloqueiam alguns sítios de replicação do HIV diminuindo assim as chances do indivíduo ser infectado. Porém, para que a profilaxia seja eficaz é necessário ser administrada diariamente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Muitas foram às contribuições da TARV desde a o início de sua utilização, mas com certeza uma das vantagens dessa terapia foi o aumento da qualidade e expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV. O impacto da terapia mudou completamente o perfil epidemiológico da aids, entretanto a utilização dessa terapia também apresenta efeitos

adversos, PVHIV experimentam efeitos colaterais agudos, como náuseas, vômitos e diarreia, cefaleia. E também a longo prazo, como dislipidemia, perda óssea, lipodistrofia, alterações renais e cardiovasculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

1.6 CÂNCERES EM PACIENTES HIV POSITIVOS

1.6.1 Cânceres definidores de aids (CDA)

Desde o início da epidemia de HIV/aids, o câncer tem sido associado à infecção pelo HIV e indivíduos os acometidos por esta infecção apresentam maior risco para o desenvolvimento de câncer se comparado à população geral (ENGELS, *et al.*, 2008, GUIGUET, *et al.*, 2009, SHIELS, *et al.*, 2011). Os cânceres mais frequentes nessa população são os cânceres definidores de aids, que estão relacionados à baixa imunidade decorrente da infecção pelo vírus HIV (CDC, 2014). Dentre eles estão o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin e o câncer do colo do útero (CCU). Na maioria dos casos estes cânceres estão relacionados à coinfeções por vírus oncogênicos como: Herpes vírus tipo 8 (HHV8), Epstein-barr (EBV) e o Papilomavírus Humano (HPV) (YARCHOAN; ULDRICK, 2018). Um estudo conduzido por Martel e colaboradores mostrou que 40% dos cânceres em pessoas HIV positivo nos EUA são atribuíveis a co-infecções por vírus oncogênicos (DE MARTEL, *et al.*, 2015).

1.6.1.1 Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK) foi o primeiro câncer incluído pelo CDC na lista dos CDA em 1982. Indivíduos HIV positivo apresentam 100 vezes maior risco de ter essa neoplasia se comparado à população geral (MBULAITEYE, *et al.*, 2003). No início de epidemia esse tipo de câncer acometia cerca de 30% dos indivíduos HIV positivos. Logo após da TARV essas taxas caíram para 10% a 15%. O SK em indivíduos HIV positivos possui relação direta com a co-infecção pelo HHV8, e a gravidade do tumor está diretamente relacionada à baixa contagem de células T-CD4⁺ (MAURER, *et al.*, 2007, PINZONE, *et al.*, 2015). Na população geral o SK é um tipo raro de câncer que acomete indivíduos com mais de 60 anos. Geralmente, é um câncer de crescimento lento e pode acometer pele, pulmões, trato gastrointestinal, além de outros órgãos (SPANNO, *et al.*, 2002).

1.6.1.2 Câncer do colo do útero (CCU)

O câncer do colo do útero foi incluído na lista dos CDA em 1993 pelo CDC (CDC, 1992). Mulheres HIV positivas apresentam risco elevado para o desenvolvimento do CCU se comparadas às mulheres HIV negativas (MBULAITEYE, *et al.*, 2003, GRABAR, *et al.*, 2019). O CCU é a principal causa de morte na África sub-sariana e em muitos países subdesenvolvidos (GRULICH, *et al.*, 2007, DRYDEN-PETERSON, *et al.*, 2016). O CCU possui relação direta com a infecção pelo HPV. Em mulheres HIV positivas há uma maior prevalência desta infecção (HPV), e também de lesões intraepiteliais, sendo estas mais graves, com uma progressão mais rápida, mais difíceis de tratar e com elevada taxa de recorrência (SHIELS *et al.*, 2011).

Alguns estudos mostraram que o CCU de uma forma geral não teve sua incidência reduzida em mulheres HIV positivas após a introdução da terapia HAART, se comparado a outros cânceres definidores de aids como SK e o LNH. A evidência clínica sugere que a oncogenicidade do HPV é alterada pela presença de infecção pelo HIV-1, independentemente do estado imunológico do hospedeiro, revelando que fatores adicionais estão envolvidos na patogênese deste câncer (MAYOR *et al.*, 2008; TOSATO *et al.*, 2004).

1.6.1.3 Linfoma não-Hodgkin (LNH)

O LNH foi incluído na lista dos CDA em 1982 pelo CDC, e atualmente é estimado como o segundo tipo de CDA mais frequente. Indivíduos HIV positivos apresentam risco em torno de 60 a 100 vezes maior de desenvolver LNH quando comparados à população geral (DAL MASO, *et al.*, 2001).

Os LNH relacionados à aids representam um grupo heterogêneo de linfoma que deriva dos linfócitos B de alto grau. Estes incluem linfoma sistêmico, linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma primário de efusão e linfoma plasmoblástico de cavidade oral, sendo LNH sistêmico o mais comum. Este abrange o linfoma de Burkitt e o linfoma difuso de grandes células B. Alguns tipos de LNH apresentam relação com a infecção pelo vírus Epstein-bar (EBV). Uma das principais características clínicas do LNH associado à aids é a frequência de lesões extra nodais, que são observadas em 90% dos casos. As lesões associadas à aids são localizadas frequentemente no sistema nervoso central (20%), medula óssea e trato digestivo (25%) (SPINA, *et al.*, 1999).

1.6.2 Cânceres não-definidores de aids (CNDA)

Com a introdução da Terapia HAART em 1996 houve um aumento significativo da expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV, estes indivíduos que antes morriam muito jovens, agora estão envelhecendo e com isso o risco de desenvolverem doenças decorrentes do processo de envelhecimento tem se tornado cada vez mais evidente nessa população (PALELLA, *et al.*, 2006, NAGATA, *et al.*, 2018). Nesse contexto os cânceres não definidores de aids têm aumentado e se tornado um importante causa de morbimortalidade nessa população. Os tipos mais frequentes encontrados em pacientes HIV positivo são o câncer de pulmão, linfoma de Hodgkin, câncer anal, câncer de fígado (GUIGUET, *et al.*, 2009; SHIELS, *et al.*, 2011; (PARK, *et al.*, 2016).

1.6.2.1 Câncer de Pulmão

Dentre os CNDA, o câncer de pulmão é um dos mais frequentes encontrados em indivíduos HIV positivo, além de ser uma das principais causas de morte por câncer nesses indivíduos (WINSTONE, *et al.*, 2013, MORLAT, *et al.*, 2014, SIGEL, *et al.*, 2017). Indivíduos HIV positivo têm 2 a 7 vezes maior risco de desenvolver o câncer de pulmão se comparado à população geral e geralmente ocorre em indivíduos mais jovens com idade em torno de 50 anos (POWLES, *et al.*, 2009). Este tipo de câncer, diferente dos outros CNDA mais frequente em indivíduos HIV positivos, não possui relação direta com coinfeção por vírus oncogênicos. O principal fator de risco para o câncer de pulmão é tabagismo. Estudos mostram que indivíduos HIV positivos fumam mais quando comparados a indivíduos HIV negativos (PAKKALA, *et al.*, 2012).

1.6.2.2 Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (LH) é caracterizado pela proliferação de células do tecido linfóide que ocorre geralmente em indivíduos com idade entre 15 e 40 anos (SPANNO, *et al.*, 2002). Dados mostram que o LH ocorre no início da infecção pelo HIV, onde a contagem de células CD4⁺ é alta e o sistema imune ainda está competente, sugerindo que a ocorrência deste tipo de câncer não é um fator que caracteriza o desenvolvimento da aids (SPANNO, *et al.*, 2002; MBULAITIYE, *et al.*, 2003). A relação com coinfeção pelo vírus oncogênico EBV também tem sido sugerida uma vez que o vírus tem sido encontrado na maioria das lesões. Cerca de 80% dos indivíduos HIV positivos são diagnosticados em estágio avançado da

doença, apresentando envolvimento extra nodal, tendo a medula óssea, o fígado e baço como os locais mais acometidos. (SPINA, *et al.*, 1999).

1.6.2.3 Câncer anal

O câncer anal tem sido encontrado com maior frequência em indivíduos HIV positivos, principalmente em homens que fazem sexo com outros homens, nos quais o risco de desenvolvimento da doença é de 30 a 50 vezes maior se comparados ao da população geral. Uma das explicações para esta alta incidência é a forma de contato sexual dessa população (CRUM-CIANFLONE, *et al.*, 2010, COLON-LOPEZ, *et al.*, 2018). No entanto, ainda não estão bem estabelecidos os fatores de risco na incidência desta neoplasia. O que se tem descrito é que o câncer anal, assim como o câncer cervical, possui forte relação com o HPV e este tem sido encontrado na maioria das neoplasias intraepiteliais anais, que se apresentam de formas mais graves em pacientes com baixa imunidade (DE SANJOSE; PALEFSKY, 2002, CHIAO, *et al.*, 2006).

1.6.2.4 Hepatocarcinoma

É o tipo de câncer mais comum dentre os cânceres de fígado, ocorrendo em 70% dos casos. A incidência do hepatocarcinoma é incomum na população geral, ocorrendo principalmente em pessoas que possuem doença hepática crônica, como cirrose em estágios avançados e/ou infecção pelo vírus da hepatite C ou B, possuindo forte associação com esta (BRUIX, *et al.*, 2005, BRAU, *et al.*, 2007). Dados mostram que indivíduos HIV positivo apresentam seis vezes maior risco do desenvolvimento desse tipo de tumor se comparada à população geral. Boa parte do aumento do risco de indivíduos HIV positivo desenvolverem o hepatocarcinoma pode ser explicado pelas altas taxas de infecção pelo a vírus da Hepatite (HCV/ HBV) encontradas nessa população (BEDIMO, *et al.*, 2009, GUIQUET, *et al.*, 2009).

1.7 MONITORAMENTO EPIDEMIOLOGICO DOS CÂNCERES EM PVHIV NO BRASIL E NO MUNDO

Como dito anteriormente, o perfil epidemiológico de PVHIV mudou significativamente após a introdução da HAART, o aumento da longevidade mudou o perfil etário dessa população. Em 2006 apenas 27% dos pacientes HIV positivos viviam até 50 anos de idade ou mais, em 2013 esse número já era de quase 50% (SAMJI, *et al.*, 2013). A aids deixou de ser uma doença progressiva e letal e passou a ser uma doença crônica, nesse contexto, doenças relacionadas ao processo de envelhecimento, tal como o câncer, tem contribuído para importantes causas de morbidade e mortalidade nessa população (THRIFT; CHIAO, 2018).

Investigadores de diversas regiões do mundo tem pesquisado sobre o tema HIV/aids e câncer. Devido à extrema relevância, esse objeto de estudo tem sido alvo de trabalhos clínicos e epidemiológicos. Além disso, atualizações nas políticas públicas para ambas as doenças, estão sendo geradas. Nos Estados Unidos um estudo com abrangência nacional nos (34 estados e o distrito de Columbia) foi conduzido com o objetivo de avaliar a carga de câncer em indivíduos HIV positivos com e sem aids (SHIELS, *et al.*, 2011). Os dados foram fornecidos pelo CDC e pelo HIV/AIDS Match Study, um estudo contínuo conduzido pelo Instituto Nacional Câncer Americano, que tem gerado várias informações sobre o assunto e contribuído de forma significativa na elucidação do tema. Os resultados deste estudo mostram que no período de 1991 a 2005 o número de novos casos de cânceres foi de 79.656 em pessoas com aids. Os CNDA foram os que mostraram aumento significativo. No período dos três últimos anos houve 2.191 novos casos, sendo 454 para câncer de pulmão, 166 para câncer de mama e 154 para câncer anal (SHIELS, *et al.*, 2011). Recentemente este mesmo autor publicou um estudo estimando a carga de câncer na população HIV positiva nos Estados Unidos até 2030, os resultados mostram que o câncer continuará sendo uma importante causa de morbidade, e mostra ainda que o câncer de próstata e o câncer de pulmão como os tipos de CNDA mais frequentes nessa população no referido ano (SHIELS, *et al.*, 2018).

Outro grande estudo, realizado na França, conduzido por Guiguet e colaboradores, utilizou a Base de Dados Hospitalar em HIV da França (*FHDH-ANRS CO4*), importante coorte implementada em 1992 e ampliada atualmente com abrangência nacional, monitorando e coletando informações clínicas de pacientes infectados pelo HIV em centros especializados

para o acompanhamento de HIV/aids. Neste estudo, os pacientes foram acompanhados até o diagnóstico de câncer, morte ou a data-limite do estudo de 1998 a 2006. Os autores verificaram a incidência de CDA e CNDA e encontraram risco aumentado para sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão, câncer de fígado, câncer cervical e câncer anal, se comparado ao da população geral (GUIGUET, *et al.*, 2009).

No sul da África onde a prevalência de HIV representa 70% do total das infecções no mundo, estudos sobre esse tema também tem sido conduzido. Um estudo africano, publicado recentemente, avaliou a carga de câncer em PVHIV. Os resultados mostraram que a carga de câncer foi alta para o sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin, câncer de colo de útero, câncer de conjuntiva e outros cânceres relacionados à coinfeção pelo HPV, como por exemplo, o câncer de pênis e câncer de vulva (DHOKOTERA, *et al.*, 2019).

No Brasil, Castilho e colaboradores publicaram um estudo onde avaliaram as tendências de câncer em pacientes HIV positivos comparando com uma coorte americana HIV positivo. Os autores observaram diminuição da incidência de CDA em ambas às coortes, bem como um risco aumentado para CNDA. Os CNDA mais frequentes foram o câncer anal na coorte brasileira e câncer de pulmão na coorte americana (CASTILHO, *et al.*, 2015). Ainda no Brasil foram publicados recentemente dois estudos seguindo o padrão internacional de investigação. O primeiro estudo avaliou o risco de câncer em PVHIV na cidade de São Paulo comparado a população geral. Os autores cruzaram dois grandes sistemas de informação, o Registro de Câncer de Base Populacional da cidade de São Paulo (RCBP-SP) e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Os resultados mostraram que a o risco de câncer em pessoas vivendo com HIV na cidade de São Paulo foi similar ao encontrado nos países desenvolvidos como Estados Unidos e Itália (TANAKA, *et al.*, 2017a), o segundo artigo publicado pelos mesmos autores avaliou a tendência de CDA e CNDA em pessoas vivendo com HIV também na cidade de São Paulo comparando a população geral. Os resultados mostraram que entre os homens com aids o sarcoma de Kaposi foi o mais frequente (31,1%), seguido do LNH (20,1%). Foi observado, também, um declínio dos CDA e um aumento significativo dos CNDA desde a década de 2000, impulsionado pelo aumento do câncer anal e do câncer de pulmão nessa população. Por outro lado, para a população masculina geral, foram observadas tendências decrescentes. Para as mulheres com aids o câncer mais frequente foi o cervical (20,2%), seguido do LNH (17,0%) e para todos os CNDA

foi observado o mesmo padrão encontrado para a população geral feminina (TANAKA, *et al.*, 2017b).

1.8 MANEJO DOS PACIENTES HIV POSITIVOS EM SERVIÇOS ONCOLÓGICOS

No Brasil o acesso ao tratamento de câncer está disponível para toda população pelo SUS, no entanto são poucos os dados sobre manejo e tratamento de câncer em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), bem como os resultados do mesmo. O Programa Nacional de DST e Aids do ministério da saúde elaborou um consenso que orienta a terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV e existe nele uma seção exclusiva sobre o rastreamento de neoplasias em PVHIV. As diretrizes específicas para essa população são para o câncer de mama, câncer do colo do útero, câncer anal e câncer de fígado. Para o câncer de pulmão a recomendação segue a mesma direcionada à população geral, que é a redução do risco por meio da diminuição do tabagismo Figura 1.7 (MINISTERIO DA SAÚDE, 2018). Existem trabalhos mostrando as muitas implicações que versam sobre assunto, que vão desde a insuficiência de diretrizes disponíveis para o manejo do câncer em pacientes HIV positivos, abordando as toxicidades e interações medicamentosas, o atraso no acesso ao tratamento oncológico, a falta de conhecimento por parte dos profissionais clínicos em como conciliar ambos tratamentos, oncológicos e antirretroviral, bem como a falta de diálogo entre esses profissionais sobre o assunto (SUNEJA, *et al.*, 2014, SUNEJA, *et al.*, 2015, SUNEJA, *et al.*, 2016). Existe nos Estados Unidos um *Guideline* para o tratamento de câncer em PVHIV formulado pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). O mesmo ressalta a importância de PVHIV e com câncer serem co-gerenciadas por um oncologista e um infectologista. Os autores ressaltam que embora possam ser necessárias modificações no tratamento antirretroviral, a mesma não deve ser suspensa durante o tratamento de câncer (REID, *et al.*, 2018).

LOCAL	PACIENTES	PROCEDIMENTO	FREQUÊNCIA
Mama	Mulheres entre 50 e 69 anos	Mamografia	Bianual
Colo uterino	Mulheres	Preventivo do câncer do colo do útero	Semestral no primeiro ano e, se normal, manter seguimento anual Se contagem de LT-CD4+ <200 céls/mm ³ , priorizar correção dos níveis de LT-CD4+ e realizar rastreamento citológico a cada 6 meses até recuperação imunológica Realizar colposcopia na presença de alterações patológicas
Ânus	Relação receptiva anal, antecedente de HPV, histologia vulvar ou cervical anormal	Toque retal e preventivo anal	Anual; realizar anoscopia na presença de alterações patológicas
Fígado	Pacientes cirróticos e portadores de HBsAg positivos	Dosagem de alfa-fetoproteína e realização de ultrassom	Semestral

Figura 1.7 Rastreamento das neoplasias em pessoas vivendo com HIV. (MS, 2018)

1.9 PROGNÓSTICO DE CÂNCER EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Como dito anteriormente o câncer tem se tornado um importante causa de mortalidade em pessoas vivendo com HIV. Estes pacientes têm apresentado mortalidade global e específica por câncer elevada se comparados às pessoas HIV negativas. Parte dessa alta mortalidade pode ser atribuída ao fato de muitos desses pacientes receberem diagnóstico de câncer em estádios avançados da doença e/ou à incapacidade do sistema imunológico de controlar o câncer após o início do tratamento (SUNEJA, *et al.*, 2014, COGHILL, *et al.*, 2015, MARCUS, *et al.*, 2015, COGHILL, *et al.*, 2019).

O estudo avaliou os fatores associados à sobrevida nessa população, após o diagnóstico de câncer. Os resultados mostram que os pacientes com CNDA apresentaram sobrevida semelhante à dos pacientes com CDA quando seguidos por um ano (81% *versus* 79%), porém, uma menor sobrevida em cinco anos (60% *versus* 69%). Na análise ajustada, o risco de morte aumentou com a carga viral detectável, maior idade e tempo entre o diagnóstico de HIV e câncer (FINK, *et al.*, 2018).

Outro estudo publicado recentemente no Brasil, avaliou a sobrevida de PVHIV após o diagnóstico de câncer comparando com pessoas HIV negativas, para a população da cidade de São Paulo. Os autores observaram uma menor sobrevida global em 5 anos para todos os cânceres em PVHIV se comparados à população geral (49,4% *versus* 72,7%). A sobrevida foi menor em PVHIV em ambos os tipos de câncer, CDA e CNDA. As diferenças observadas nas taxas foram semelhantes ao encontrado em países desenvolvidos (TANAKA, *et al.*, 2018).

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que PVHIV tiveram a sua expectativa de vida aumentada após o advento da HAART e que isso mudou significativamente o perfil epidemiológico dessa população, tendo hoje o câncer como um importante causa de morbidade e mortalidade (SUNEJA, *et al.*, 2014, COGHILL, *et al.*, 2015, MARCUS, *et al.*, 2015, COGHILL, *et al.*, 2019. Diante disso, faz-se necessário elucidar o impacto da infecção pelo o HIV no prognóstico de câncer em pacientes que receberam tratamento para o mesmo. Os resultados gerados a partir dessa pesquisa serão de extrema relevância, uma vez que permitirão conhecer o perfil e prognóstico dos pacientes HIV positivos atendidos no INCA, bem como os tipos de câncer mais encontrados, além de fornecer subsídios para o aprimoramento de estratégias de prevenção e controle do câncer nessa população específica. Cabe destacar que O INCA é instituição de referencia no tratamento, controle e prevenção do câncer no Brasil e nenhum estudo com essa magnitude foi realizado anteriormente no INCA.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analisar a prevalência da infecção por HIV e o impacto no prognóstico de câncer nos pacientes do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Identificar todos os pacientes HIV positivos matriculados e acompanhados no INCA no período de 2000 a 2014;
- Criar um grande banco de dados contendo históricos clínicos e laboratoriais dos respectivos pacientes quanto à evolução do câncer e da infecção pelo HIV;
- Avaliar o perfil sócio-demográfico dos pacientes HIV positivos no INCA no período de 2000 a 2014;
- Determinar a prevalência de pacientes HIV positivos no INCA segundo a topografia dos cânceres e estratificado por cânceres definidores ou não definidores de aids;
- Análise epidemiológica dos dados sócio demográficos, clínicos e tumorais para os cânceres definidores de aids;
- Descrever o perfil imunológico dos pacientes HIV+;
- Avaliar sobrevida global, sobrevida específica por câncer e sobrevida livre de doença de acordo com a infecção por HIV, para os tipos mais frequentes encontrados.

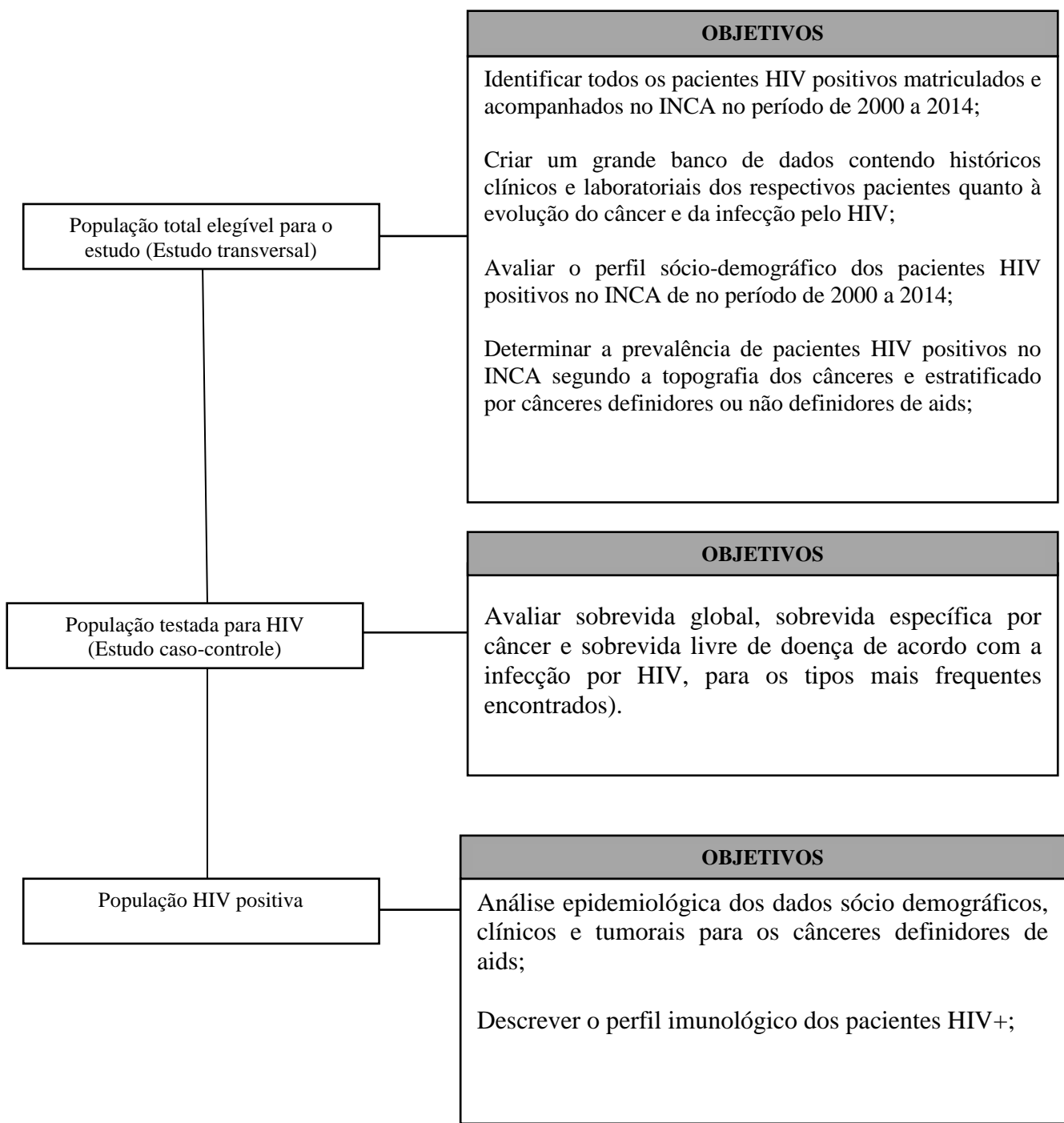


Figura 3.1 Fluxograma dos objetivos segundo população do estudo.

4. METODOLOGIA

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é composto por dois tipos de delineamentos estratégicos:

- 1º) Estudo transversal com pacientes com diagnóstico de câncer, matriculados no INCA no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014;
- 2º) Estudo coorte retrospectivo em pacientes diagnosticados com câncer de mama e linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B;

4.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer, matriculados, tratados e acompanhados no INCA, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014.

4.3. FONTE DE INFORMAÇÃO

Para as análises do estudo transversal e de coorte retrospectivo foram utilizados como fonte de informação o Banco de dados da base hospitalar do INCA (Absolute), Banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e o Banco de dados do (SISCEL) (Figura 4.1).

O acesso a estas fontes de informação foi iniciado através de um estudo anterior com delineamento estratégico similar a este, o qual foi desenvolvido no período de 2015 a 2017, durante meu mestrado no INCA, com dissertação intitulada: **Efeito da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no prognóstico de câncer em mulheres com câncer do colo do útero atendidas no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**

Ressalta-se que durante este período, foi realizado um cruzamento das informações obtidas dos bancos de dados e foram realizadas coletas das informações secundárias referente às pacientes com câncer de colo de útero, o qual gerou uma publicação científica (**Outcomes of**

cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer) (FERREIRA, *et al.*, 2017).

4.3.1 Banco de dados da base hospitalar do INCA

Foi obtido junto ao serviço de tecnologia da informação (TI) (Banco Absolute), os dados sociodemográficos (variáveis solicitadas: idade, ano de matrícula, estado civil, escolaridade) juntamente com os exames laboratoriais (contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV) e o teste de sorologia para HIV realizados na instituição de todos os pacientes matriculadas no INCA no período de 2000 a 2014.

4.3.2 Banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC)

Foi obtido junto ao serviço informatizado das três unidades do INCA, Hospital do Câncer I (HCI), Hospital do Câncer II (HCII) e Hospital do Câncer III (HCIII) o Registro Hospitalar de Câncer (RHC) para obtenção dos dados de tratamento de câncer.

4.3.3. Dados do SISCEL/ Sistema LAUDO

Para obtenção dos dados clínicos do HIV foi obtido juntamente ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais os dados de CD4, carga viral e tratamento antirretroviral do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e carga viral do HIV (SISCEL) do Ministério da Saúde (dados ainda não recebidos). O SISCEL é um Sistema de Informação do Ministério da Saúde que detém os dados de exames laboratoriais de contagem de linfócitos T CD4+/ CD8+ e carga viral dos pacientes HIV+ que realizaram exames no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4. VARIÁVEIS

As variáveis para este estudo foram coletadas de acordo com a disponibilidade dos bancos de dados:

4.4.1. Banco Absolute

O banco dispunha das seguintes variáveis disponíveis na abertura da matrícula hospitalar: número do prontuário, data da matrícula hospitalar, idade ao diagnóstico de câncer, gênero, cor da pele, grau de instrução, estado civil, ocupação, local de residência, data da confirmação diagnóstica de câncer, topografia do tumor (Código Internacional de Doença Oncológica CID-O), teste para HIV. Além dos exames de Carga viral para HIV e os exames de contagem de células T-CD4+.

4.4.2. Banco RHC

Além das variáveis sociodemográficas foram obtidos: número do prontuário, data do diagnóstico de câncer, topografia do câncer, tipo histológico, data do primeiro tratamento, tipo de tratamento realizado, estado ao final do tratamento, data de nascimento, data do óbito, causa do óbito.

4.4.3. Banco SISCEL

Os dados obtidos foram referentes à data da confirmação do diagnóstico de HIV, carga viral do HIV, contagem de células T-CD4⁺ e histórico de tratamento antirretroviral.

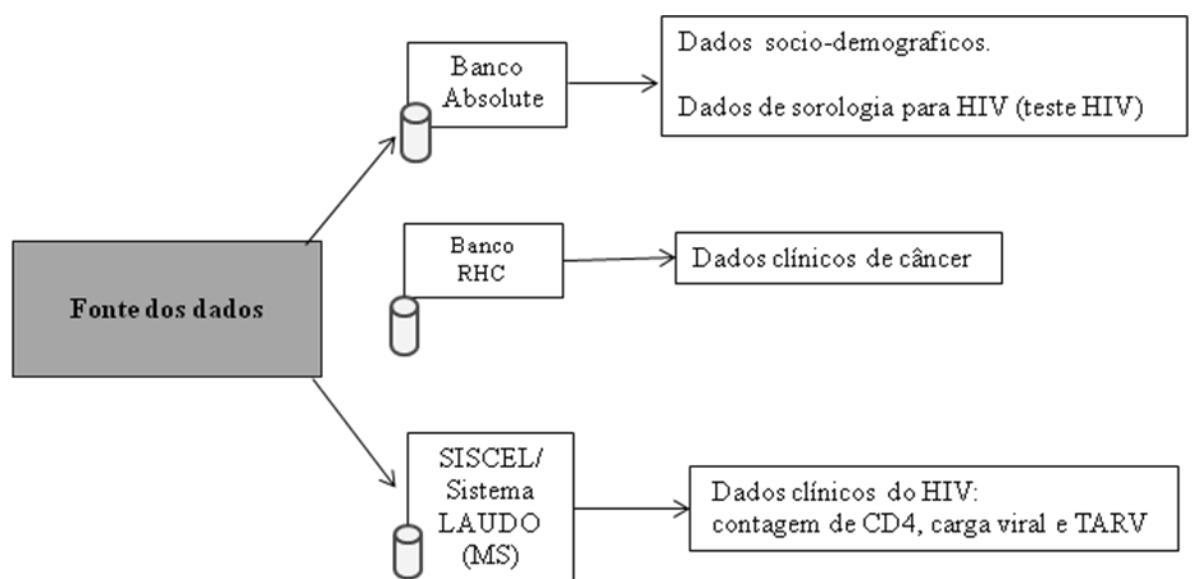


Figura 4.1 Fluxograma das fontes de dados.

Nota: RHC= Registro Hospitalar de Câncer; SISCEL= Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV. Sistema LAUDO= Impressão de Laudos e Resultados do SISCEL, SISGENO e Histórico Terapêutico.

4.5. ESTUDO TRANSVERSAL

4.5.1. Fonte, coleta e processamento das informações

As informações dos pacientes com diagnóstico de câncer, estratificado por cânceres definidores e não definidores de AIDS foram coletadas dos bancos Absolute, RHC e SISCEL.

4.5.1.1. Organização do Banco de Dados

Os dados dos bancos Absolute e RHC foram correlacionados por meio do número de matrícula de cada paciente formando um único banco, por meio do pacote *Statistical package for social sciences* (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), versão 18.0. Após a união dos bancos foram verificadas inconsistências e duplicidades, e posteriormente foram excluídos os pacientes fora dos critérios de inclusão.

4.5.1.2. Identificação dos pacientes HIV+

A principal forma de identificação dos pacientes HIV positivo no INCA ocorreu pelo teste diagnóstico para HIV realizado na instituição. Foram assumidos como HIV positivo os pacientes que tiveram dois ou mais testes para HIV com resultado positivo, os que tiveram apenas um teste para HIV com resultado positivo ou resultado inconclusivo, o diagnóstico da infecção foi confirmado no prontuário físico. Para os pacientes com carga viral para HIV detectável foi considerada a positividade para HIV. No entanto para esses dois últimos tipos citados acima foram poucos pacientes nessa condição. Outra forma que utilizamos para ampliar a identificação de pacientes HIV positivos foi por meio do cruzamento do RHC com

o SISCEL, responsável por deter os dados clínicos referentes a infecção pelo HIV, por vinculação determinística. Para o cruzamento dos bancos foram utilizados os algoritmos de ligação considerando como primeira opção o nome completo, data de nascimento e como segunda opção foram utilizados o primeiro nome, último nome e data de nascimento. Uma vez encontrada concordância entre as variáveis comparadas, os pacientes foram considerados positivo para HIV.

4.5.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta análise pacientes com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer (todos os tipos), tratados e acompanhados no INCA entre 2000 a 2014.

4.5.3. Critérios de exclusão

Pacientes sem dados de tratamento e seguimento de câncer na instituição e pacientes com ano do diagnóstico fora do período do estudo.

4.5.4. Casuística

Para o estudo transversal foram selecionados o total dos pacientes matriculados e tratados no INCA no período do estudo

4.5.5. Análise estatística

Para a análise descritiva dessa primeira etapa foi realizada distribuição de frequência das variáveis categóricas do estudo e para as variáveis contínuas foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson sendo considerados estatisticamente significantes os resultados com $p < 0,05$.

4.5.5.1. Cálculo de prevalência

Para o cálculo da prevalência da infecção pelo HIV no INCA no período do estudo foi considerado no numerador o número de pacientes HIV positivo e no denominador o total da população elegível para o período do estudo (população matriculada no INCA).

4.6. ESTUDO DE COORTE RETROPECTIVO CONTROLE PAREADO

O estudo foi realizado a partir dos dados observados no estudo transversal (primeira etapa). Para esta análise, foi selecionado o câncer de mama, uma vez que é o câncer mais incidente na população feminina. Além disso, os resultados gerados com esse estudo contribuirão com outros projetos já existentes na instituição voltados para a população HIV positiva com essa mesma neoplasia. O segundo câncer selecionado foi o LNH difuso de grandes células B, por ser o segundo mais prevalente nesta população e também por ser um importante CDA.

4.6.1. Seleção da população

Os pacientes selecionados para essa etapa originaram-se da população de pacientes testados para HIV na instituição.

4.6.2. Identificação dos pacientes HIV+

Pacientes testados com resultado HIV positivo.

4.6.3. Identificação dos pacientes HIV-

Pacientes testados com resultado HIV negativo.

4.6.4. Pareamento

Para cada paciente HIV positivo, foram selecionados até três pacientes HIV negativos, quando disponível. Como critérios de pareamento foram utilizados a data do diagnóstico (aproximadamente 3 anos), tipo histológico, estadiamento clínico e idade (aproximadamente 5 anos). Foram utilizados os dados para o pareamento a partir do banco de dados inicial.

4.6.5. Fonte, coleta e processamento das informações

Para este estudo foram coletadas dos bancos Absolute, RHC e SISCEL as informações dos pacientes com diagnóstico de câncer de mama e LNH difuso de grandes células B. Para cada diagnóstico foi construída uma ficha de coleta de dados ao prontuário físico e eletrônico (APÊNDICE A e B).

Após coletadas as informações no prontuário físico e eletrônico as mesmas foram digitalizadas para uma planilha em Excel e posteriormente exportados para o pacote Statisticalpackage for social sciences (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), versão 18.0. onde as análises foram feitas.

4.6.6. Casuística

Para o estudo de coorte retrospectivo em câncer de mama, foram selecionados 41 pacientes HIV+ e 118 HIV-. Para o estudo com LNH, foram selecionados 100 pacientes HIV+ e 169 para os pacientes HIV-.

4.6.7. Critérios de inclusão

- Câncer de Mama: foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama, com os tipos histológicos, de acordo com o Código Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O), carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular infiltrante e carcinoma mucinoso (8500/3, 8520/3 e 8482/3), matriculadas e tratadas no INCA no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2014, e testadas para HIV.
- LNH difuso: foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de LNH difuso, com os tipos histológicos, de acordo com o Código Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O), grandes células B, centroblástico, (9680/3), matriculados e tratados no INCA no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2014, testadas para HIV.
- Diagnóstico de HIV anterior ao de câncer.
- Idade maior ou igual 18 anos.

4.6.8. Critérios de exclusão

- Diagnóstico de câncer de mama fora do período do estudo;
- Diagnóstico de LNH difuso fora do período do estudo;

4.6.9. Variáveis independentes

A definição das variáveis do estudo, selecionadas a partir das bases de dados secundárias estão descritas abaixo:

4.6.9.1. Variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas coletadas na matrícula hospitalar

- Data da matrícula hospitalar: foi considerada a data registrada na abertura da matrícula na instituição.
- Idade na abertura da matrícula hospitalar: foi anotada a data de nascimento completa e a idade em anos na data da matrícula.
- Raça/cor da pele: foi considerada a informação registrada na matrícula hospitalar, conforme atributos adotados pelo IBGE que classificam raça/cor nas seguintes categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena.
- Grau de instrução: referiu-se à escolaridade do paciente na abertura da matrícula. (analfabeto; 1º grau incompleto; 1º grau; 2º grau, ensino superior e sem informação)
- Estado civil: considerado ao estado conjugal do paciente na abertura da matrícula hospitalar. As categorias disponíveis são: casado; solteiro; desquitado/separado/divorciado; viúvo e sem informação.
- Tabagismo e etilismo: foi considerada conforme informação obtida na matrícula hospitalar, que retratam não só a situação atual, como também a ocorrência preponderante ao longo da vida do paciente. Classificam-se em quatro categorias: fumante, ex-fumante, não fumante e sem informação.
- Histórico familiar de câncer (câncer de mama): foi considerada a primeira anotação constante em prontuário classificados sim (se sim qual o grau de parentesco) ou não.
- Data da confirmação diagnóstica de câncer: foi considerada a data do exame realizado para obtenção de material para confirmação histopatológica.
- Comorbidade: foi utilizada a escala de Charlson, instrumento composto por 19 itens (presença de comorbidade) com escores apresentando variações de 0 a 30 pontos.
- Índice de massa corporal: foi considerada a primeira anotação constante em prontuário, sendo determinado através da razão entre o peso (em quilos) e o quadrado da altura (em metros).
- Dados hematológicos: foram coletados dados de hemoglobina, contagem de linfócitos, contagem de neutrófilos, contagem de leucócitos.

4.6.9.2. Características clínicas e tumorais

- Estadiamento clínico (TNM): esta variável se refere à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para planejamento da terapêutica e elaboração de prognóstico de evolução de doença.
- Tipo Histológico: esta variável se refere à caracterização da estrutura celular do tumor (morfologia do tumor) através de exame microscópico. A codificação do tipo histológico é feita utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O). Foi obtido conforme laudo histopatológico contido no prontuário digital ou físico.
- Análise imuno-histoquímica: foram considerados os resultados encontrados no laudo.
- Dados da patologia (câncer de mama): receptor de estrogênio (positivo ou negativo), receptor de progesterona (positivo ou negativo).
- Subtipo molecular (câncer de mama): Luminal, HER2 positivo *Humanepidermalgouwth*), triplo negativo.
- Data e resultado da BMO (LNH difuso): foram coletadas as datas referentes ao resultado da BMO, considerando BMO positiva ou negativa.
- Estadiamento clínico (LNH difuso): foram considerados os estadiamentos relatados na primeira consulta com hematologista.
- Esquema terapêutico: foi verificada a indicação de tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, bem como a intenção do tratamento (curativo ou paliativo).
- Resposta ao primeiro tratamento oncológico: não respondeu: (progressão de doença durante o tratamento; persistência de doença); resposta completa: (não há evidência de doença em atividade local ou a distância); resposta parcial: (redução da doença, porém não ocorreu remissão completa. Pode ser necessário indicação de 2ª linha de tratamento como complementação do tratamento inicial); óbito e não se aplica (nos casos não tratados).
- Seguimento: foi coletada a data do último seguimento da paciente na instituição.
- Óbito: foi coletada a data do óbito disponível em prontuário.
- Causa do óbito: Foi considerada a causa óbito obtida no prontuário físico através da evolução médica ou através da certidão de óbito anexa ao prontuário.

4.6.9.3. Características da infecção por HIV do esquema antirretroviral e das condições clínicas dos pacientes positivos para HIV

- Data do diagnóstico de HIV: foi considerado o relato em prontuário da data do diagnóstico de HIV.
- Datas e resultados dos exames de carga viral: foram considerados os valores e datas de realização do exame no período de seis meses antes ou após a matrícula e no período de seis meses antes ou após o início do tratamento oncológico, conforme informações do SISCEL e exames laboratoriais (INCA).
- Datas e resultados de contagem de células T-CD4+/CD8+: foram considerados os valores e datas de realização do exame no período de seis meses antes ou após a matrícula e no período de seis meses antes ou após o início do tratamento oncológico, conforme informações do SISCEL e exames laboratoriais (INCA).
- Existência de co-infecções: foi verificada a ocorrência de co-infecção pelos vírus HBV, HCV, HH8 e EBV relatadas em prontuário.
- Histórico de tratamento antirretroviral: foi verificada a realização do tratamento realizado antes ou próximo do início do tratamento de câncer.
- Outras doenças: para essa variável foi considerada as doenças diretamente relacionadas à infecção pelo HIV.

4.6.10. Desfechos

Para avaliação do desfecho clínico dos pacientes com câncer de mama e LNH difuso de grandes células B HIV+ *versus* HIV- foram realizadas análises de Sobrevida global (SG), sobrevida específica por câncer (SEC) e sobrevida livre de doença (SLD)

E para a SG e SEC foi considerado o tempo desde o diagnóstico de câncer até a morte por qualquer causa e morte específica por câncer (evento). Foram censurados aqueles pacientes sem ocorrência de evento ao final do seguimento e as perdas de seguimento sendo esses censurados na última consulta hospitalar.

A sobrevida livre de doença (SLD) foi realizada apenas para as pacientes com câncer de mama. Foram incluídas todas as mulheres que realizaram cirurgia. Foi considerado evento

a ocorrência de recidiva local ou à distância e a morte por câncer. As pacientes foram seguidas da data da cirurgia até o evento. Foram censurados aqueles sem ocorrência de evento ao final do seguimento em cinco anos e as perdas de seguimento, sendo esses censurados na última consulta hospitalar.

4.6.11. Análise estatística

Foi realizada distribuição de frequência para as variáveis categóricas e para as variáveis contínuas foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson para as variáveis com distribuição normal para as variáveis com distribuição não normal, sendo considerados estatisticamente significantes os resultados com $p < 0,05$.

Para as estimativas de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e a significância estatística entre os grupos estudados foram calculados pelo teste de Log-Rank.

Para avaliação dos fatores associados à sobrevida, foi realizada a regressão de Cox, por meio da Hazard Ratio. Para a construção dos modelos de regressão múltipla, foi utilizado o método Stepwise Forward sendo a ordem de entrada das variáveis no modelo definida pela significância estatística com $p < 0,20$ obtida na análise univariada. Em todas as análises, foi considerado o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi desenvolvido seguindo as normas estabelecidas na Resolução 466 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Ética em pesquisa. Todos os casos registrados receberam código específico para a pesquisa, garantindo a confidencialidade dos dados, uma vez que informações como nome, número de documentos, endereço e telefone não foram utilizados. Os dados foram analisados em conjunto não permitindo qualquer identificação individual, dessa forma preservando a privacidade dos pacientes.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA) em 2014, sob o número 637.891 (Anexo A). Para sua aprovação foi

requerida autorização das seguintes chefias e serviços: Coordenação de assistência, Direção do HCI, II e III, Serviço de Hemoterapia, Farmácia e Tecnologia da Informação.

Por fim, foi estabelecida colaboração com Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), Aids e Hepatites Virais, Sistema de Controle de Exames Laboratoriais CD4 e CV (SISCEL) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para o fornecimento dos dados clínicos referentes ao HIV citados acima.

O estudo desenvolvido teve a participação dos seguintes investigadores: Dr^a Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares, Dr^a Anke Bergmann, Dr. Luiz Claudio Santos Thuler, todos do Programa de Pesquisa Clínica do INCA, MSc. Mariane Monteiro, médica infectologista do INCA e Dr. Marcelo A. Soares, chefe do Programa de Oncovirologia do INCA.

5. RESULTADOS

5.1. PRIMEIRA ETAPA DO ESTUDO

5.1.1. Análise descritiva

Foram identificados os pacientes elegíveis para o estudo, proveniente do cruzamento dos bancos Absolute e os bancos RHCs de cada unidade do INCA. Foram excluídos 64.431 pacientes sem dados de tratamento de câncer no INCA, 9.743 pacientes com idade menor que 18 anos, 666 pacientes sem CID e 1.734 pacientes com ano do diagnóstico fora do período do estudo. A figura abaixo mostra o fluxograma de recebimento dos bancos e as exclusões após a união dos mesmos (Figura 5.1)

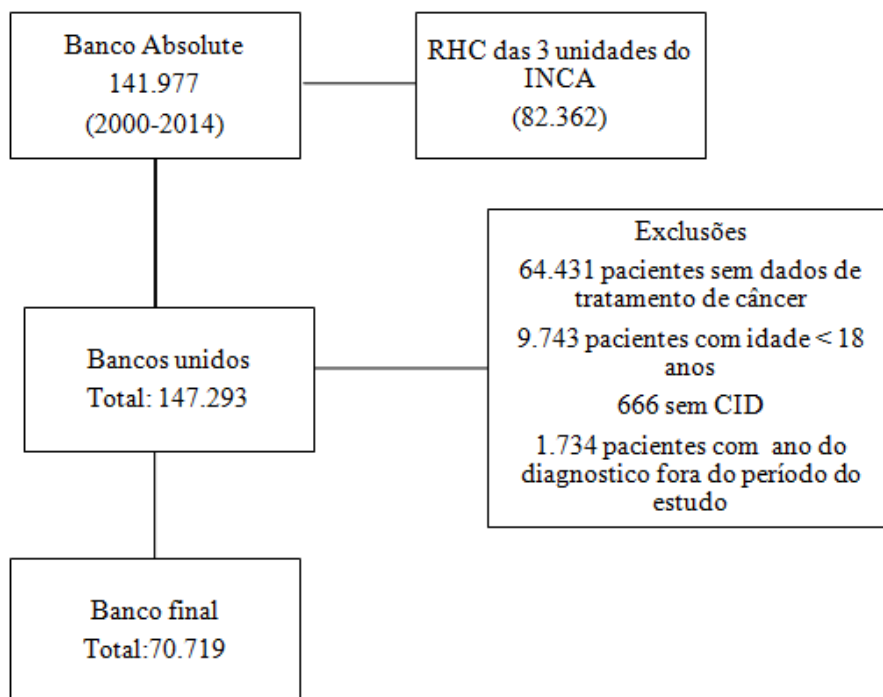


Figura 5.1 Fluxograma de seleção de pacientes do estudo.
Nota: RHC, Registro Hospitalar de Câncer.

5.1.1.1. População geral do estudo e identificação das pacientes HIV positivo

Foram elegíveis para o estudo 70.719 pacientes, destes 19.424 (27%) fizeram teste diagnóstico ou para confirmação do HIV. Destes, 583 pacientes foram positivos ao teste realizado pelo INCA e 160 foram identificados através do SISCEL. Por fim, a população total de pacientes HIV+ identificadas no período do estudo foi de 743 pacientes (Figura 5.2).

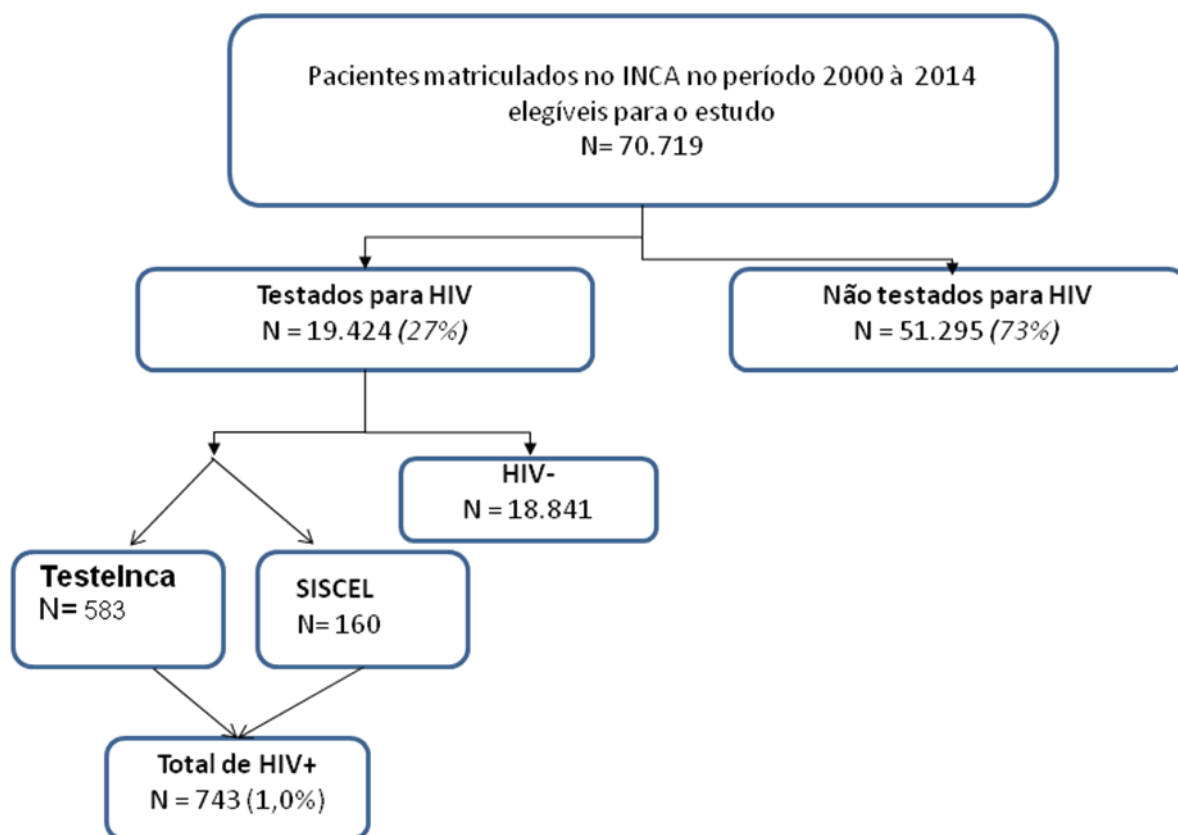


Figura 5.2 Fluxograma de identificação da população de estudo.
SISCEL= Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV.

5.1.1.2. Testagem para HIV por ano de matrícula e unidade hospitalar

Ao considerar a testagem para HIV de acordo com o ano de diagnóstico foi observado maior número de testes entre 2001 e 2004 como pode ser visto na Figura 5.3.

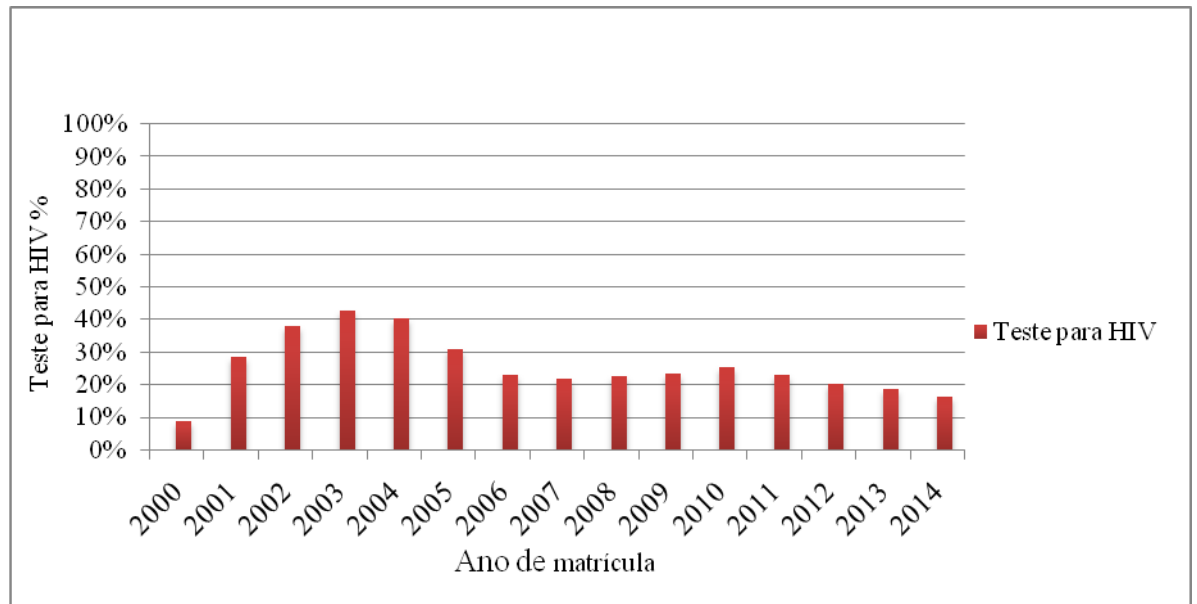


Figura 5.3 Testagem para HIV realizada no INCA por ano de diagnóstico

Ao analisar a testagem por unidade hospitalar foi observado que a frequência de teste variou de acordo com as unidades Hospitalares. A unidade que teve maior frequência de testes foi o Hospital do Câncer II (HCII) com quase 60% dos cânceres testados, seguido do Hospital do Câncer I (HCI) com 25,7% e por fim o Hospital do Câncer III (HCIII) com 5,1% dos pacientes testados (Figura 5.4).

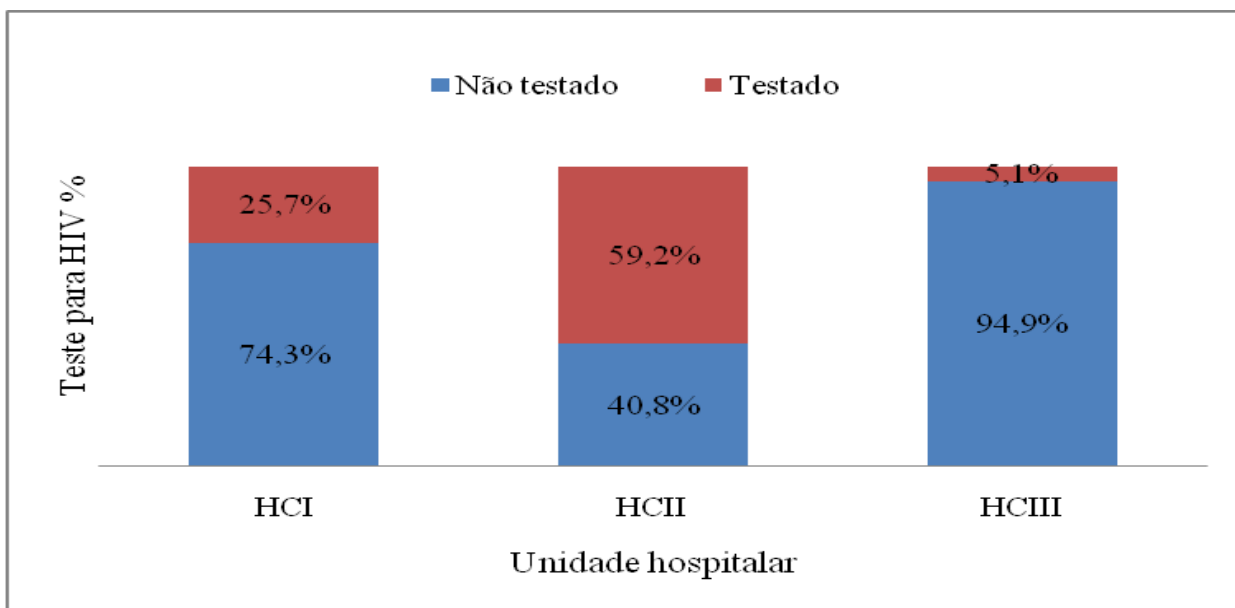


Figura 5.4 Testagem para HIV por unidade hospitalar

5.1.1.3. Testagem para HIV estratificado por CDA e CNDA

A figura 5.5 mostra a frequência de testagem estratificada por pacientes com CDA e CNDA. No grupo dos pacientes com CDA, os pacientes com LNH foram os mais testados, com aproximadamente 85% dos casos, seguido dos pacientes com CCU com 70% e por ultimo os pacientes com sarcoma de Kaposi com 50% dos casos testados. Nos pacientes com CNDA a maior frequência de testagem foram para os pacientes com doença de Hodgkin (85%), seguido dos pacientes com leucemias (80%), mieloma múltiplo (62%), cânceres ginecológicos como vagina (60%), ovário e corpo de útero (50%). E, por fim, os pacientes com câncer anal, com 40% dos casos testados para HIV (Figura 5.5).

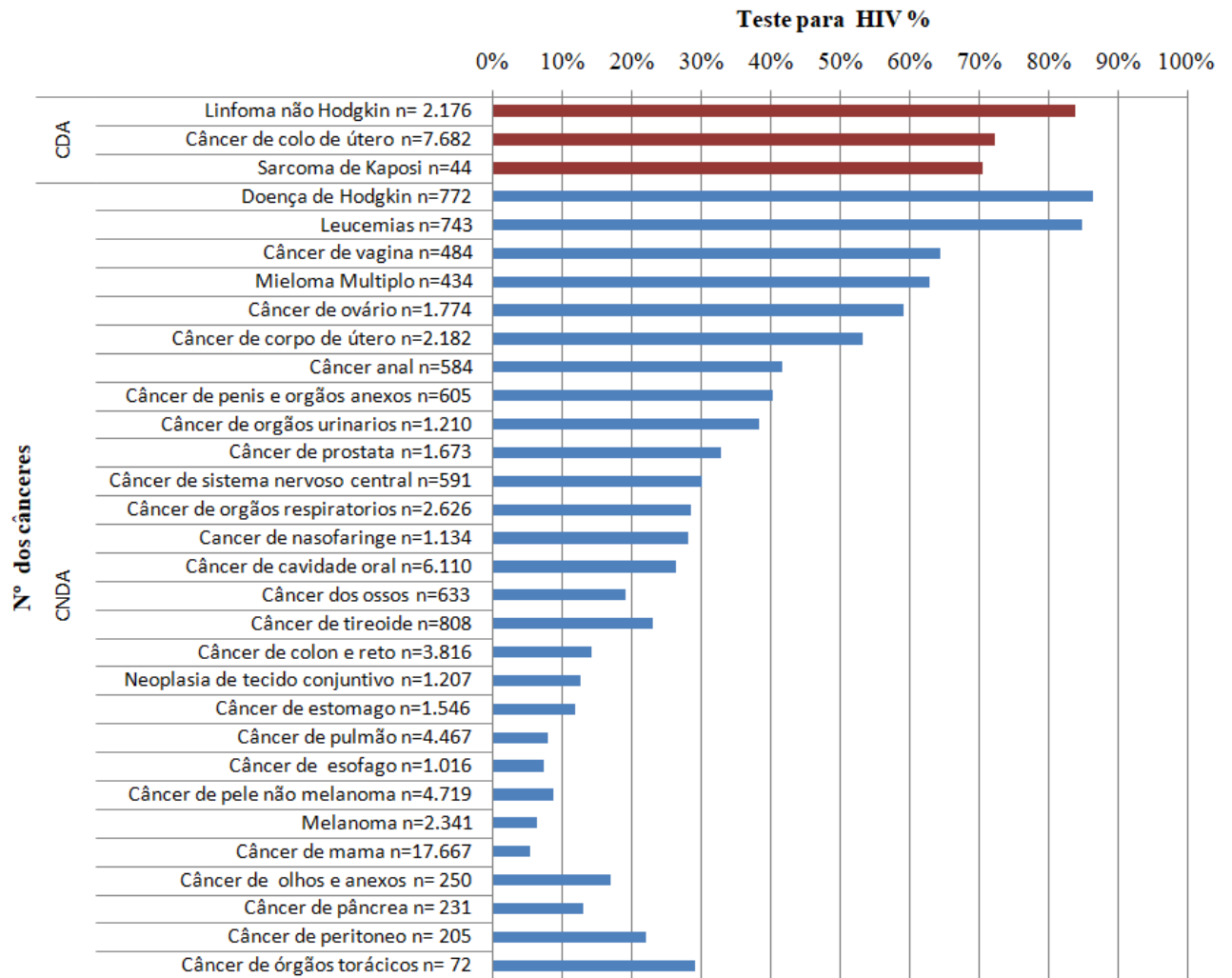


Figura 5.5 Testagem para HIV por tipo de câncer

Nota: CDA: Câncer definidor de AIDS; CNDA: Câncer não definidor de AIDS.

Ca de órgãos urinários: Bexiga, rins e pelve renal; **Ca de órgãos respiratórios:** Laringe, glote, traquéia e Nasofaringe. **Outros:** cânceres com < que 50 casos

5.1.1.4. Perfil da população HIV positiva atendida no INCA no período do estudo

Os pacientes HIV positivos eram mais jovens com média de idade de 44 anos, em sua maioria do sexo masculino, de cor da pele branca. Trinta e cinco por cento dos pacientes foram matriculados nos primeiros quatro anos do estudo. Em relação ao estado civil, 64% eram solteiros. Quanto ao tipo de tumor, 45% dos pacientes possuíam um câncer definidor de aids. A média de idade ao óbito para as pacientes HIV positivos foi de 46 anos. As diferenças encontradas em relação ao tabagismo e etilismo são provavelmente devido ao número elevados de indivíduos sem informação nessas variáveis (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 Características sociodemográficas da população HIV positivo atendidas no INCA no período de 2000-2014.

	HIV positivo		População testada e não testada para HIV		p-valor
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Total	743	100	69.976	100	
Idade na matrícula (DP)	44 (11,6)	-	57 (14,5)	-	<0,001
Sexo					
Feminino	363	48,9	44.578	63,7	<0,001
Masculino	380	51,1	25.398	36,3	
Ano de matrícula					
2000-2004	265	35,7	22.431	32,1	0,011
2005-2009	247	33,2	26.991	38,6	
2010-2014	231	31,1	20.554	29,4	
Cor da pele					
Branca	337	45,3	45.426	65,1	0,030
Não branca	214	28,8	24.364	34,9	
Sem informação	192	25,8	186	0,2	
Escolaridade					
Analfabeto	43	5,7	5.264	7,6	0,206
1 - 8 anos	620	83,4	57.497	82,8	
9 anos +	73	9,8	6.685	9,6	
Sem informação	7	0,9	530	0,7	
Estado civil					
Com companheiro	251	33,7	35.172	50,9	<0,001
Sem companheiro	478	64,3	33.924	49,1	
Sem informação	14	12,0	880	1,2	
Tabagismo					
Não tabagista	229	30,8	34.178	51,1	0,003
Tabagista/Ex-tabagista	281	37,8	32.735	48,9	
Sem informação	233	31,3	3.063	4,3	
Etilismo					
Não etilista	282	37,9	41.887	64,2	0,001
Etilista/Ex-etilista	215	28,9	23.376	35,8	
Sem informação	246	33,1	4.713	6,7	
Tipo de tumor					
CNDA	402	54,1	60.462	86,4	<0,001
CDA	341	45,9	9.514	13,6	
Idade no óbito*					
Média (DP)	46	11,7	61	14,3	<0,001

Teste qui-quadrado. Nota: CDA, câncer definidor de aids; CNDA, câncer não definidor de aids; em negrito valores estatisticamente significantes.

5.1.1.5. Prevalência do vírus HIV no INCA segundo a topografia de câncer estratificado por CDA e CNDA

A prevalência absoluta da infecção pelo HIV no INCA no período do estudo foi de 1,0%. Ao analisar a prevalência estratificada por tipo de câncer foi observado que a infecção pelo HIV foi mais prevalente entre os pacientes com CDA. Os pacientes com o sarcoma de Kaposi tiveram uma prevalência de 47,7% da infecção pelo HIV, seguido do LNH (8,7%) e do câncer de colo de útero (1,6%). Para os pacientes com CNDA foi encontrada uma maior prevalência do vírus HIV para os cânceres de olhos e anexos (3,7%) seguidos do linfoma de Hodgkin (3,5%), os cânceres do sistema nervoso (2,4%) e tumores de cabeça e pescoço (1,1%). Nos outros tipos de câncer a prevalência do HIV foi menor que 1% (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 Prevalência de HIV segundo a topografia de câncer estratificando por CDA e CNDA

	HIV positivo		População total	
	N	%	N	%
Total	743	1,0	69.976	99
Topografia de câncer – CDA				
Sarcoma de Kaposi	22	48,8	45	51,2
LNH	189	8,7	1.987	91,4
CCU	122	1,6	7.560	98,4
Topografia de câncer – CNDA				
Olhos e anexos (CEC)	10	4,1	242	95,7
LH	28	3,7	745	96,5
Sistema Nervoso	15	2,4	588	97,6
Cabeça e pescoço	79	1,2	6.995	98,8
Pele (melanoma / não melanoma)	60	0,8	6.942	99,2
Ginecológicos	39	0,8	4.436	99,2
Colón e reto, canal anal e anus	35	0,7	4.365	99,3
Ossos e cartilagens	6	0,6	626	96,4
Outros	6	0,6	902	99,4
Sistema respiratórios	46	0,5	8.181	99,5
Sistema digestivo	15	0,5	2.924	99,5
Hematológicos	7	0,5	1.259	99,5
Sistema reprodutor masculino	7	0,3	598	99,7
Tecido conjuntivo	4	0,3	1.089	99,7
Próstata	4	0,2	1.669	99,8
Sistema urinário	3	0,2	1.230	99,8
Mama	46	0,2	17.621	99,8

Nota: CDA, câncer definidor de aids; CNDA, câncer não definidor de aids; N, Número total de casos; LNH, Linfoma Não Hodgkin; LH, Linfoma de Hodgkin; CEC, carcinoma de células escamosas; CCU. **Ginecológicos** = ovário, vagina e corpo de útero, **Sistema respiratório** = laringe, pulmão, glote, nasofaringe, **Sistema digestivo** = estômago, pâncreas, vias biliares esôfago, **Sistema reprodutor masculino** = pênis, testículos, Outros = neoplasias malignas secundárias não especificadas

5.1.1.6. Características dos pacientes HIV positivo com CDA

Considerando a maior prevalência do HIV nos pacientes com CDA foi realizada análise descritiva de acordo com a topografia tumoral.

5.1.1.7. Sarcoma de Kaposi

Os pacientes HIV positivos com Sarcoma de Kaposi tiveram diagnóstico de câncer com a média de idade de 37 anos (dp 8,5), 52% dos pacientes tiveram diagnóstico de câncer nos quatro últimos anos do estudo, a maioria eram de cor branca (42%), solteiros (61%) e possuíam de um a oito anos de estudo (71,4%). Quanto às características tumorais, 66% dos pacientes trataram com quimioterapia e 52% dos pacientes foram a óbito até o final do estudo (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 Características sociodemográficas e clínico tumorais dos pacientes HIV positivo com sarcoma de Kaposi

Características	Nº	%
Total	21	100
Média de idade	37	DP=8,5
Sexo		
Masculino	18	85,7
Feminino	3	14,3
Ano de matrícula		
2000-2004	4	19,0
2005-2009	6	28,0
2010-2014	11	52,0
Cor da pele		
Branca	9	42,9
Não branco	8	38,1
Sem informação	4	19,0
Escolaridade		
Analfabeto	1	4,8
1-8 anos	15	71,4
9 anos +	5	19,0
Sem informação	1	4,8
Estado Civil		
Com companheiro	7	33,3
Sem companheiro	13	61,9
Sem informação	1	4,8
Etilismo		
Etilista	6	28,6
Não etilista	10	47,6
Sem informação	5	23,8
Tabagismo		
Tabagista	7	33,3
Não tabagista	9	42,8
Sem informação	5	23,8
Tipo Histológico		
Sarcoma de Kaposi	21	100
Estadiamento		
1B	1	4,7
2B	2	9,5
Sem informação	18	85,8
Primeiro tratamento		
Radioterapia	2	9,5
Quimioterapia	14	66,6
Radioterapia e quimioterapia	1	4,7
Sem informação	4	19,0
Óbito		
Sim	11	52,4
Não	10	47,6

Nota: N, Número total de casos.

5.1.1.8. Linfoma não Hodgkin

Os pacientes HIV positivos com LNH apresentaram uma média de idade de 42 anos (11,6), 44% dos pacientes com LNH foram diagnosticados nos quatro primeiros anos do estudo (2000 a 2004). A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (67%), de cor branca (45%), solteiros (62%) e tinham de um a oito anos de estudo (82%). Quando olhamos algumas características tumorais observamos que o tipo histológico mais frequente foi o LNH de grandes células B difuso (41%). Sessenta e sete por cento dos pacientes trataram com quimioterapia e 57% dos pacientes foram a óbito (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 Características sociodemográficas e clínico tumorais dos pacientes HIV positivo com linfoma não Hodgkin

Características	Nº	%
Total	189	100
Média de Idade (DP)	42 (11,6)	-
Sexo		
Masculino	126	67,0
Feminino	63	33,0
Ano de matrícula		
2000-2004	83	44,0
2005-2009	57	30,0
2010-2014	49	26,0
Cor da pele		
Branca	85	45,0
Não branco	60	32,0
Sem informação	44	23,0
Escolaridade		
Analfabeto	11	5,8
1-8 anos	156	82,5
9 anos +	20	10,0
Sem informação	2	1,1
Estado Civil		
Com companheiro	66	34,0
Sem companheiro	116	62,0
Sem informação	7	2,0
Etilismo		
Etilista	50	26,0
Não etilista	65	34,0
Sem informação	74	40,0
Tabagismo		
Tabagista	53	28,0
Não tabagista	68	36,0
Sem informação	2	1,0
Tipo histológico		
Linfoma maligno de grandes células B difuso	78	41,2
Linfoma maligno, misto de pequenas células difuso	15	7,8
Linfoma de Burkitt	31	16,0
Outros	22	12,0
Sem informação	43	23,0
Estadiamento		
1A-1C	14	7,5
2A-2B	18	10,0
3A-3B	14	8,0
4B	23	12,0
Sem informação	77	41,0
Primeiro tratamento		
Cirurgia	1	0,5
Radioterapia	3	1,5
Quimioterapia	126	67,0
Radioterapia e quimioterapia	4	2,0
Sem informação	55	30,0
Óbito		
Sim	108	57,0
Não	81	43,0

Nota: N, Número total de casos.

5.1.1.9. Câncer do colo do útero

As pacientes HIV positivo tiveram diagnóstico de câncer de colo de útero com uma média de idade de 42 anos, a maioria delas eram de cor não branca (52%), solteiras (71,3%) e cerca de 92% possuíam de um a oito anos de estudo. O tipo histológico mais comum foi o carcinoma de células escamosas (59,8%). Em relação ao estadiamento clínico, grande parte das pacientes teve estadiamento considerado intermediário (2B e 3B). Até o final do estudo, 68% dos pacientes foram a óbito (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 Características sociodemográficas e clínico tumorais dos pacientes HIV positivo com câncer de colo de útero

Características	Nº	%
Total	122	100
Média de Idade (DP)	42 (10,8)	
Ano de matrícula		
2000-2004	34	27,9
2005-2009	45	36,9
2010-2014	43	35,2
Cor da pele		
Branca	39	32,0
Não branco	52	42,6
Sem informação	31	25,4
Escolaridade		
Analfabeto	6	5,8
1-8 anos	112	91,9
9 anos +	3	2,5
Sem informação	1	0,8
Estado Civil		
Com companheiro	34	27,9
Sem companheiro	121	71,3
Sem informação	7	0,8
Etilismo		
Etilista	14	11,5
Não etilista	74	60,7
Sem informação	34	27,9
Tabagismo		
Tabagista	43	35,2
Não tabagista	47	38,5
Sem informação	32	26,2
Tipo histológico		
Carcinoma escamo celular	73	59,8
Adenocarcinoma	9	7,3
Outros	9	7,3
Sem informação	31	25,4
Estadiamento		
1A-1B	24	17,7
2B	19	15,5
3B	31	25,2
4B	5	4,0
Sem informação	33	27,0
Primeiro tratamento		
Cirurgia	28	23,0
Radioterapia	35	28,6
Quimioterapia	4	3,2
Radioterapia e quimioterapia	24	19,6
Sem informação	31	25,4
Óbito		
Sim	83	68,0
Não	39	32,0

Nota: N, Número total de casos.

5.1.1.10. Dados clínicos dos pacientes HIV+

Dos 743 pacientes HIV positivos identificados na primeira etapa do estudo, foi possível descrever o perfil clínico e viral para 127 pacientes, sendo 36 diagnosticados com câncer de mama e 91 com LNHDGCB. Para estes, os dados clínicos sobre a infecção do HIV foram coletados no prontuário físico. Estes resultados foram descritos na segunda etapa dos resultados onde utilizamos o estudo de coorte retrospectivo.

5.2 SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO

5.2.1. Estudo de coorte retrospectivo controle pareado – câncer de mama

5.2.1.1. Pareamento

Foram identificados 41 pacientes HIV+ e selecionados 118 pacientes HIV- (controles). Dos 41 HIV+, 36 pacientes foram pareados para 3 pacientes HIV-, 4 pacientes foram pareados para 2 pacientes HIV- e 1 paciente HIV+ pareado para 1 HIV-. Na coleta ao prontuário foram identificados cinco casos com diagnóstico de HIV após o diagnóstico de câncer de mama, segundo relato médico. (Figura 5.6).

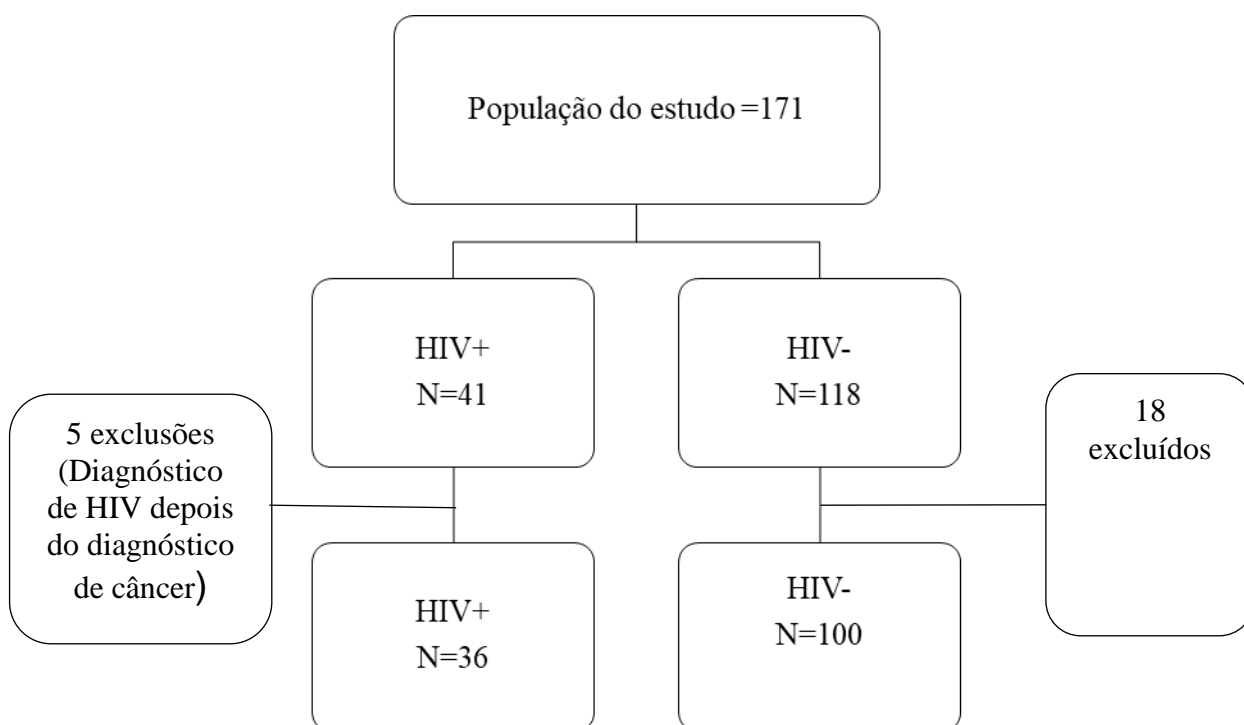


Figura 5.6 Fluxograma de identificação da população de estudo.

5.2.1.2. Descrição das características sociodemográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama (HIV+ e HIV-)

Ao comparar os grupos não foi observada diferença estatisticamente significativa para a maioria das variáveis. O ano de diagnóstico e idade foi selecionado como variável de pareamento e por isso apresentou distribuição similar entre o status do HIV. A média de idade das pacientes ao diagnóstico de câncer foi de 52 anos. Acima de 50% apresentaram cor da pele branca, não tabagista e não etilista. 80% das pacientes HIV positivo eram solteiras (p-valor= 0,005). Com relação à história familiar de câncer, para ambos os grupos cerca de 90% não tinha histórico de câncer de mama na família. E a maioria das pacientes teve índice de massa corporal (IMC) normal ou sobrepeso (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 Características sociodemográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama no INCA de 2000 a 2014

	HIV positivo		HIV negativo		p-valor
	Nº	%	Nº	%	
Total	36		100		
Idade (media-DP) ^a	52 (9,9)	-	52 (10,8)	-	0,999
Ano do diagnóstico ^a					0.157
2000-2004	10	27,8	34	32,0	
2005-2009	10	27,8	39	39,0	
2010-2014	16	44,4	27	27,0	
Raça					0.315
Branca	22	61,1	54	54,5	
Não branca	14	38,9	45	44,5	
Sem informação	-	-	1	-	
Escolaridade					0,162
< 8 anos	20	58,8	70	70,0	
≥ 8 anos	14	41,2	30	30,0	
Sem informação ^b	2	-	-	-	
Estado civil					0,005
Sem companheiro	28	80,0	54	54,0	
Com companheiro	7	20,0	46	46,0	
Tabagista					0,184
Tabagista/ ex-tabagista	8	25,8	36	36,7	
Não tabagista	23	74,2	62	63,3	
Sem informação ^b	5	-	2	-	
Etilista					0.384
Etilista/ex-etilista	6	20,0	24	25,0	
Não etilista	24	80,0	72	75,0	
Sem informação ^b	6	-	4	-	
História familiar de Câncer de mama					0.640
Sim	3	8,8	9	9,0	
Não	31	91,2	89	91,0	
Sem informação ^b	2	-	2	-	
IMC					0.677
Baixo peso	5	29,4	29	39,2	
Normal	5	29,4	22	29,7	
Sobrepeso	7	41,2	23	31,1	
Sem informação ^b	13	-	27	-	

Nota: N, Número total de casos; IMC, índice de massa corporal. ^aVariável de pareamento; ^bAs variáveis com ausência de informação não foram incluídas nos cálculos das percentagens ou nos valores de *p* e teste qui-quadrado. Em negrito valores estatisticamente significantes.

5.2.1.3. Características tumorais

A tabela 5.7 apresenta as características tumorais das pacientes incluídas no estudo. O tipo histológico e o estágio clínico foram variáveis de pareamento por isso apresentaram distribuição similar entre os grupos. Em ambos os grupos, cerca de 30% foram diagnosticados com câncer de mama em estágio I, 22% em estágio II, 36% em estágio III e cerca de 8% com câncer em estágio IV ou metastático. Com relação ao subtipo molecular, ambos os grupos tiveram proporções semelhantes de mulheres com tumores positivos para receptor hormonal, estrogênio, com 80%, HER2 negativo com 10% e câncer de mama triplo-negativo com 10%. O tipo histológico carcinoma ductal infiltrante representou a maior parte dos casos (92%) e grande parte das pacientes tiveram estadiamento clínico entre II e III.

Tabela 5.7 Características tumorais das pacientes com câncer de mama HIV+ e HIV- atendidas no INCA no período do estudo

Características	HIV positivo		HIV negativo		p-valor
	Nº	%	Nº	%	
Total	36	100	100	100	
Tipo histológico ^a					0,579
Carcinoma ductal infiltrante	33	91,7	96	96	
Carcinoma lobular infiltrante	2	5,6	3	3,0	
Carcinoma mucinoso	1	2,8	1	1,0	
Estadiamento clínico*					0,994
I	7	19,4	23	20,2	
IIA	5	13,9	14	12,3	
IIB	8	22,2	22	19,3	
IIIA	3	8,3	11	9,6	
IIIB	9	25	27	23,7	
IIIC	1	2,8	5	4,4	
IV	3	8,3	12	10,2	
Subtipo molecular					0,530
Luminal	26	83,9	82	91,1	
HER2 positivo	2	6,5	3	3,3	
Triplo negativo	3	9,7	5	5,6	
Sem informação ^b	5	-	10	-	

Nota: N, Número total de casos. ^aVariável de pareamento; ^bAs variáveis com ausência de informação não foram incluídas nos cálculos das percentagens ou nos valores de *p* e teste qui-quadrado. Em negrito valores estatisticamente significantes.

5.2.1.4. Características do tratamento

O tratamento oncológico de todas as pacientes com câncer de mama foi baseado no estágio clínico do tumor. Foi possível observar que 37% das pacientes fizeram o tratamento neoadjuvante. O tratamento cirúrgico foi o principal tratamento para ambos os grupos, onde 80% das pacientes HIV positivo e 85% das pacientes HIV negativo tiveram a cirurgia como tratamento principal, sendo a mastectomia o tipo mais comum de cirurgia realizada (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 Característica do Tratamento das pacientes com câncer de mama HIV+ e HIV- atendidas no INCA no período do estudo.

Características	HIV positivo		HIV negativo		p-valor
	Nº	%	Nº	%	
Total	36	100	100	100	
Tratamento neoadjuvante					0,487
Sim	13	37,1	35	35,0	
Não	22	62,9	65	65,0	
Tratamento cirúrgico					0,780
Sim	30	83,3	85	85,1	
Não	6	16,7	15	14,9	
Tipo de Cirurgia					0,240
Cirurgia conservadora	8	22,2	13	13,0	
Mastectomia	21	58,3	73	73,0	
Não realizado	7	19,4	14	14,0	
Linfonodo positivo					0,597
Sim	14	40,0	45	45,0	
Não	21	60,0	55	55,0	
Sem informação ^b	1	1	-	-	

Nota: N, Número total de casos. ^bAs variáveis com ausência de informação não foram incluídas nos cálculos das percentagens ou nos valores de *p* e teste qui-quadrado. Em negrito valores estatisticamente significantes

5.2.1.5 Morte específica por câncer e morte por outras causas

Com relação às mortes encontradas nessa população, um total de 60 (44,1%) óbitos, foi observado. Para as pacientes HIV+ às mortes encontradas foram de 44% (n=16) e dessas 93% (n=15) morreram especificamente por câncer, 7% (n=1) morreu por outras causas. Nos pacientes HIV- houve 44% de mortes (n=44), destas 72% (32) tiveram como principal causa de morte o câncer e 27,2 % morreram por outras causas. Não houve pacientes que morreram de aids nessa população.

5.2.1.6. Análise univariada da associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global

Para avaliar os fatores associados a pior sobrevida utilizamos o modelo de Cox. Na análise univariada encontramos associação de risco para o estadiamento clínico (HR = 4,05 IC= 1,91-8,58), (HR = 4,2 IC= 1,78-9,90) em 120 e 60 meses respectivamente, tratamento cirúrgico (HR = 9,82 IC= 5,34-18), (HR = 11,5 IC= 6,1-21,7) respectivamente, o status HIV (HR = 1,95 IC= 1,06-3,57) e subtipo molecular (HR = 0,42 IC= 0,21-0,82) em 60 meses (Tabela 5.9).

Na análise multivariada, avaliamos a associação do status HIV, incluindo nos modelos de Cox aquelas variáveis clínicas e tumorais que apresentaram associação com o desfecho na análise univariada. Observamos que o status HIV manteve associação de risco, mesmo após o ajuste por aquelas variáveis. O modelo que melhor se adequou foi o ajustado pelo subtipo molecular e pela escolaridade (HR = 1,95 IC= 1,03-3,70) em 60 meses (Tabela 5).

Tabela 5.9 Análise univariada dos fatores associados a sobrevida global dos pacientes com câncer de mama no período de 2000 a 2014.

	Sobrevida Global (60 meses)			Sobrevida global (120 meses)		
	Tempo Médio	HR (IC)	P-valor	Tempo Médio	HR (IC)	P-valor
Status HIV						
HIV+	43	1,95(1,06-3,57)	0,030	82	1,61(0,88-2,93)	0,117
HIV-	54	Referência			Referência	
Idade						
<65	49	Referência		83	2,44(0,76-7,83)	0,133
>65	55	0,44(0,13-1,42)	0,170	102	Referência	
Raça						
Branca	50	0,95(0,53-1,42)	0,863	86	0,90(0,53-1,52)	0,696
Não branca	48	Referência		85	Referência	
Escolaridade						
<8 anos	51	0,61(0,34-1,10)	0,104	88	0,85(0,50-1,58)	0,704
>8 anos	47	Referência		83	Referência	
Estado civil						
Com companheiro	49	Referência		87	Referência	
Sem companheiro	51	1,30(0,70-2,38)	0,394	86	0,95(0,55- 1,62)	0,856
Tabagista						
Sim	45	0,58(0,29-1,14)	0,259	86	0,71(0,39-1,27)	0,250
Não	52	Referência		82	Referência	
Etilista						
Sim	50	1,14(0,57-2,27)	0,704	83	1,38(0,73-2,53)	0,284
Não	51	Referência		81	Referência	
Tipo Histológico						
CDI	49	3,21(0,44-23,2)	0,249	90	22(0,20– 2406,2)	0,193
Outros	60	Referência		80	Referência	
Estadiamento clínico						
I - IIA	57	Referência		109	Referência	
IIB - IV	46	4,2(1,78-9,90)	0,001	75	4,05(1,91-8,58)	<0,001
Subtipo Molecular						
Luminal	52	0,42(0,21-0,82)	0,012	89	1,51(0,77-2,94)	0,222
Outros	41	Referência		74	Referência	
Tratamento Neoadjuvante						
Sim	48	1,09(0,60-1,99)	0,760	81	1,35(0,79- 21,71)	0,271
Não	50	Referência		88	Referência	
Tratamento cirúrgico						
Sim	54	Referência		96	Referência	
Não	23	9,82(5,34-18)	<0,001	24	11,5(6,1-21,7)	<0,001
Linfonodo positivo						

Sim	51	1,02(0,57-1,82)	0,931	84	1,27(0,75-2,15)	0,367
Não	48	Referência		87	Referência	

Na análise multivariada, avaliamos a associação do status HIV, incluindo nos modelos de Cox, aquelas variáveis clínicas e tumorais que apresentaram associação com o desfecho na análise univariada. Observamos que o status HIV manteve associação de risco, mesmo após o ajuste por aquelas variáveis. O modelo que melhor se adequou foi o ajustado pelo subtipo molecular e pela escolaridade (HR = 1,95 IC= 1,03-3,70) em 60 meses. Tabela 5.10

Tabela 5.10 Análise multivariada dos fatores associados a sobrevida global em pacientes com câncer de mama no período de 2000 à 2014.

	Sobrevida global (60 meses) *		Sobrevida global (120 meses) *	
	HR (IC)	P-Valor	HR (IC)	P-Valor
Status HIV				
HIV+	1,95(1,03-3,70)	0,041	1,55(0,82-2,93)	0,173
HIV-	Referência		Referência	

*análise ajustada por escolaridade e subtipo molecular

5.2.1.7. Taxa de sobrevida global dos pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.

Para análise de SG as pacientes foram seguidas do diagnóstico de câncer de mama até 120 meses. Não houve diferença na SG em 120 meses quando comparamos as pacientes HIV+ e HIV-, no entanto encontramos diferenças na sobrevida global em 60 meses ($p=0,026$), 55% e 69% respectivamente. O tempo de seguimento foi mais curto para pacientes HIV+ quando comparados a pacientes HIV- (51 meses *versus* 89 meses). Figura 5.7

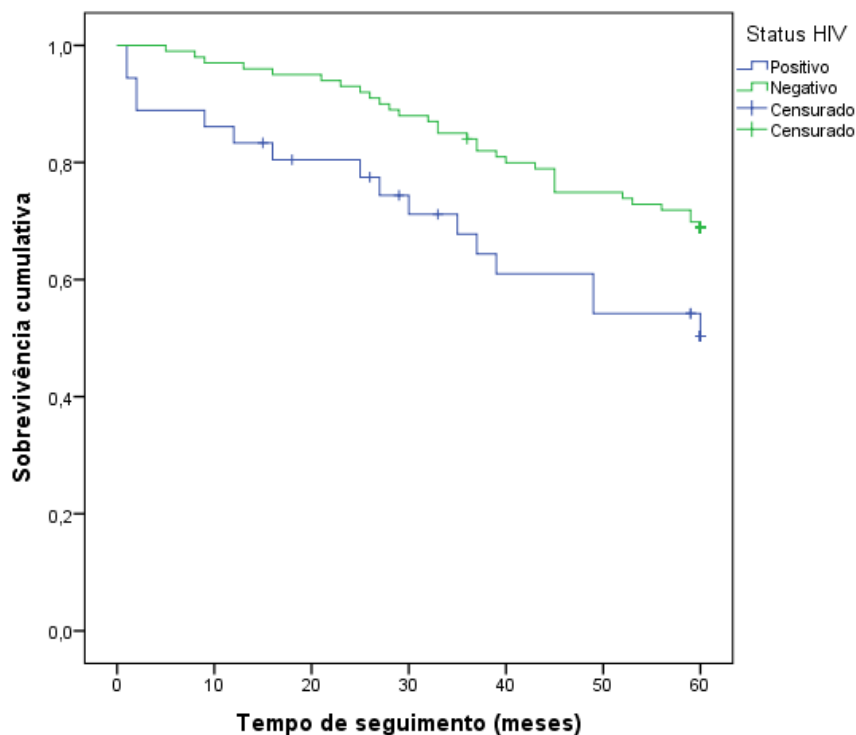


Figura 5.7 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre os pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.

5.1.2.8 Análise univariada dá associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global

Para avaliar os fatores associados à pior sobrevida específica por câncer utilizamos o modelo de Cox. Na análise univariada não encontramos associação da infecção pelo HIV para pior sobrevida específica por câncer (HR 1,50 IC= 0,74-3,03), no entanto encontramos associação de risco para o estadiamento clínico (HR = 3,76 IC= 1,86-7,60), (HR = 3,64 IC= 11,97-6,72) em 60 e 120 meses respectivamente, tratamento cirúrgico foi um fator de proteção (HR = 0,07 IC= 0,03-0,14) (HR = 0,07 IC= 0,04-0,14) IC= 0,21-0,82) em 60 e 120 meses. E o subtipo molecular (HR 2,45 IC= 1,17-5,11) em 60 meses (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 Análise univariada dos fatores associados à sobrevida específica em pacientes com câncer de mama no período de 2000 a 2014.

	Sobrevida específica 60 meses			Sobrevida específica 120 meses		
	Tempo Médio	HR (IC)	P-valor	Tempo Médio	HR (IC)	P-valor
Status HIV						
HIV+	45	1,50(0,74-3,03)	0,256	76	1,72(0,82-3,23)	0,088
HIV-	52	Referência		93	Referência	
Idade						
<65	49	1,72(0,76-3,92)	0,191	107	0,74(0,36-1,49)	0,403
>65	56	Referência		86	Referência	
Raça						
Branca	51	0,87(0,48-1,66)	0,690	91	0,78(0,44-1,38)	0,408
Não branca	50	Referência		86	Referência	
Escolaridade						
<8 anos	50	0,57(0,29-1,10)	0,094	89	0,79(0,43-1,45)	0,451
>8 anos	53	Referência		90	Referência	
Estado civil						
Com companheiro	50	1,01(0,52-1,95)	0,973	89	0,97(0,74-1,72)	0,939
Sem companheiro	51	Referência		90	Referência	
Tabagismo			0,294			
Sim	53	0,67(0,32-1,40)		85	0,67(0,35-1,28)	0,233
Não	50	Referência		95	Referência	
Etilismo			0,702			
Sim	50	1,16(0,54-2,48)		84	0,70(0,37-1,35)	0,296
Não	51	Referência		91	Referência	
Tipo Histológico						
CDI	50	22,2(0,6-71,0)	0,292	83	22,2(0,13-36,2)	0,232
Outros	49	Referência		82	Referência	
Estadiamento clínico						
I – IIA	56	Referência			Referência	
IIB – IV	44	3,76(1,86-7,60)	0,0001	104	3,64(1,97-6,72)	0,0001
Subtipo Molecular						
Luminal	53	2,45(1,17-5,11)	0,017	93	0,59(0,29-1,21)	0,154
Outros	43	Referência		75	Referência	
Tratamento Neoadjuvante						
Sim	50	0,99(0,50-1,94)	0,983	84	1,34 (0,75-2,39)	0,322
Não	51	Referência		91	Referência	
Tratamento cirúrgico						
Sim	55	0,07(0,03-0,14)	0,0001	99	0,07(0,04-0,14)	0,0001
Não	23	Referência		24	Referência	
Linfonodo positivo						
Sim	52	0,91(0,48-1,74)	0,791	87	1,26(0,71-22,2)	0,417
Não	49	Referência		90	Referência	

5.2.1.8. Taxa de sobrevida específica por câncer para pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.

Para análise da SEC as pacientes foram seguidas do diagnóstico de câncer de mama até a morte específica por câncer. Não houve diferença nas taxas de sobrevida quando comparamos as pacientes HIV+ e HIV- ($p=0,252$), 69% e 73% respectivamente.

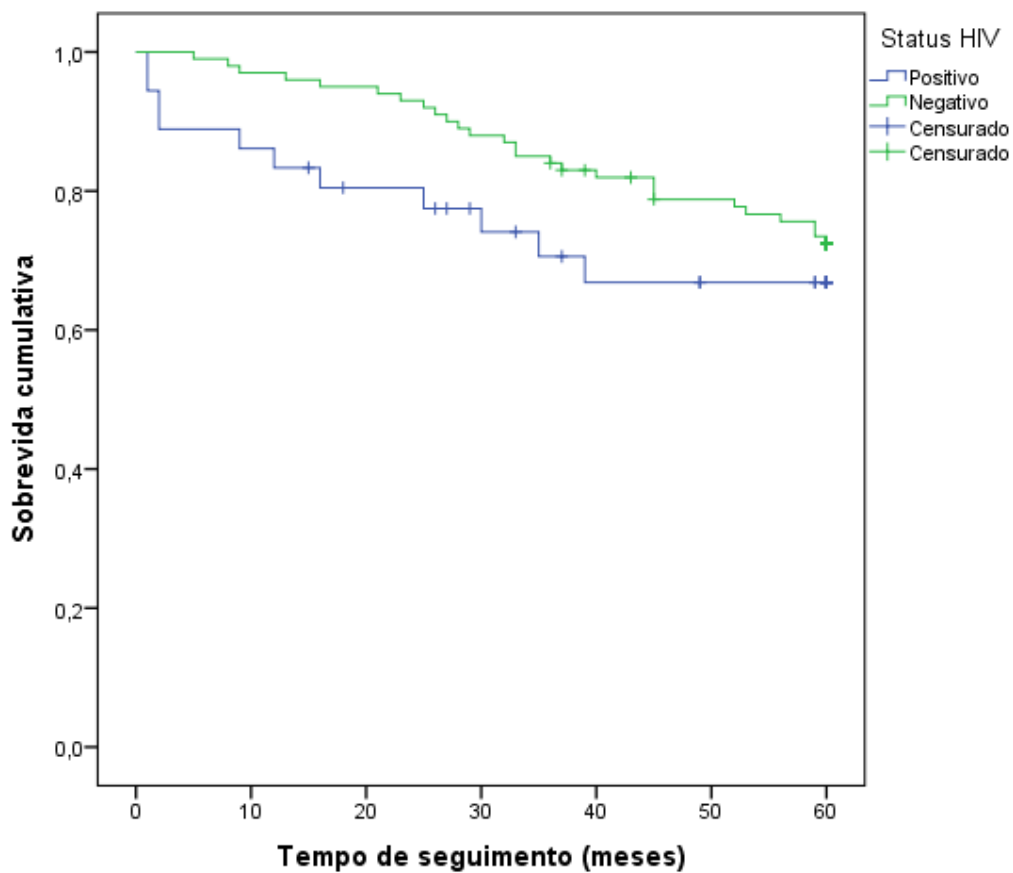


Figura 5.8 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida específica por câncer entre as pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.

5.2.1.9. Associação da infecção pelo HIV com a sobrevida livre de doença (SLD)

Para análise de SLD foram considerados os pacientes que realizaram a cirurgia radical ou conservadora. Das 30 mulheres HIV+ e 87 mulheres HIV- incluídas nesta análise, 10 mulheres HIV+ e 21 HIV- tiveram recidiva em até cinco anos. No entanto, não encontramos diferenças nas taxas de sobrevida quando comparamos as pacientes HIV+ e HIV- ($p=0,121$), 66% e 75% respectivamente (HR 0,55 (0,26-1,18)).

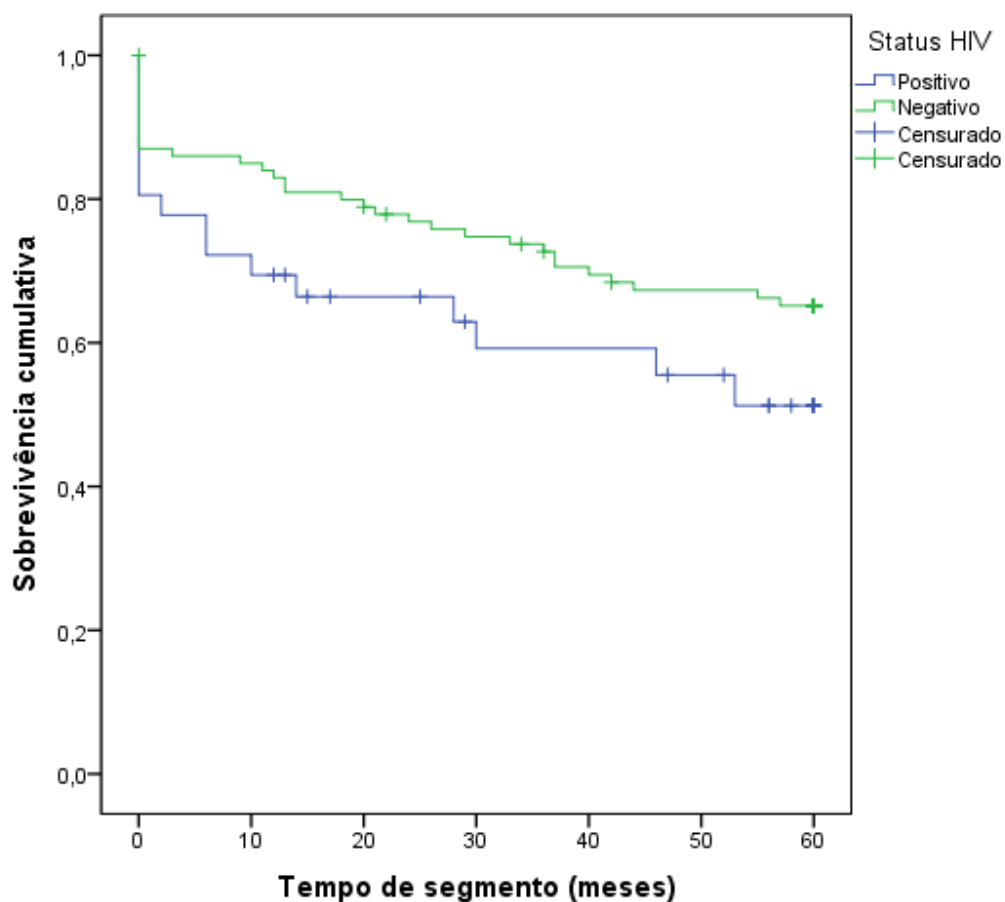


Figura 5.9 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença entre os pacientes HIV+ e HIV- com câncer de mama.

5.2.2.0. Dados clínicos da infecção pelo HIV+ das pacientes com câncer de mama.

Das 36 mulheres infectadas pelo HIV, 24 (67%) tiveram dados da contagem de células CD4 próximo ao diagnóstico de câncer e, para aquelas com dados, a média da contagem de células CD4 próximo ao diagnóstico foi de 565 células/ml (intervalo interquartil 122–1347). E para carga viral teve uma mediana de 4.500 cópias/ml (intervalo interquartil <34–230.122). Vinte e uma mulheres HIV positivas (58%) estavam em uso de antirretroviral próximo ao diagnóstico de câncer no INCA. Das pacientes com resultado de CD4 um paciente estava em aids. Entre as 36 mulheres HIV+, apenas dois pacientes apresentaram dados de coinfeção, as duas pacientes eram coinfectadas com HVC (tabela 5.12).

Tabela 5.12 Dados clínicos da infecção pelo HIV+ das pacientes com câncer de mama no período do estudo.

Variáveis	N (%)
Em tratamento antirretroviral *	21(58)
Mediana de contagem das células TCD4+ (Céls/mm ³) próximo ao diagnóstico de câncer (IQ) ^{&}	513 (122-1193)
Mediana de carga viral do HIV (cópias/ml) próximo ao diagnóstico de câncer (IQ) **	4.500 (34-203.122)
Contagem de TCD4+ (Céls/mm ³)	
<200 Céls/mm ³	1 (4,3)
=ou>200	21 (95,7)
Contagem de carga viral (cópias/ml)	
>1000	2 (9,1)
<1000	4(18,2)
Indetectável	16(72,7)

*15 sem informação, [&]baseado em 24 pacientes, ^{**} baseado em 22 pacientes

5.2.2. Estudo de coorte retrospectiva controle pareado – Linfoma não Hodgkin difuso de grande células B

5.2.2.1. Pareamento

Foram selecionados 100 pacientes HIV+ e 169 pacientes HIV-. Dos 100 pacientes HIV+, 75 foram pareados para 2 pacientes HIV-, 25 pacientes pareados para 1 paciente HIV+. Na coleta ao prontuário foram identificados nove casos com diagnóstico de outro tipo de LNH, estes foram excluídos. (Figura 5.10).

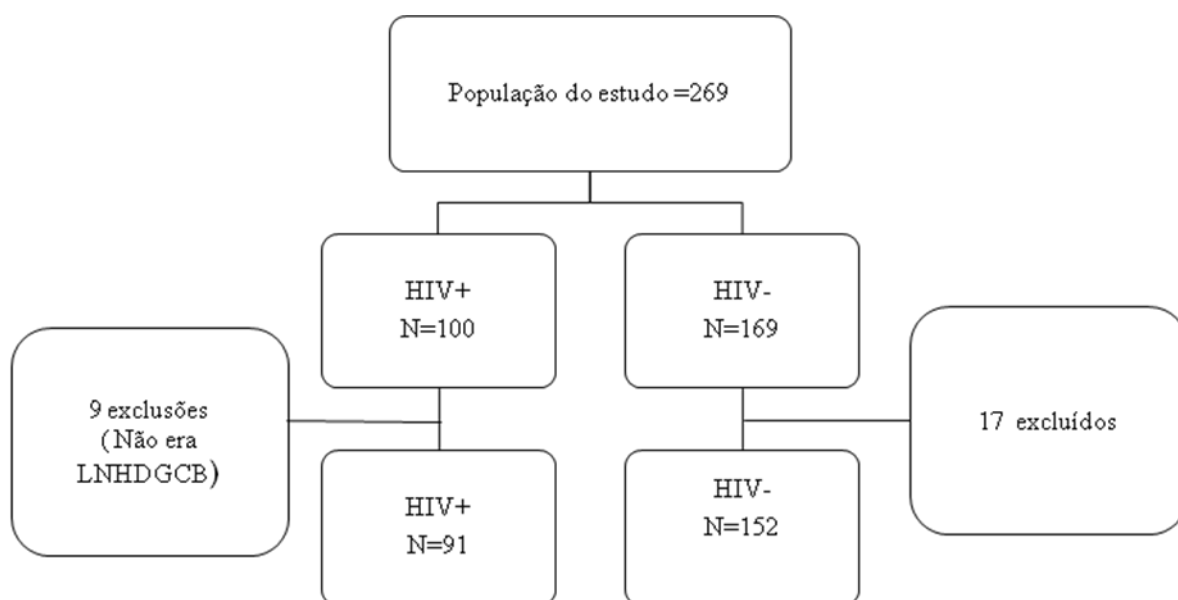


Figura 5.10 Fluxograma de identificação da população de estudo.

5.2.2.2. Descrição das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com LNHDGCB (HIV+ e HIV-)

Ao comparar os grupos não observamos diferença estatisticamente significativa para a maioria das variáveis. Os pacientes eram relativamente jovens com a mediana idade de 45 anos para ambos os grupos. O ano de diagnóstico e idade foram selecionados como variáveis de pareamento e por isso apresentaram distribuição similar entre os grupos. A maioria dos pacientes eram de raça branca, com menos de 8 anos de estudo, não tabagista e não etilista. Encontramos diferenças na distribuição dos dados para as variáveis sexo e estado civil, os pacientes HIV+ eram predominantemente sem companheiro (59%) e do sexo masculino (72%) (p-valor= 0,005)

Tabela 5.13 Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com LNHDGCB no INCA de 2000 a 2014.

	HIV positivo		HIV negativo		<i>p</i> -valor
	Nº	%	Nº	%	
Total	91		152		
Idade (media-DP) ^a	44(11,2)	-	45 (13,4)	-	0,428
Sexo					0,004
Feminino	25	27,5	69	45,4	
Masculino	66	72,5	83	69,0	
Ano do diagnóstico ^a					0.634
2000-2004	38	41,8	69	45,4	
2005-2009	31	34,1	54	35,5	
2010-2014	22	24,2	29	19,1	
Raça					0.096
Branca	55	60,4	105	69,5	
Não branca	36	39,6	46	30,5	
Escolaridade					
< 8 anos	55	60,4	95	62,5	0,494
≥ 8 anos	36	39,6	55	36,2	
Sem informação ^b	2	-	-	-	
Estado civil					0,003
Sem companheiro	54	59,3	58	38,2	
Com companheiro	37	40,7	91	59,9	
Tabagista					0,139
Tabagista/ ex-tabagista	30	36,6	37	28,5	
Não tabagista	52	63,4	93	71,5	
Sem informação ^b	9	-	22	-	
Etilista					0.316
Etilista/ex-etilista	25	30,1	34	26,2	
Não etilista	58	69,9	96	73,8	
Sem informação ^b	8	-	22	-	

Nota: N, Número total de casos; IMC, índice de massa corporal. ^a Variável de pareamento; ^b As variáveis com ausência de informação não foram incluídas nos cálculos das percentagens ou nos valores de *p* e teste qui-quadrado. Em negrito, valores estatisticamente significantes.

A tabela 5.14 apresenta as características clínicas e tumorais dos pacientes com LNHDGCB incluídos no estudo caso-controle. O tipo histológico e o estadiamento clínico foram variáveis de pareamento por isso apresentaram distribuição similar entre os grupos. O estadiamento IV foi o mais frequente em ambos os grupos com quase 40% do total dos casos. Em relação ao tratamento, a maioria dos pacientes tiveram como tratamento padrão a quimioterapia e cerca de 86% deles trataram com o protocolo CHOP. A variável Índice prognóstico internacional (IPI) apresentou diferença na sua distribuição quando comparamos os pacientes HIV+ e HIV-, grande parte dos pacientes HIV+ tiveram um IPI de risco intermediário alto (35%), enquanto que os pacientes HIV- tiveram um IPI de risco baixo (74%), no entanto essa variável apresentou um número considerável de falta de informação, o que impossibilitou uma melhor análise.

Tabela 5.14 Características tumorais e de tratamento dos pacientes com LNHDGCB HIV+ e HIV- atendidos no INCA no período do estudo

Características	HIV positivo		HIV negativo		p-valor
	Nº	%	Nº	%	
Total	91	100	152	100	
Tipo histológico ^a					0,579
LNHDGCB	91	100	152	100	
Estadiamento clínico*					0,914
I	12	13,8	18	12,3	
II	23	26,4	42	28,8	
III	20	23,0	29	21,0	
IV	32	36,8	57	38,2	
BMO ao diagnóstico					0,125
Positivo	8	10,3	17	17,5	
Negativo	70	89,7	80	82,5	
Sem informação	13	-	55	-	
Tratamento quimioterápico					0,308
Sim	85	93,4	125	90,6	
Não	6	6,6	13	9,4	
Tipo quimioterápico					0,028
CHOP	74	86	104	86	
R-CHOP	5	5,8	15	12,4	
Outros	7	8,1	2	1,7	
Sem informação	5	-	30	-	
IPI					0,001
Baixo risco (0-1)	6	23,1	19	70,4	
Risco intermediário (2)	5	19,2	6	22,2	
Risco intermediário alto (3)	9	34,6	2	7,4	
Risco Alto (4-5)	6	23,1	0	0,0	
Dados não coletados	65	-	125	-	

Nota: N, Número total de casos. ^a Variável de pareamento; ^b As variáveis com ausência de informação não foram incluídas nos cálculos das percentagens ou nos valores de *p* e teste qui-quadrado. Em negrito valores estatisticamente significantes.

5.2.2.3. Morte específica por câncer e morte por outras causas

Com relação às mortes encontradas nessa população, um total de 112 (46,1%) óbitos, foi observado. Para os pacientes HIV+ às mortes encontradas foi de 47,3% (n=43) e dessas 73,8% (n=31) morreram especificamente por câncer, 21,4% (n=9) morreram de AIDS e 4,8% (n=2) morreram por outras causas. Nos pacientes HIV- houve 45% de mortes (n=69), e destas 86% (n=46) tiveram como principal causa de morte o câncer, e 13,2% morreram por outras causas.

5.2.2.4. Preditores de sobrevida global e específica por câncer de acordo com o status HIV

A tabela 5.15 e 5.16 mostra a associação das características dos pacientes com a sobrevida global e a sobrevida específica por câncer em uma análise univariada para 12 meses e 60 meses. Foi observada uma forte associação pelo HIV com a pior sobrevida em um ano, tanto para sobrevida global quanto para sobrevida específica (HR 1,98 IC= 1,20-3,25) (HR=1,96 IC=1,10-3,49) respectivamente. Para a sobrevida em 60 meses a associação com a infecção pelo HIV se manteve apenas para a sobrevida específica (HR 1,53 95% IC 1,07-2,66). A escolaridade esteve associada a pior sobrevida global (HR=1,82 IC=1,06-3,12) e o estado civil esteve associado a pior sobrevida específica por câncer (HR=1,73 IC=1,09-2,44). O tabagismo e o etilismo apresentaram associação de risco para ambas sobrevidas, global e específica (HR=2,90 IC=1,87-4,51) e (HR=3,98 IC= 2,33-6,70) para o tabagismo e (HR= 1,75 IC=1,11-2,76) (HR=2,15 IC=1,26-3,66) para o etilismo.

O estadiamento clínico avançado apresentou uma forte associação com o risco de morte por qualquer causa (HR= 2,36 IC= 1,49-3,73) e morte específica por câncer para ambos os períodos (HR= 2,65 IC = 1,51-4,66).

Tabela 5.15 Análise univariada dos fatores associados a sobrevida global e específica em pacientes com LNDGCB em um ano.

	Sobrevida Global 12 meses			Sobrevida específica por câncer 12 meses		
	Tempo Médio	HR (IC)	P-valor	Tempo Médio	HR (IC)	P-valor
Status HIV						
HIV+	9	1,98(1,20-3,25)	0,007	9	1,96 (1,10-3,49)	0,022
HIV-	10	Referencia		10	Referencia	
Sexo						
Masculino	10	1,30 (0,77-0,20)	0,323	10	1,37(0,74-2,54)	0,311
Feminino	10	Referencia		10	Referencia	
Idade						
<60	10	0,48(0,19-1,21)	0,124	10	1,46(0,58-3,71)	0,418
>60	10	Referencia		10	Referencia	
Raça						
Branca	10	0,91(0,54-1,54)	0,742	10	0,64(0,51-1,73)	0,862
Não branca	10	Referencia		10	Referencia	
Escolaridade						
<8 anos	10	0,89(0,53-1,50)	0,674	10	1,40(0,64-2,62)	0,243
>8 anos	10	Referencia		10	Referencia	
Estado civil						
Com companheiro	11	Referencia		10	Referencia	
Sem companheiro	10	1,72(1,03-2,89)	0,035	10	0,66(0,37-1,18)	0,161
Tabagismo						
Sim	9	2,29(1,30-4,01)	0,004	9	2,71(1,41-5,18)	0,002
Não	11	Referencia		10	Referencia	
Etilismo						
Sim	9	1,73(0,97-3,09)	0,062	9	2,08(1,08-4,02)	0,028
Não	11	Referencia		10	referencia	
Estadiamento clínico						
< que III	11	Referencia		11	Referencia	
III - IV	9	2,46(1,34-4,49)	0,003	9	2,94(1,41-6,13)	0,004
Tratamento Quimioterápico						
Sim	11	Referencia		10	Referencia	
Não	7	3,18(1,60-6,31)	0,001	8	2,52(1,06-6,00)	0,036

Tabela 5.16 Análise univariada dos fatores associados a sobrevida global e específica em pacientes com LNDGCB no período de 2000 a 2014.

	Sobrevida Global 60 meses			Sobrevida específica por câncer 60 meses		
	Tempo médio	HR (IC)	P-valor	Tempo médio	HR (IC)	P-valor
Status HIV						
HIV+	36	1,48(0,99-2,22)	0,053	40	1,53(1,07-2,33)	0,037
HIV-	42,7	Referência		48	Referência	
Sexo						
Masculino	39	1,16 (0,77-1,16)	0,458	44	1,21(0,80-1,91)	0,321
Feminino	42	Referência		46	Referência	
Idade						
<60	39	0,78(0,42-1,43)	0,430	44	0,84(0,46-1,57)	0,845
>60	42	Referência		45	Referência	
Raça						
Branca	41	0,59(0,73-1,20)	0,277	46	0,75(0,56-1,20)	0,258
Não branca	37	Referência		42	Referência	
Escolaridade						
<8 anos	38	1,37(0,89-2,11)	0,143	43	1,82(1,06-3,12)	0,028
>8 anos	42	Referência		48	Referência	
Estado civil						
Com companheiro	44	Referência		48	Referência	
Sem companheiro	38	1,73(1,09-2,44)	0,017	41	0,63(0,39-1,01)	0,058
Tabagismo						
Sim	30	2,90(1,87-4,51)	<0,001	33	3,98 (2,33-6,70)	<0,001
Não	47	Referência		51	Referência	
Etilismo						
Sim	35	1,75(1,11-2,76)	0,015	39	2,15(1,26-3,66)	0,004
Não	43	Referência		49	Referência	
Estadiamento clínico						
< que III	47	Referência		52	Referência	
III - IV	35	2,36(1,49-3,73)	<0,001	40	2,65(1,51-4,66)	0,001
Tratamento Quimioterápico						
Sim	42	Referência		46	Referência	
Não	27	2,37(1,29-4,36)	0,005	39	2,10(1,21-4,56)	0,006

5.2.2.5. Associação da infecção pelo HIV com a sobrevida global e específica

Na análise multivariada, avaliamos a associação do status HIV no desfecho de óbito por qualquer causa e óbito por câncer. Incluindo no modelo de Cox aquelas variáveis clínicas e tumorais que apresentaram associação com o desfecho na análise univariada. Observamos que mesmo após o ajuste a infecção pelo HIV manteve associação com uma pior sobrevida global e específica em 12 meses (HR=1,97 IC=1,12-3,46) (HR=2,02 IC=1,05-3,86) respectivamente, e se manteve para a sobrevida específica por câncer em 60 meses (HR = 1,75 IC= 1,04-2,95) Tabela 5.17 e 5.18

Tabela 5.17 Análise multivariada dos fatores associados a sobrevida global e específica em pacientes com LNDGCB em 12 meses.

	Sobrevida global 12 meses		Sobrevida específica por câncer 12 meses	
	HR (IC)**	P-Valor	HR(IC)*	P-valor
Status HIV HIV+ HIV-	1,97 (1,12-3,46) Referência	0,018	2,02 (1,05-3,86) Referência	0,033

*Análise ajustada tabagismo e escolaridade

Tabela 5.18 Associação de infecção pelo HIV com a sobrevida global e específica por câncer para os pacientes com LNHDGCB no período de 2000 à 2014.

	Sobrevida Global 60 meses		Sobrevida específica por câncer 60 meses	
	HR (IC)	P-Valor	HR(IC)*	P-valor
Status HIV HIV+ HIV-	1,48(0,99-2,22) Referência	0,053	1,75(1,04-2,95) Referência	0,031

*Análise ajustada por tabagismo e escolaridade.

5.2.2.6. Taxa de sobrevida global (SG) para pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGCB.

Para análise de sobrevida global os pacientes foram seguidos do diagnóstico de LNHDGCB até a morte por qualquer causa e censurados em 60 meses ou na perda de seguimento. Foi observado uma tendência na sobrevida quando comparamos as pacientes HIV+ e HIV- 54% e 62,6% ($p=0,053$) respectivamente. A média de tempo de seguimento foi de 100 meses para HIV+ e 118 meses para HIV-.

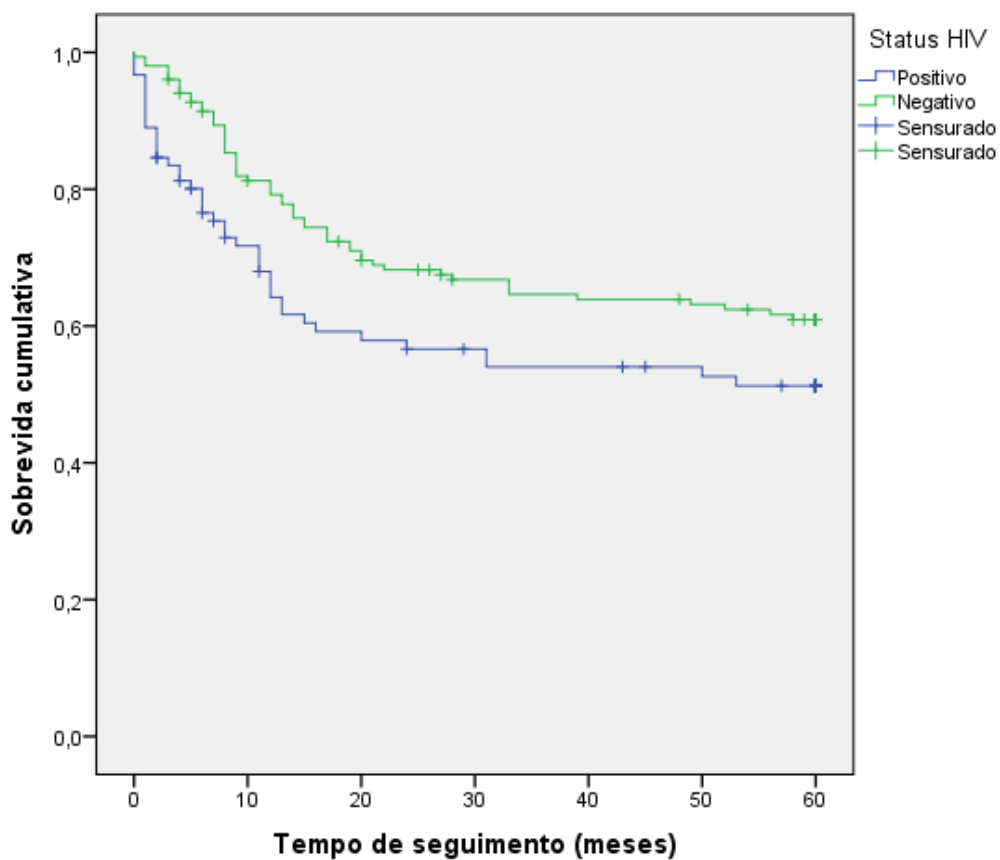


Figura 5.11 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida global entre os pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGCB.

5.2.2.7. Taxa de sobrevida específica por câncer para os pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGC

Para análise de sobrevida específica por câncer, os pacientes foram seguidos do diagnóstico de LNHDGC até o óbito por câncer e censurados em 60 meses ou na perda de seguimento. Foi observada diferença na sobrevida quando comparamos pacientes HIV+ e HIV-, 65% e 75% respectivamente ($p=0,031$).

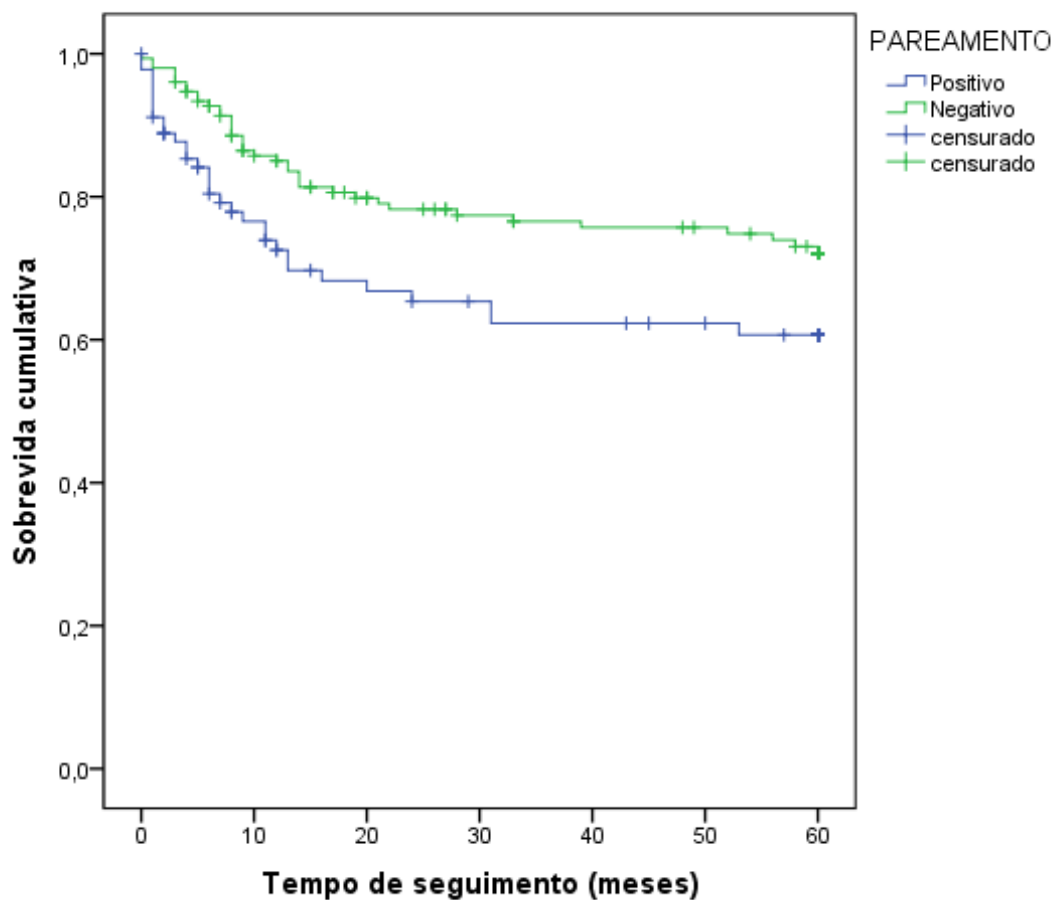


Figura 5.12 Análise de Kaplan-Meier da sobrevida específica por câncer entre os pacientes HIV+ e HIV- com LNHDGC.

5.2.2.8. Dados clínicos da infecção pelo HIV para os pacientes com LNHDGCB.

Dos 91 pacientes infectadas pelo HIV, 67 (73%) tiveram dados da contagem de células CD4 próximo ao tratamento do câncer e 42% tiveram informações sobre a carga viral, para aquelas com dados, a média da contagem de células CD4 ao diagnóstico de câncer foi de 334 células/ml (intervalo interquartil 119–1340) e para carga viral a mediana foi de 30.305 cópias/ml (intervalo interquartil <34–9150000). Setenta e dois pacientes (87%) estavam em uso de antirretroviral no momento do diagnóstico de câncer no INCA. Cerca de 40% dos pacientes estavam em aids no momento do diagnóstico de câncer. Entre os 91 pacientes HIV+, apenas 16 pacientes apresentaram dados de coinfeção, a maioria com coinfeção por HBV, (tabela 5.17).

Tabela 5.19 Resumo dos dados clínicos da infecção pelo HIV disponíveis para os pacientes com LNHDGCB.

Variáveis	N (%)
Em tratamento antirretroviral *	72(87)
Mediana de contagem das células TCD4+ (Céls/mm ³) próximo ao diagnóstico de câncer (IQ) ^{&}	334 (119-1340)
Mediana de carga viral do HIV (cópias/ml) próximo ao diagnóstico de câncer (IQ) **	30.305 (34-9150000)
contagem das células TCD4+ (Céls/mm ³)	
<200	30 (44,8)
=ou> 200	37 (55,2)
Contagem de carga viral (cópias/ml)	
Indetectável	15(39,5)
<1000	2(5,3)
=ou>1000	21(55,2)

*38 sem informação, [&]baseado em 67 pacientes, ^{**} baseado em 38 pacientes

6. DISCUSSÃO

O câncer tem sido associado à infecção pelo HIV desde o início da epidemia de HIV/aids, indivíduos acometidos por esta infecção, apresentam maior risco para o desenvolvimento de câncer se comparado à população geral, e por vezes apresentam pior prognóstico (GUIGUET, et al., 2009, SIGEL, *et al.*, 2011, SHEIL, et al., 2017). Com o envelhecimento dessa população o risco para alguns tipos de câncer tem se tornado mais evidente (MAHALE, et al., 2018). O presente estudo avaliou o perfil e prognóstico de alguns tipos de câncer na população HIV positivo, e trouxe informações relevantes no cenário epidemiológico brasileiro para esta população. Ressalta-se que este estudo foi o primeiro a analisar o prognóstico desses pacientes em uma instituição de referência no tratamento de câncer no Brasil. Tendo como base a construção de um banco de dados contendo informações clínicas sobre a infecção do HIV+ e tratamento de câncer, que poderá ser consultado para novos estudos.

Essa primeira parte do estudo foi de caráter descritivo, os dados aqui apresentados possibilitaram a familiarização com as informações de câncer bem como o conhecimento e identificação dos pacientes HIV+. Os dados fornecidos pelo sistema de informação do INCA permitiu acessar as informações de testagem para HIV, o que possibilitou identificar a maioria dos pacientes HIV+ no período do estudo. A testagem para HIV ocorreu com maior frequência entre os anos de 2001 a 2004. Os pacientes mais testados foram aqueles com CDA, sendo o LNH o mais testado. Dentre os CNDA, os mais testados foram os pacientes com leucemias, LH.

Foram identificados 743 pacientes HIV+ com cânceres matriculados e tratados na instituição no período do estudo, a prevalência do HIV foi de 1%, o que contrasta com a prevalência da infecção pelo HIV na população geral, que é de aproximadamente 0,4%, (MINISTERIO DA SAÚDE, 2020). E pode ser explicado pela influência dos cânceres definidos de aids que, apesar de apresentarem redução na incidência em pacientes HIV+ após a introdução da HAART, ainda permanecem como os mais prevalentes (POIZOT-MARTIN, *et al.*, 2021).

Ao analisarmos a prevalência do HIV nos grupos de CDA e CNDA, foi observado que o sarcoma de Kaposi foi o mais prevalente no CDA, conforme é reportado na literatura (MARTIN, *et al.*, 2020), apesar do sarcoma de Kaposi ser o muito frequente em pacientes HIV+, também foi encontrado nessa pacientes HIV-. A literatura mostra que o

sarcoma de Kaposi, apesar de raro também pode ser encontrado em outras populações (SHERVIN, et al., 2019). Para os CNDA, foi observada maior prevalência para o câncer de olhos e anexos e LH. A alta prevalência do HIV nos pacientes com câncer de olhos e anexo talvez seja justificada pelo maior número de testagem nestes casos, bem como pelo tamanho da amostra. Já o LH está entre os mais frequentes CNDA, dados da literatura mostram que o LH ocorre no início da infecção pelo HIV, onde a contagem de células CD4⁺ é alta e o sistema imune ainda está competente (SHEIL, et al., 2018, POIZOT-MARTIN, et al., 2021)

Ao comparar pacientes HIV+ com a população geral foi observado que os pacientes HIV+ tiveram diagnóstico de câncer em idade mais jovem, bem como a idade também mais jovem ao óbito Tabela 5.1. Foi verificado que o perfil dos pacientes HIV+ estratificado por CDA, que a idade mediana ao diagnóstico foi menor para o sarcoma de Kaposi, no entanto para os 3 tipos de CDA a maioria dos casos foram diagnosticados em estágio avançado da doença e a maioria dos pacientes eram solteiros e do sexo masculino, não considerando o câncer de colo de útero.

Nessa etapa foram selecionados os cânceres de mama e o LNHDGCB para avaliar a associação da infecção pelo HIV no prognóstico de câncer desses pacientes. É importante destacar que o presente estudo foi realizado em uma instituição de referência para o tratamento de câncer no Brasil. O que foi de extrema relevância, considerando o cenário ainda muito recente de pessoas vivendo com HIV no contexto de tratamento de câncer no Brasil.

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres no mundo e um importante causa mortalidade na população feminina (WHO, 2020). No Brasil existem políticas de rastreamento para o câncer de mama e o acesso ao tratamento está disponível à população. Entre as mulheres HIV+ no mundo essa neoplasia é observada como o CNDA mais comum, representando aproximadamente 12% do total de novos casos e 25% do total de cânceres (GROVER S, et al., 2018)

O estudo incluiu 136 pacientes, sendo 36 pacientes HIV+ e 100 pacientes HIV-. Em relação aos dados sociodemográficos, foram encontradas diferenças no que diz respeito ao status civil, a maioria das pacientes eram solteiros. Esses resultados corroboram com os dados na literatura, onde a prevalência de soro conversão é maior para indivíduos sem parceiro sexual fixo ou solteiro (RAMJEE, et al., 2016, SHISANA, et al., 2016).

A maioria das pacientes HIV+ foi diagnosticada com câncer de mama em estágio II e III, sendo que mais de 80% eram receptores de estrogênio positivo, e tiveram a cirurgia

como principal tipo de tratamento, associada ou não a quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou/e radioterapia. Com relação ao estadiamento clínico, nossos achados foram semelhantes entre pacientes HIV+ e HIV-, pois as pacientes foram pareadas por essa variável para melhor comparação nas análises. No entanto, diversos estudos na literatura, mostraram que pacientes HIV+ com câncer de mama apresentam estágio do câncer mais avançado se comparado aos pacientes HIV- e isso tem impactado negativamente no prognóstico de câncer (SSEGGWANYI, *et al.*, 2011, SHEIL, *et al.*, 2015, COHILL, *et al.*, 2019, BRANDÃO M, *et al.*, 2021).

O tratamento das pacientes foi baseado no estadiamento clínico para ambos os grupos, e é importante destacar que não existe diferença nos protocolos de tratamento para pacientes com câncer de mama HIV+ e HIV- na instituição E, portanto, o tratamento foi utilizado como variável de ajuste.

Com relação aos óbitos, a maioria das pacientes HIV+ morreu de câncer de mama, poucas morreram por outras causas e não houve nenhuma paciente com morte por aids. Com relação aos desfechos, avaliamos a sobrevida global (SG), específica (SE) e livre de doença (SLD) no período de 60 e 120 meses, não foi encontrada associação para sobrevida específica e sobrevida livre de doença nos dois períodos. Porém, observamos uma associação significativa da infecção pelo HIV com uma pior sobrevida global em 60 meses. Nossos resultados mostraram que após cinco anos de acompanhamento não houve diferença nas taxas de sobrevida entre pacientes HIV+ e HIV-.

Foi observada associação entre infecção pelo HIV com sobrevida global mesmo após o ajuste para estadiamento clínico, tipo histológico, subtipo molecular e escolaridade. (HR 1,95; IC 95% 1,03-3,70). Nossos achados corroboram com diversos estudos. Uma pior sobrevida também foi observada em pacientes HIV+ em outros países (PHAKATHI B, *et al.*, 2021, BRANDÃO M, *et al.*, 2021). Os desfechos de câncer nessa população bem como o seu prognóstico têm sido investigados. Sabe-se que diversos fatores influenciam o prognóstico de câncer de mama na população geral como idade mais jovem no diagnóstico, diagnóstico tardio de câncer e resposta mais pobre à quimioterapia (CALABRESI, *et al.*, 2012, CUBASCH, *et al.*, 2013, PARAMESWARAN, *et al.*, 2014;). Neste estudo essas variáveis foram utilizadas como variáveis de pareamento o que nos permitindo uma análise mais precisa da associação da infecção pelo HIV na sobrevida dos pacientes com câncer de mama.

Um segundo tumor avaliado foi o LNHDGCB, esse é um importante CDA e um dos subtipos mais encontrados em pacientes HIV+. O estudo incluiu 243 pacientes, sendo 91

HIV+ e 152 HIV-. Não encontramos diferenças para maioria das variáveis sociodemográficas. Encontramos diferenças para a variável sexo e estado civil, a maioria dos pacientes com LNHDGCB eram sexo masculino e predominantemente sem companheiro. Para os resultados sobre os dados clínicos do tumor, encontramos 40% dos pacientes em estadiamento IV, em relação ao tratamento, a maioria dos pacientes teve o protocolo CHOP como tratamento padrão. A variável Índice prognóstico internacional (IPI) apresentou diferença na sua distribuição quando comparamos os pacientes HIV+ e HIV-, grande parte dos pacientes HIV+ tiveram um IPI de risco intermediário alto (35%), enquanto que os pacientes HIV- tiveram um IPI de risco baixo (74%), no entanto essa variável apresentou um número considerável de falta de informação, pois para grande parte dos pacientes HIV- não foi possível acessar os prontuários físicos, onde essas informações estavam disponíveis no momento da primeira consulta. O INCA passou por um processo de mudança de empresa que armazena esses prontuários e por isso os prontuários ficaram impossibilitados de serem acessados por um período longo.

O índice prognóstico internacional (IPI) foi desenvolvido em 1993, a partir de um estudo realizado com 2031 pacientes. O IPI fornece uma previsão prognóstica em pacientes com LNH agressivos tratados com esquema quimioterápico-padrão (CHOP). Cada fator apresentado pelo paciente recebe um ponto quando presente, e zero quando ausente, podendo a pontuação total variar de 0 a 5, sendo que a gravidade da doença está diretamente proporcional ao número de pontos recebidos. A partir da pontuação, os pacientes são divididos em grupos prognósticos: aqueles pacientes que apresentam 0 ou 1 ponto são considerados com baixo risco; 2 pontos como risco intermediário baixo; 3 pontos como risco intermediário alto; e com 4 a 5 pontos são considerados como de alto risco de recorrência. Os fatores contabilizados para geração desses valores são: idade < 60 anos, desidrogenase láctica aumentada, performance status, estadiamento clínico (Escala Ann Arbor) e mais de um sítio extra nodal acometido. Os quatro grupos tiveram uma sobrevida global prevista em 5 anos de: 73% (grupo de baixo risco), 51% (grupo de baixo risco intermediário), 43% (grupo de alto risco intermediário) e 26% (ARMITAGE J O, *et al.*, 2005). Com relação ao tratamento, os pacientes foram tratados de acordo com o estadiamento clínico e o protocolo já bem estabelecido na instituição, o mesmo também foi utilizado como variável de ajuste.

Com relação às mortes, a maioria dos pacientes HIV+ morreu por câncer 73%, no entanto 21% (n=9) dos pacientes morreram por aids e 2 pacientes morem por outras causas. O número elevado de óbitos por aids no nosso estudo pode ser justificado pelo fato de

alguns pacientes terem descoberto o diagnóstico de HIV no momento do diagnóstico do câncer. Segundo o relato médico no prontuário, esses pacientes se encontravam em estágio avançado de aids no momento do diagnóstico de linfoma. Considerando também que o próprio linfoma é um CDA. Além disso, 44% dos pacientes HIV+ estavam com a contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células por mm³, sendo considerado aids pelo CDC. (CDC., 2014).

Com relação aos desfechos para os pacientes com LNHDGCB, foi encontrada forte associação da infecção pelo HIV com a SG e SE em 12 meses mesmo após o ajuste. Nossos achados sugerem que os pacientes HIV+ tiveram menor taxa de sobrevida no primeiro ano de diagnóstico de LNHDGCB quando comparado aos pacientes HIV-.

Foi avaliada também a sobrevida em 60 meses e a infecção pelo HIV manteve a associação com uma pior SE. O alto número de óbitos por LNH encontrado nos nossos achados também tem sido descrito em outros estudos, mesmo após a introdução da terapia antirretroviral. É importante considerar que o LNHDGCB é o mais frequente CDA, sendo bem descrito na literatura que pacientes com níveis muito baixos de contagem de células TCD4 (<200) possuem pior prognóstico se comparado aqueles com contagem mais elevada (CHAO C et al; 2010). Em nossos achados, a contagem de linfócitos TCD4 teve 30% de ausência de informação, o que limitou as nossas análises com relação à sobrevida. No entanto, ao avaliar a sobrevida nos pacientes com contagem de linfócitos TCD4 disponível ao diagnóstico de linfoma, Foi observado que nesses pacientes a sobrevida foi maior quando comparado aos pacientes sem informação ao diagnóstico de TCD4, com 73% e 45% (p-valor <0,001), respectivamente. Porém, no geral, foi encontrado uma SG em 5 anos relativamente baixa com 54%, sendo que outros estudos têm mostrado achados semelhantes ou taxa mais baixas (GOPAL, *et al.*, 2013, HAN, *et al.*, 2016, FOCA, *et al.*, 2018, MANYAU, *et al.*, 2020).

Com relação aos dados clínicos da infecção pelo HIV, apesar da limitação dos dados, foi descrito o perfil imunológico das pacientes com câncer de mama e LNHDGCB. Com relação ao perfil imunológico dos pacientes com câncer de mama ao diagnóstico de câncer, observamos que a maioria das pacientes estava em tratamento antirretroviral e tinha mediana de contagem de linfócitos TCD4 em 513 Cels/mm³, a maioria estava em sucesso terapêutico, pois se encontravam com carga viral indetectável. Para dos pacientes com LNHDGCB, observamos que a maioria dos pacientes tinha carga viral alta, acima de 1000 e cerca de 40% dos pacientes tinham contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células próximas ao diagnóstico de câncer. O acesso precoce ao tratamento antirretroviral e o

monitoramento regular do paciente HIV+, continua sendo fundamental no controle e prevenção do LNH nessa população (Ronner *et al.*, 2019).

Diversos estudos têm sinalizado a importância da terapia antirretroviral no prognóstico e resultados de câncer em pacientes HIV+. Muitas implicações versam sobre o assunto, incluindo a insuficiência de diretrizes disponíveis para o manejo do câncer em pacientes HIV+ que abordem as toxicidades e interações medicamentosas, além de sinalizar a importância PVHIV ser co-tratadas por um oncologista e um infectologista. É importante destacar que o tratamento antirretroviral não deve ser suspenso durante o tratamento de câncer, podendo ser modificado se necessário. (SUNEJA, *et al.*, 2015, SUNEJA, *et al.*, 2016, REID, *et al.*, 2018).

Limitações e potencialidades do estudo

O presente estudo possui algumas limitações que precisam ser mencionadas. A falta de testagem para HIV como protocolo de rotina na instituição foi um fator limitante na identificação dos pacientes HIV+. A implementação de um protocolo de testagem para HIV na instituição seria de suma importância, no intuito de gerar conhecimento e acesso a essa população tão importante de ser estudada no contexto de câncer. O reduzido número de indivíduos HIV+ na população do estudo assim como a qualidade dos dados registrados foram limitações que dificultaram a observação de associações com significância estatística nas análises realizadas tanto para os pacientes com câncer de mama quanto para os pacientes com LNHDGCB. É importante destacar que parte dos dados para os pacientes com LNHDGCB foi coletada apenas no prontuário eletrônico, e o mesmo ainda possui limitações importantes com relação aos dados clínicos do paciente. A Instituição passou por um processo de transição da empresa responsável pelo armazenamento desses prontuários por um período de sete meses. O fato de termos estudado uma coorte histórica que dependia de informações previamente registradas dificultou a reconstrução do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes. Entretanto a análise desta coorte possibilitou avaliar a influência do HIV na sobrevida de pacientes com câncer de mama e LNHDGCB bem como descrever o perfil imunológico desses pacientes ao diagnóstico de câncer. Além disso, o estudo foi um dos poucos ou talvez o único desenvolvido em uma instituição referência no tratamento de câncer no Brasil. Apesar das limitações do estudo foi demonstrado que os pacientes HIV+ tratados para câncer de mama e linfoma no inca apresentam pior sobrevida

se comparados aos pacientes HIV- Por fim os resultados gerados por essa tese resultará em 3 artigos que estão sendo escritos e serão submetidos à publicação em breve

7. CONCLUSÃO

No presente estudo foram identificados 743 pacientes HIV+ atendidos no INCA no período de 2000 a 2014.

O HIV foi mais prevalente entre os pacientes com CDA, sendo mais prevalentes nos pacientes como sarcoma de Kaposi.

Entre os pacientes com CNDA, o HIV foi mais prevalente entre os pacientes com câncer de olhos e anexos e com o Linfoma de Hodgkin.

Os pacientes HIV+ tinham um perfil mais jovem ao diagnóstico de câncer, a maioria do sexo masculino e solteiro.

Foi encontrada uma prevalência da infecção pelo HIV de 1% na instituição no período do estudo, um valor maior do que encontrado na população geral, que é de 0,4.

As taxas de sobrevida global foram menores para as pacientes com câncer de mama quando comparados o status HIV+.

Foi encontrada associação da infecção pelo HIV com uma pior sobrevida global em 60 meses para as pacientes com câncer de mama.

Não foi encontrado associação da infecção pelo HIV com a sobrevida livre de doença para as pacientes com câncer de mama.

Foi encontrada associação da infecção pelo HIV com uma pior sobrevida global ou sobrevida específica em 12 meses para os pacientes HIV+ com LNHDGCB.

Pacientes HIV+ com LNHDGCB tiveram pior sobrevida específica por câncer em 60 meses.

8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. **HIV-1 antiretroviral drug therapy.** Cold Spring Harb Perspect Med. (2): a007161, 2012.

ARMITAGE, J. M., **Staging Non-Hodgkin Lymphoma.** American Cancer Society, Inc., 2005.

BARRE-SINOUSI, F., *et al.* **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** Science. (220): 868-71, 1983.

BEDIMO, R. J., *et al.* **Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression.** J Acquir Immune Defic Syndr. (52): 203-8, 2009.

BRAU, N., *et al.* **Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study.** J Hepatol. (47): 527-37, 2007.

BRANDÃO, M., *et al.* **HIV infection in breast cancer patients from Mozambique: a prospective cohort study.** Ann Oncology. 2019.

BROOKS, J. T., *et al.* **HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines.** Clin Infect Dis. (48): 609-11, 2009.

BRUIX, J., *et al.* **Management of hepatocellular carcinoma.** Hepatology. (42): 1208-36, 2005.

CALABRESI A., *et al.* **Breast Cancer among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: The experience in Brescia, Northern Italy.** Infectious Diseases. v.16 396-397. 2012.

CASTILHO, J. L., *et al.* **HIV and cancer: a comparative retrospective study of Brazilian and U.S. clinical cohorts.** Infect Agent Cancer. (10): 4, 2015.

CHAO, C., *et al.* **Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Patients with and without HIV-Infection in the Era of Combined Antiretroviral Therapy.** AIDS. (11): 765-1770, 2010.

CDC, Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. D. O. H. A. H. SERVICES. EUA. Centers for Disease Control. 1981a

CDC, Pneumocystis Pneumonia — Los Angeles. U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. EUA. Morbidity and Mortality weekly report, . 1981b

CDC, 2014. **HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems.** EUA. <https://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>, 01/09/2016, CHIAO, E. Y., *et al.* **Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review.** Clin Infect Dis. (43): 223-33, 2006.

COFFIN, J., *et al.* **What to call the AIDS virus?** Nature. (321): 10, 1986.

COGHILL, A. E., *et al.* **Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States.** J Clin Oncol. (33): 2376-83, 2015.

COGHILL, A. E., *et al.* **Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base.** Cancer. (125): 2868-2876, 2019.

COLON-LOPEZ, V., *et al.* **Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States.** J Clin Oncol. (36): 68-75, 2018.

CRUM-CIANFLONE, N. F., *et al.* **Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence.** AIDS. (24): 535-43, 2010.

CUBASCH, H., *et al.* **Breast cancer characteristics and HIV among 1,092 women in soweto, South Africa.** Breast cancer research and treatment. 177-186, 2013.

DAL MASO, L., *et al.* **Non-Hodgkin lymphoma among young adults with and without AIDS in Italy.** Int J Cancer. (93): 430-5, 2001.

DE COCK, K. M., *et al.* **Reflections on 30 years of AIDS.** Emerg Infect Dis. (17): 1044-8, 2011.

DE MARTEL, C., *et al.* **Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States.** AIDS. (29): 2173-81, 2015.

DE SANJOSE, S.; PALEFSKY, J. **Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men.** Virus Res. (89): 201-11, 2002.

DHOKOTERA, T., *et al.* **The burden of cancers associated with HIV in the South African public health sector, 2004-2014: a record linkage study.** *Infect Agent Cancer.* (14): 12, 2019.

DRYDEN-PETERSON, S., *et al.* **HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer.** *J Clin Oncol.* (34): 3749-3757, 2016.

ENGELS, E. A., *et al.* **Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States.** *Int J Cancer.* (123): 187-94, 2008.

FDA, 2021. **Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection.** EUA. <https://www.fda.gov/drugs/hiv-treatment/hiv-treatment-information-adults> 19/08/2021,

FERREIRA, M. P., *et al.* **Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer.** *AIDS.* (31): 523-531, 2017.

FINK, V. I., *et al.* **Survival after cancer diagnosis in a cohort of HIV-positive individuals in Latin America.** *Infect Agent Cancer.* (13): 16, 2018.

FRIEDMAN-KIEN, A. E. **Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men.** *J Am Acad Dermatol.* (5): 468-71, 1981.

FOCA, E., *et al.* **Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study.** *HIV Medicine,* 19, 523--531, 2018.

FURMAN, P. A., *et al.* **Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* (83): 8333-7, 1986.

GALLO, R. C., *et al.* **Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.** *Science.* (224): 500-3, 1984.

GOTTLIEB, M. S., *et al.* **Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.** *N Engl J Med.* (305): 1425-31, 1981.

GOPAL, S., *et al.* **Temporal Trend in Presentation and Survival for HIV-Associated Lymphoma in the Antiretroviral Therapy Era.** Oxford Univ. 2013.

GRABAR, S., *et al.* **Invasive cervical cancer in HIV-infected women: risk and survival relative to those of the general population in France. Results from the**

French Hospital Database on HIV (FHDH)-Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales (ANRS) CO4 cohort study. HIV Med. (20): 222-229, 2019.

GROVER, S., et al. Breast Cancer and HIV in Sub-Saharan Africa: A Complex Relationship. American Society of Clinical Oncology. 2017.

GRULICH, A. E., et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. (370): 59-67, 2007.

GUIGUET, M., et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol. (10): 1152-9, 2009.

HAN, X., et al. HIV infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Cancer epidemiology biomarkers e prevention. 303-11, 2016.

HIRSCH, M. S., et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Clin Infect Dis. (47): 266-85, 2008.

MARCUS, J. L., et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (24): 1167-73, 2015.

MAHALE, P. et al. Cancer Risk in Older Persons Living With Human Immunodeficiency Virus Infection in the United State. Clinical Infectious Diseases. 67, 2018.

MAURER, T., et al. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. N Engl J Med. (357): 1352-3, 2007.

MANYAU M C. P., et al. Survival of HIV -infected patientes with highgrade non-hodgkin lymphomas: A retrospective study of experiences in Zimbabwe. Plos one. 2020.

MBULAITEYE, S. M., et al. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. (32): 527-33, 2003.

MINISTERIO DA SAUDE, Boletim Epidemiológico de HIV e Aids. D. d. DST/Aids. BRASIL. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016. **História da aids**. Ministerio / Brasil, Brasília. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/257>, Acesso em: 30/09/2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015. **HIV/aids Formas de contágio**. <http://www.aids.gov.br/pagina/formas-de-contagio>, Acesso em: 30/09/2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pré-exposição (prep) de risco à infecção pelo hiv**. D. d. DST/Aids. BRASIL. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos**. D. d. DST/Aids. Brasil. Ministério da Saúde. 2018.

MORLAT, P., *et al.* **Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000**. AIDS. (28): 1181-91, 2014.

NAGATA, N., *et al.* **Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study**. BMC Cancer. (18): 1066, 2018.

PAKKALA, S., *et al.* **Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy**. Cancer. (118): 164-72, 2012.

PALELLA, F. J., JR., *et al.* **Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study**. J Acquir Immune Defic Syndr. (43): 27-34, 2006.

PALMISANO, L.; VELLA, S. **A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges**. Ann Ist Super Sanita. (47): 44-8, 2011.

PARAMESWARAN, L., *et al.* **Tolerability of Chemotherapy in HIV-infected Women with Breast Cancer: Are There prognostic implications?** Aids patient care and stds. 358-364, 2014.

PARK, L. S., *et al.* **Time trends in cancer incidence in persons living with HIV/AIDS in the antiretroviral therapy era: 1997-2012**. AIDS. (30): 1795-806, 2016.

PINZONE, M. R., *et al.* **Epstein-barr virus- and Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related malignancies in the setting of human immunodeficiency virus infection**. Semin Oncol. (42): 258-71, 2015.

POIZOT-MARTIN, I. *et al.* **Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015.** AIDS. 15;34(4):569-577, 2020.

REID, E., *et al.* **Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** J Natl Compr Canc Netw. (16): 986-1017, 2018.

RONNER, E., *et al.* **Non-Hodgkin lymphoma risk in adults living with HIV across five continents: a multicohort study.** AIDS. 2018.

SAMJI, H., *et al.* **Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada.** PLoS One. (8): e81355, 2013.

SHERVIN, A. **Kaposi Sarcoma Updates.** Dermatologic Clinics. Pages 505-517, 2019.

SHIELS M. S., *et al.* **Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients.** Cancer. 121:2063–2071, 2015.

SHIELS, M. S., *et al.* **Cancer burden in the HIV-infected population in the United States.** J Natl Cancer Inst. (103): 753-62, 2011.

SHIELS, M S. *et al.* **HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers.** Clinical Infectious Diseases. 64, 2017.

SHIELS, M. S., *et al.* **Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030.** Ann Intern Med. (168): 866-873, 2018.

SIGEL, K., *et al.* **Lung cancer in persons with HIV.** Curr Opin HIV AIDS. (12): 31-38, 2017.

SPANNO, J. P., *et al.* **AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part I: Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma.** Eur J Intern Med. (13): 170-179, 2002.

SPINA, M., *et al.* **Neoplastic complications of HIV infection.** Ann Oncol. (10): 1271-86, 1999.

SUNEJA, G., *et al.* **Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States.** J Clin Oncol. (32): 2344-50, 2014.

SUNEJA, G., *et al.* **Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists.** J Oncol Pract. (11): e380-7, 2015.

SUNEJA, G., *et al.* **Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus.** *Cancer.* (122): 2399-407, 2016.

SSEGGWANYI, J., *et al.* **Prevalence of HIV/AIDS among breast cancer patients and the associated clinico-pathological features.** *Ann Afr Surg;* 8:22–27, 2011.

TANAKA, L. F., *et al.* **Risk for cancer among people living with AIDS, 1997-2012: the Sao Paulo AIDS-cancer linkage study.** *Eur J Cancer Prev.* 2017a.

TANAKA, L. F., *et al.* **Trends in the incidence of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in people living with AIDS: a population-based study from Sao Paulo, Brazil.** *Int J STD AIDS.* 956462417692924, 2017b.

TANAKA, L. F., *et al.* **Cancer survival in people with AIDS: A population-based study from Sao Paulo, Brazil.** *Int J Cancer.* (142): 524-533, 2018.

THRIFT, A. P.; CHIAO, E. Y. **Are Non-HIV Malignancies Increased in the HIV-Infected Population?** *Curr Infect Dis Rep.* (20): 22, 2018.

UNAIDS, **The Gap Report.** 2015.

UNAIDS, **Estimativas mundias sobre HIV.** aids.info.unais.org. 2021.

YOUNGBLOOD, V. M., *et al.* **Outcomes and prognostic factors for women with breast cancer in Malawi.** *Cancer Causes & Control.* 31:393–402, 2020.

VAISHNAV, Y. N.; WONG-STAAAL, F. **The biochemistry of AIDS.** *Annu Rev Biochem.* (60): 577-630, 1991.

WINSTONE, T. A., *et al.* **Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection.** *Chest.* (143): 305-314, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Who case definitions of hiv for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of hiv-related disease in adults and children.** H. A. Programme. France. 2007 Data source: GLOBOCAN 2020

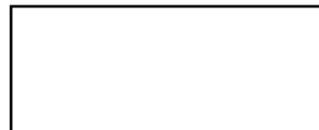
WORLD HEALTH ORGANIZATION; Graph production: IARC LINK: <http://gco.iarc.fr/today>.

YARCHOAN, R.; ULDRICK, T. S. **HIV-Associated Cancers and Related Diseases.** N Engl J Med. (378): 2145, 2018.

ANEXOS

APÊNDICE A (FICHA DE COLETA DE DADOS CÂNCER DE MAMA)

Pesquisa "Perfil e prognóstico dos pacientes matriculados no INCA de acordo com o status HIV".
Câncer de mama



IDENTIFICAÇÃO

Prontuário (PRONTUÁRIO)

Data matrícula (DATAMATR) ____/____/____

Data nascimento (DATANASCI) ____/____/____

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casado (2) companheiro (3) divorciado / separado (4) viúvo (5) solteiro (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo

(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Relato de consumo de álcool (ETILIS) (0) não (1) eventual (2) frequente (3) ex-etilista (9) sem informação

Relato consumo de tabaco (TABACO) (0) não (1) eventual (2) frequente (3) ex-tabagista (9) sem informação

História familiar de câncer (HISTFAM) (1) não (2) sim (paresteso e local) _____

História pessoal de câncer (HISTFAM) (1) não (2) sim (local e data) _____

ESTADIAMENTO CLÍNICO (DADOS DA PRIMEIRA CONSULTA MÉDICA - TRIAGEM)

Tamanho do tumor (CLINTAM)* (1) T0 (sem tumor) (5) T3 (> 5,0 cm) *considerar a >dimensão
(coletar da mamografia)

(2) Tis (*in situ*) (6) T4 (extensão torácica/pele)
(3) T1 (< 2,0 cm) (6.1) T4a (parede torácica)
(3.1) T1a (>0,1cm e =0, 5cm) (6.2) T4b (pele)
(3.2) T1b (>0,5cm e =1cm) (6.3) T4c (ambos)
(3.3) T1c (>1,0cm e = 2,0cm) (6.4) T4d (carcinoma inflamatório)
(4) T2 (> 2,0 e < 5,0 cm)

Status dos linfonodos (CLINLFN)
(1) N0 (ausência de metástases)
(2) N1 (meta axilar, homo, móvel)
(3) N2 (meta axilar homo, fixa ou mamária interna, homo)
(4) N3 (infraclavicular homo ou mamária interna homo e axilar homo ou supraclavicular homo)
(9) sem informação

Metástase (CLINMETA) (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) Local (METALOC)

Estadiamento Clínico (CLINEST) (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) III C (8) IV (9) sem informação

Do oncologista clínico

EXAMES LABORATORIAIS PRÉ TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Contagem de Hemoglobina (Referência valores 11.50 – 16.40 g/dl) (9) Sem informação

1ª Contagem de hemoglobina próximo a matrícula Data ____/____/____

2ª Contagem de hemoglobina próximo ao tratamento Data ____/____/____

Contagem de glóbulos brancos (9) Sem informação

3ª contagem de linfócitos próximo ao tratamento Data ____/____/____

4ª Contagem de leucócitos próximo ao tratamento Data ____/____/____

5ª contagem de neutrófilos próximo ao tratamento Data ____/____/____

6ª Contagem de plaquetas próximo ao tratamento Data ____/____/____

PRESENÇA DE COMORBIDADES (DESCRITAS EM PRONTUÁRIO ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

COMORBIDADE	SIGLA	NÃO	SIM
Hipertensão arterial	HAS	0	1
Infarto do miocárdio (não inclui alterações do ECG sem antecedentes médicos)	IAM	0	1
Doença coronariana	CORONARIA	0	1
Doença vascular periférica (inclui aneurisma de aorta com 6 cm ou mais).	VASCULAR	0	1
Doença cerebrovascular	CEREBRO	0	1
Demência	DEMENCIA	0	2
Doença Pulmonar Crônica (DPOC)	DPOC	0	2
Doença do tecido conjuntivo	TEC_CONJ	0	2
Úlcera péptica	ULCERA	0	2
Hepatopatia leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica).	HEPATOLEVE	0	1
Diabetes mellitus sem evidência de complicações	DM	0	1
Hemiplegia ou paraplegia	HEMIPLE	0	2
Doença renal moderada ou severa	RENAL	0	2
Diabetes com complicações (retinopatia, nefropatia).	DMCOMPLIC	0	2
Leucemia (aguda ou crônica)	LEUCEMIA	0	2
Linfoma	LINFOMA	0	2
Doença hepática moderada ou severa	HEPATOMODE	0	2
Tumor sólido com metástase	TUMETAS	0	6
SIDA (AIDS)	AIDS	0	6

DADOS DA PATOLOGIA (BIÓPSIA PRÉ-TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

Receptor Estrogênio (RECEST) (1) Positivo (2) Negativo (9) Sem informação
Receptor Progesterona (RECPROG) (1) Positivo (2) Negativo (9) Sem informação
HER2 (1) Positivo (2) Negativo (9) Sem informação
Ki-67 _____ % (9) Sem informação

TRATAMENTO NEO-ADJUVANTE

() NÃO REALIZADO

QT Primeiro esquema

QT neo (NEOQT_1) (1) AC (2) Docetaxel/ TXT (3) Paclitaxel/ TAXOL (4) outros _____
Número de ciclos (NEOQTCICL_1) _____ **Data início (NEOQTINI_1)** ____/____/____ **Data término (NEOQTTER_1)** ____/____/____
ESQUEMA NEO1: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar
Motivo ESQUEMA 1: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Segundo esquema (0) Não se aplica

QT neo (NEOQT_2) (1) AC (2) Docetaxel/ TXT (3) Paclitaxel/ TAXOL (4) outros _____
Número de ciclos (NEOQTCICL_2) _____ **Data início (NEOQTINI_2)** ____/____/____ **Data término (NEOQTTER_2)** ____/____/____
ESQUEMA NEO2: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar
Motivo ESQUEMA 2: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Terceiro esquema (0) Não se aplica

QT neo (NEOQT_3) _____
Número de ciclos (NEOQTCICL_3) _____ **Data início (NEOQTINI_3)** ____/____/____ **Data término (NEOQTTER_3)** ____/____/____
ESQUEMA NEO3: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar
Motivo ESQUEMA 3: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

Herceptin (0) Não (1) sim

Número de ciclos (HERCEPCICL) _____ **Data início (HERCEPTIN)** ____/____/____ **Data término (HERCEPTER)** ____/____/____

Radioterapia NEO (NEORXT) (0) Não (1) sim

Data início (NEORXTINI) ____/____/____ **Data término (NEORXTTER)** ____/____/____

Hormônioterapia NEO (NEOHMT) (0) Não (1) Arimidex (2) Tamoxifeno (9) Sem informação

Data início (NEOHMTINI) ____/____/____ **Data término (NEOHMTTER)** ____/____/____

DADOS CIRÚRGICOS

Altura (serviço de nutrição) (ALTURA)

Peso (serviço de nutrição) (PESO)

Data da cirurgia (DATACIRURG) ____/____/____

Lado da cirurgia (LADOCIRURG) (1) Direito (2) Esquerdo

Cirurgia realizada (TIPOCIRURG) (1) Mastectomia (3) Cirurgia conservadora

Abordagem axilar (ABAXILA) (1) não (2) BLS () Sim () Não (3) AL () Sim () Não (9) Sem informação

Outros _____

LAUDO HISTOPATOLÓGICO

Data: ____/____/____

Lado do tumor: (1) Direito (2) Esquerdo (3) Bilateral

Linfonodos retirados (LFNRETIRAD) _____ Linfonodos positivos (LFNPOSIT) _____

Tipo histológico (TIPOHISTOL) (1) CDI (3) lobular in situ (5) medular (7) sarcoma (9) sem informação
(2) ductal in situ (4) lobular invasivo (6) inflamatório (8) outros _____

Grau histológico (HPTGRAU) (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (9) Sem informação

Tamanho do tumor (CLINTAM) (1) T0 (sem tumor) (5) T3 (> 5,0 cm)
(2) Tis (*in situ*) (6) T4 (extensão torácica/pele)
(3) T1 (< 2,0 cm) (6.1) T4a (parede torácica)
(3.1) T1a (>0,1cm e =0,5cm) (6.2) T4b (pele)
(3.2) T1b (>0,5cm e =1,0cm) (6.3) T4c (ambos)
(3.3) T1c (>1,0cm e = 2,0cm) (6.4) T4d (carcinoma inflamatório)
(4) T2 (> 2,0 e < 5,0 cm) (9) sem informação

Status dos linfonodos (CLINLEN) (1) N0 (ausência de metástases)
(2) N1 (1-3 lfn axilar homo ou mama interna)
(3) N2 (4-9 lfn axilar homo ou mama interna)
(4) N3 (10 ou mais lfn axilar homo ou infraclavicular ou mama interna e axilar ou supraclavicular)
(9) sem informação

TRATAMENTO ADJUVANTE

() NÃO REALIZADO

QT Primeiro esquema

QT ADJU (ADJUQT_1) (1) AC (2) Docetaxel/ TXT (3) Paclitaxel/ TAXOL (4) outros

Número de ciclos (ADJUVANTEQTCICL_1) _____ Data início (ADJUQTINI_1) ____/____/____ Data término (ADJUQTTER_1) ____/____/____

ESQUEMA ADJU1: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 1: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Segundo esquema (0) Não se aplica

QT neo (ADJUQT_2) (1) AC (2) Docetaxel/ TXT (3) Paclitaxel/ TAXOL (4) outros

Número de ciclos (ADJUQTICL_2) _____ Data início (ADJUQTINI_2) ____/____/____ Data término (ADJUQTTER_2) ____/____/____

ESQUEMA ADJU2: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 2: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Terceiro esquema (0) Não se aplica

QT neo (ADJUQT_3) _____

Número de ciclos (ADJUQTICL_3) _____ Data início (ADJUQTINI_3) ____/____/____ Data término (ADJUQTTER_3) ____/____/____

ESQUEMA ADJU3: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 3: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

Herceptin ADJU (0) Não (1) sim
 Número de ciclos (HERCEPICL) _____ Data início (HERCEPTN) ___/___/____ Data término (HERCEPTER) ___/___/____

Radioterapia ADJU (ADJURXT) (0) Não (1) sim
 Data início (ADJURXTINI) ___/___/____ Data término (ADJURXTTER) ___/___/____

Hormônioterapia ADJU (ADJUHMT) (0) Não (1) Arimidex (2) Tamoxifeno (9) Sem informação
 Data início (ADJUHMTINI) ___/___/____ Data término (ADJUHMTTER) ___/___/____

Complicações relacionadas _____

DOENÇA ATIVA () NÃO

Recidiva (RECIDIVA)	(1) não	(2) sim	Data (RECIDI)	___/___/____
Ca de mama contra-lateral (CAMACT)	(1) não	(2) sim*	Data (CAMADT)	___/___/____
Metástase Cutânea (METACUTAN)	(1) não	(2) sim	Data (METACUTDI)	___/___/____
Metástase FSC (METAFSC)	(1) não	(2) sim	Data (METAFSCAFDI)	___/___/____
Metástase Pulmão (METAPULM)	(1) não	(2) sim	Data (PULMATA)	___/___/____
Metástase Osso (METAOSSO)	(1) não	(2) sim	Data (OSSODATA)	___/___/____
Metástase SNC (METASNC)	(1) não	(2) sim	Data (SNCDATA)	___/___/____
Metástase Fígado (METAFIG)	(1) não	(2) sim	Data (FIGDATA)	___/___/____
Síndrome de Compressão Medular (SCM)	(1) não	(2) sim	Data diagnóstico (SCMDATA)	___/___/____
Fratura Patológica (FRAT)	(1) não	(2) sim	Data diagnóstico (FRATDATA)	___/___/____
*novo câncer contralateral				
Outros	(1) não	(2) sim	Data (METAOUTROS)	___/___/____

TRATAMENTO PALIATIVO () NÃO REALIZADO

Quimioterapia paliativa (PALQT) (1) não (2) sim
 Radioterapia paliativa (PALRXT) (1) não (2) sim
 Hormonioterapia paliativa (PALHMT) (1) não (2) si

HISTÓRICO DE HIV (SOMENTE PACIENTES HIV+) (1) SIM (8) NAO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÃO

Diagnóstico de HIV no INCA (DTHIVINCA) (1) sim (2) não
 Data do diagnóstico de HIV (DTHIV) ___/___/____ (9) sem informação
 Tratamento antirretroviral (TTOHIV) (1) sim (2) não (9) sem informação
 Data do início do tratamento antiretroviral (DITTOHIV) ___/___/____
 Esquema antirretroviral (ESQUEMA)

Existência de co-infecções (COINFECCAO) (1) HBV (2) HCV (3) HH8 (7) HPV (5) EBV (6) não
 Falha no tratamento (tempo, causa e/ou necessidade de interrupção do tratamento antirretroviral, conforme relato em prontuário físico)

EXAMES LABORATORIAS (SOMENTE PACIENTES HIV+)**CD4****(9) Sem informação**

1ª Contagem _____ Data ____/____/____ 3ª Contagem _____ Data ____/____/____

2ª Contagem _____ Data ____/____/____ 4ª Contagem _____ Data ____/____/____

CD8**(9) Sem informação**

1ª Contagem _____ Data ____/____/____ 3ª Contagem _____ Data ____/____/____

2ª Contagem _____ Data ____/____/____ 4ª Contagem _____ Data ____/____/____

Carga viral**(9) Sem informação**

1ª Contagem _____ Data ____/____/____ 3ª Contagem _____ Data ____/____/____

2ª Contagem _____ Data ____/____/____ 4ª Contagem _____ Data ____/____/____

SEGUIMENTO**Óbito (OBITO) (1) sim (2) não****Data último seguimento (DTULTSEG) ____/____/____ Data do óbito (DIOBITO) ____/____/____****Motivo do óbito (MOTIOBITO) (1) câncer avançado (2) aids (3) outras causas específicas (4) outras s causas inespecíficas (9) sem informação****Encaminhamento para Unidade de cuidados paliativos (HC4) (1) não (2) sim****Data do encaminhamento (HC4data) ____/____/____****DOENÇAS DEFINIDORAS DE AIDS OUTRAS DOENÇAS**Tuberculose (BK) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Sarcoma de Kaposi (SARCOMA) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Linfoma (LINFOMA) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Neurotoxoplasmose (NEUROTOX) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Histoplasmose (HISTOPLAS) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Pneumonia (PNEUMONIA) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Pneumocistose (PNEUMOCIST) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Herpes Zoster (HERPES) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____**Citomegalovirus (CITOMEGA) (1) sim (2) não **Data: ____/____/____****Outros (OUTROS) _____ Data: ____/____/____****Observação:**

APÊNDICE B (FICHA DE COLETA DE DADOS LNH)

Pesquisa "Perfil e prognóstico dos pacientes matriculados no INCA de acordo com o status HIV". (LNH-GCBD)

IDENTIFICAÇÃO

Prontuário (PRONTUÁRIO)

Data matrícula (DATAMATR) ____/____/____

Data nascimento (DATANASCI) ____/____/____

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casado (2) companheiro (3) divorciado / separado (4) viúvo (5) solteiro (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo
(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Sexo (SEXO) (1) Masculino (2) Feminino

Relato de consumo de álcool (ETILIS) (0) não (1) eventual (2) frequente (3) ex-etilista (9) sem informação

Relato consumo de tabaco (TABACO) (0) não (1) eventual (2) frequente (3) ex-tabagista (9) sem informação

Data do diagnóstico (Histopatológico) (DATDIAG) ____/____/____

Laudos (LAUDO) _____

Estudo Imunohistoquímico (IMUNOHI) _____

Data BMO (DATBMO): ____/____/____

ESTADIAMENTO CLÍNICO AO DIAGNÓSTICO (CLASSIFICAÇÃO LUGANO) (IPI)

Estadiamento Clínico (ESTCLIN) (1) Estágio I (O linfoma está localizado em apenas uma área do linfonodo ou órgão linfóide)
(1.1) IE ()
(2) Estágio II (O linfoma está localizado em 2 grupos ou mais de linfonodos do mesmo lado do diafragma)
(2.1) IIE
(3) Estágio III (O linfoma está localizado nos nódulos linfáticos nas duas áreas do diafragma)
(3.1) IIIE
(3.2) IIIS
(3.3) IIISE
(4) Estágio IV (O linfoma se espalhou para fora do sistema linfático para um órgão não próximo do sistema linfático)
(9) Sem informação

Sítio primário (SITPRIM) (1) Abdome (2) Mediastino (3) Linfonodos (4) Outros (9) Sem informação

Doença extranodal ao diagnóstico (DOENEXT) (1) Presente (2) Ausente (9) sem infor.

Números Sítios extranodais (SITEXTEN) _____

Massa mediastinal ao diagnóstico (MASSMED) (1) Presente (2) Ausente (9) sem infor.

Infiltração de MO ao diagnóstico (INFMED) (1) Presente (2) Ausente (9) sem informação

Sintomas sistêmicos "B" (SINTOS) (1) sim (2) não (9) sem informação

Performance status ao diagnóstico (PS ou KPS) (PERFORM) _____ (IPI)

ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA

Célula B de origem centro germinativo (GCB)

Célula B não originada do centro germinativo (GCB)

EXAMES LABORATORIAIS PRÉ TRATAMENTO ONCOLÓGICO (IPI)

Nível de LDH ao diagnóstico (LDH) _____ U/dl (desidrogenasi lactica)

Nível de LDH ao tratamento (LDH)

Contagem de Hemoglobina (Referência valores 11.50 – 16.40 g/dl) (9) Sem informação

1ª Contagem de hemoglobina próximo a matrícula _____ Data ____/____/____

2ª Contagem de hemoglobina próximo ao tratamento _____ Data ____/____/____

Contagem de glóbulos brancos (9) Sem informação

3ª contagem de linfócitos próximo ao tratamento _____ Data ___/___/___

4ª Contagem de leucócitos próximo ao tratamento _____ Data ___/___/___

5ª contagem de neutrófilos próximo ao tratamento _____ Data ___/___/___

6ª Contagem de plaquetas próximo ao tratamento _____ Data ___/___/___

DADOS BIOMETRICOS

Altura (ALTURA)

--	--	--	--

Peso (PESO)

--	--	--	--	--

IMC (IMC)

--	--	--	--	--

PRESEÇA DE COMORBIDADES (DESCRITAS EM PRONTUÁRIO ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO)

COMORBIDADE	SIGLA	NÃO	SIM
Hipertensão arterial	HAS	0	1
Infarto do miocárdio (não inclui alterações do ECG sem antecedentes médicos)	IAM	0	1
Doença coronariana	CORONARIA	0	1
Doença vascular periférica (inclui aneurisma de aorta com 6 cm ou mais).	VASCULAR	0	1
Doença cerebrovascular	CEREBRO	0	1
Demência	DEMENCIA	0	2
Doença Pulmonar Crônica (DPOC)	DPOC	0	2
Doença do tecido conjuntivo	TEC_CONJ	0	2
Úlcera péptica	ULCERA	0	2
Hepatopatia leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica).	HEPATOLEVE	0	1
Diabetes mellitus sem evidência de complicações	DM	0	1
Hemiplegia ou paraplegia	HEMIPLE	0	2
Doença renal moderada ou severa	RENAL	0	2
Diabetes com complicações (retinopatia, nefropatia).	DMCOMPLIC	0	2
Leucemia (aguda ou crônica)	LEUCEMIA	0	2
Linfoma	LINFOMA	0	2
Doença hepática moderada ou severa	HEPATOMODE	0	2
Tumor sólido com metástase	TUMETIAS	0	6
SIDA (AIDS)	AIDS	0	6

TRATAMENTO CURATIVO

() NÃO REALIZADO

Quimioterapia

QT_1 (1) CHOP (2) R-CHOP (3) EPOC (4) outros _____

Número de ciclos (QTCICL_1) _____ Data início (QTINI_1) ___/___/___ -Data término (QTTER_1) ___/___/___

ESQUEMA QT1: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 1: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

QT Segundo esquema (0) Não se aplica

QT_2 1) CHOP (2) CHOP/wAC (3) outros _____

Número de ciclos (QTCICL_2) _____ Data início (QTINI_2) ___/___/___ Data término (QTTER_2) ___/___/___

ESQUEMA QT2: (0) Completo (1) Incompleto (2) Alterado (999) Não sabe informar

Motivo ESQUEMA 2: (0) Evolução de doença (1) Toxicidade (2) Comorbidades (3) Outros _____

Radioterapia (RXT) (0) Não (1) sim

Data início (RXTINI) ___/___/___ Data término (RXTTER) ___/___/___

Imunoterapia (IMUNO) (0) não (1) sim

Data início (INIMUNO) ___/___/___ Data término (TERIMUNO) ___/___/___

Transplante (TRANSP) (0) Não (1) sim (9) Sem informação

Data (DT_TRANSP) ___/___/___

Outros _____

Profilaxia intratecal (0) Não (1) Sim

RESPOSTA AO TRATAMENTO

- (1)Resposta completa
 (2)Resposta parcial
 (3)Não respondeu
 (4)Progressão

DOENÇA ATIVA

() NÃO

Recidiva (RECIDIVA) (1) não (2) sim Data (RECIDI) ____/____/____
 Metástase (METASTASE) (1) não (2) sim Data (METACUTDI) ____/____/____

TRATAMENTO PALIATIVO

() NÃO REALIZADO

Quimioterapia paliativa (PALQT) (1) não (2) sim
 Radioterapia paliativa (PALRXT) (1) não (2) sim

HISTÓRICO DE HIV (SOMENTE PACIENTES HIV+)

(1) SIM

(8) NAO SE APLICA

(9) SEM INFORMAÇÃO

Diagnóstico de HIV no INCA (DTHIVINCA) (1) sim (2) não
 Data do diagnóstico de HIV (DTHIV) ____/____/____ (9) sem informação
 Tratamento antirretroviral (TTOHIV) (1) sim (2) não (9) sem informação
 Data do início do tratamento antirretroviral (DITTOHIV) ____/____/____
 Esquema antirretroviral (ESQUEMA)

Existência de co-infecções (COINFECCAO) (1) HBV (2) HCV (3) HH8 (7) HPV (5) EBV (6) não

Falha no tratamento (tempo, causa e/ou necessidade de interrupção do tratamento antirretroviral, conforme relato em prontuário físico)

EXAMES LABORATORIAS (SOMENTE PACIENTES HIV+)**CD4**

(9) Sem informação

1ª Contagem Data ____/____/____ 3ª Contagem Data ____/____/____
 2ª Contagem Data ____/____/____ 4ª Contagem Data ____/____/____

CD8

(9) Sem informação

1ª Contagem Data ____/____/____ 3ª Contagem Data ____/____/____
 2ª Contagem Data ____/____/____ 4ª Contagem Data ____/____/____

Carga viral

(9) Sem informação

1ª Contagem Data ____/____/____ 3ª Contagem Data ____/____/____
 2ª Contagem Data ____/____/____ 4ª Contagem Data ____/____/____

SEGUIMENTO

Óbito (OBITO) (1) sim (2) não

Data último seguimento (DTULTSEG) ____/____/____ Data do óbito (DTOBITO) ____/____/____

Motivo do óbito (MOTIVOBITO) (1) câncer avançado (2) aids (3) outras causas específicas (4) outras s causas inespecíficas (9) sem informação

Encaminhamento para Unidade de cuidados paliativos (HC4) (1) não (2) sim

Data do encaminhamento (HC4data) ____/____/____

DOENÇAS DEFINIDORAS DE AIDS OUTRAS DOENÇAS

____/____/____

Tuberculose (BK) (1) sim (2) não Data: ____/____/____
 Sarcoma de Kaposi (SARCOMA) (1) sim (2) não Data: ____/____/____
 Linfoma (LINFOMA) (1) sim (2) não Data: ____/____/____
 Neurotoxoplasmose (NEUROTOX) (1) sim (2) não Data: ____/____/____
 Histoplasmose (HISTOPLAS) (1) sim (2) não Data: ____/____/____
 Pneumonia (PNEUMONIA) (1) sim (2) não Data: ____/____/____

Pneumocistose (PNEUMOCIST)	(1) sim	(2) não	Data: __/__/__
Herpes Zoster (HERPES)	(1) sim	(2) não	Data: __/__/__
Citomegalovirus (CITOMEGA)	(1) sim	(2) não	Data: __/__/__
Outros (OUTROS) _____			Data: __/__/__

Observação:

ANEXO A (APROVAÇÃO NO CEP)



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico e oncológico dos pacientes HIV+ no INCA

Pesquisador: Esmeralda Augusta Jardim Machado Soares

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 25445414.7.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 637.891

Data da Relatoria: 04/06/2014

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP-INCA Nº 551.266 de 24 de fevereiro de 2014.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências do Parecer Consubstanciado de número 612.502, datado de 10 de Abril de 2014.

Pendência1: 1) Quanto ao Projeto de Pesquisa (documento "Projeto Principal HIV e Câncer.pdf")

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 637.891

postado em 03-02-14):

Item 1.1:

Tamanho da população:

Na Plataforma Brasil e no projeto de pesquisa, o número amostral foi indicado como 30 mil pacientes. No entanto, de acordo com o escrito no item "Tamanho da população", o número amostral será menor pois irá apenas considerar os pacientes com indicação de teste de diagnóstico para infecção por HIV. Por favor, revisar essa informação e indicar apenas o número dos pacientes que terão efetivamente os dados coletados.

Caso esteja prevista a realização de uma associação nas análises estatísticas e para isso seja necessário o número amostral de 30 mil pacientes, descrever na metodologia e revisar o período de coleta de dados relatado, o qual seria muito curto para o extenso trabalho a ser feito (para 01 ano de trabalho, seriam 82 prontuários por dia).

ANÁLISE: Pendência parcialmente atendida. Por favor, também alterar essa informação nos seguintes documentos apresentados: "Justificativa de ausência de TCLE Corrigido.pdf" e na página 33 de 34 (Anexo 2) do documento "Projeto HIV - Cancer CORRIGIDO.pdf". Nesses documentos consta: "Com base nas estimativas de pacientes matriculados por ano no INCA, calculamos que cerca de 30.000 pacientes terão seus dados clínicos incluídos na pesquisa". Adequar essa informação para o número amostral informado.

RESPOSTAS:

Item 1.1: Adequação do tamanho amostral para aproximadamente 456 pacientes, no projeto de pesquisa corrigido na página 33 de 34 e também na justificativa de ausência do TCLE corrigido.

Item 1.2: Adequação da citação referente à resolução do CNS (466/2012) na justificativa de ausência de TCLE corrigido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 2: 1) Quanto ao Projeto de Pesquisa (documento "Projeto Principal HIV e Câncer.pdf" postado em 03-02-14):

1.2 - Na página 27 de 34, lê-se "Este projeto foi desenvolvido seguindo as normas estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em pesquisa". A Res. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) foi revogada pela Resolução 466 de dezembro de 2012. A resolução 196/96 também é citada no Anexo 2 (justificativa para ausência do TCLE). Solicita-se, portanto,

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 637.891

alterar esta informação quando pertinente.

RESPOSTA: Atualização da resolução do CNS (466/2012) tanto no projeto de pesquisa, na página 27 de 34 quanto na Plataforma Brasil, no item "detalhamento do estudo" e no TCLE.

ANÁLISE: Pendência parcialmente atendida. No documento apresentado "Justificativa de ausência de TCLE Corrigido.pdf" a referência à Resolução CNS nº 466/12 é feita, no entanto, a citação referente à resolução condiz com a Resolução CNS nº196/96: "nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa". Por favor, fazer referência ao artigo equivalente da Resolução CNS nº466/12. Lembramos que, de acordo com o Documento das Américas (2005) e as Boas Práticas Clínicas (ICH, 1996), "O pesquisador deve estar ciente das BPC e das exigências regulatórias aplicáveis, e deve cumpri-las".

RESPOSTA:

Item 2.1: A solicitação de adequação referida no item 2.1 deste parecer 612.502, no omento será inviável atender pois, nesse momento, não temos acesso à clínica de origem de cada paciente. Entretanto, assumimos o compromisso de encaminhar um relatório ao CEP e aos diretores de cada unidade do INCA, informando as clínicas por onde os pacientes que tiveram seus dados coletados em prontuário, foram atendidos. Solicitaremos ainda, que os diretores dêem ciência aos referidos serviços.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 637.891

RIO DE JANEIRO, 07 de Maio de 2014

Assinador por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

ANEXO B (CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA DO CDC)

Tabela 1 CDC Sistema de classificação para adultos e adolescentes infectados pelo HIV

Categorias de contagem de células TCD4	Categorias Clínicas		
	A	B*	C#
	Assintomático, HIV infecção aguda, ou LGP**	Sintomático, condições não A ou C	Condições indicativa de Aids
1) ≥ 500 células/ μ L	A1	B1	C1
2) 200-499 células/ μ L	A2	B2	C2
3) < 200 células/ μ L	A3	B3	C3

*Condições sintomáticas da categoria B

- As condições sintomáticas da categoria B são definidas como condições sintomáticas que ocorrem em um adolescente ou adulto infectado pelo HIV que atendem a pelo menos um dos seguintes critérios:
- Eles são atribuídos à infecção pelo HIV ou indicam um defeito na imunidade mediada por células.
- Eles são considerados como tendo um curso clínico ou manejo complicado pela

Infecção pelo HIV. Os exemplos incluem, entre outros, o seguinte:

- Angiomatose bacilar
- Candidíase orofaríngea (aftas)
- Candidíase vulvovaginal, persistente ou resistente
- Doença inflamatória pélvica (DIP)
- Displasia cervical (moderada ou grave) / carcinoma cervical in situ
- Leucoplasia cabeluda, oral
- Herpes zoster (cascalho), envolvendo dois ou mais episódios ou pelo menos um dermatomo
- Púrpura trombocitopênica idiopática
- Sintomas constitucionais, como febre ($> 38,5$ °C) ou diarreia com duração > 1 mês
- Neuropatia periférica

#Condições indicadoras de AIDS da categoria C

- Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em 12 meses)
- Candidíase dos brônquios, traquéia ou pulmões
- Candidíase esofágica
- Carcinoma cervical invasivo, confirmado por biópsia
- Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar

- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Doença por citomegalovírus (exceto fígado, baço ou nós)
- Encefalopatia relacionada ao HIV
- Herpes simplex: úlceras crônicas (> 1 mês de duração) ou bronquite, pneumonite ou esofagite
- Histoplasmose disseminada ou extra pulmonar
- Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma, Burkitt, imunoblástico ou sistema nervoso central primário
- Mycobacterium avium complex (MAC) ou Mycobacterium kansasii, disseminado ou extra pulmonar
- Mycobacterium tuberculosis, pulmonar ou extrapulmonar
- Mycobacterium, outras espécies ou espécies não identificadas, disseminadas ou extrapulmonares
- Pneumonia por Pneumocystis jiroveci (anteriormente carinii) (PCP)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- Septicemia por Salmonella, recorrente (não tifóide)
- Toxoplasmose cerebral
- Síndrome de desperdício causada pelo HIV (perda involuntária de peso > 10% do peso corporal basal) associada a diarreia crônica (duas ou mais fezes soltas por dia durante ≥1 mês) ou fraqueza crônica e febre documentada por ≥1 mês