Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Paula Lacorte de Carvalho

Sobrevida após o diagnóstico de câncer em pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo de coorte do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro
2022

Paula Lacorte de Carvalho

Sobrevida após o diagnóstico de câncer em pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo de coorte do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.ª Dra. Maria Helena Ornellas

Coorientadora: Prof.ª Dra. Dirce Bonfim de Lima

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

R375 Carvalho, Paula Lacorte de
Sobrevida após o diagnóstico de câncer em pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo de coorte do Rio de Janeiro / Paula Lacorte de Carvalho. - 2022.
80 f.

Orientadora: Prof.ª Dra. Maria Helena Ornellas
Coorientadora: Prof.ª Dra. Dirce Bonfim de Lima
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV. 3. Neoplasias. 4. Pacientes. 5. Qualidade de vida. 6. Análise de sobrevida. 7. Estudos retrospectivos. 8. Estudos de coorte. I. Ornellas, Maria Helena. II. Lima, Dirce Bonfim. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.97

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira CRB-7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Paula Lacorte de Carvalho

Sobrevida após o diagnóstico de câncer em pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo de coorte do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em: 16 de dezembro de 2022.

Orientadora: Prof.ª Dra. Maria Helena Ornellas
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.ª Dra. Dirce Bonfim de Lima
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

_____

Prof.ª Dra. Thaís Porto Amadeu
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof. Dr. Luiz Antonio Alves de Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Rio de Janeiro
2022

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes vítimas da AIDS no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Dirce Bonfim por todo o aprendizado dos últimos anos, desde meu primeiro dia de residência em Infectologia. Obrigada por ser minha principal incentivadora nesta empreitada chamada Mestrado. Sua incansável vontade de trabalhar e ensinar me servirão de inspiração eterna.

Agradeço à Professora Maria Helena Ornellas pela oportunidade de desenvolver este trabalho, por sua disponibilidade, paciência e orientação em todos os momentos.

Um agradecimento especial a Pedro Araújo por toda sua contribuição em análise estatística, tornando possível a elaboração deste estudo.

Por fim, agradeço aos meus pais, meus maiores exemplos, sem os quais nada seria.

Que ninguém se engane, só consigo a simplicidade através de muito trabalho.

Clarice Lispector

RESUMO

CARVALHO, Paula Lacorte de. **Sobrevida após o diagnóstico de câncer em pacientes vivendo com HIV/AIDS:** um estudo de coorte do Rio de Janeiro. 2022. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A introdução da terapia antirretroviral em meados da década de 1990 melhorou drasticamente a sobrevida dos pacientes vivendo com HIV/AIDS. No entanto, o câncer continua sendo importante causa de morte. Poucos estudos avaliaram o impacto dos cânceres definidores e não definidores de AIDS na sobrevida dos pacientes no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a sobrevida de pacientes vivendo com HIV/AIDS após diagnóstico de câncer nos últimos 35 anos em uma coorte do Rio de Janeiro. Performamos uma análise retrospectiva de dados de pacientes acompanhados em um ambulatório de HIV/AIDS, com diagnóstico de câncer entre janeiro de 1985 e dezembro 2020. A análise estatística para avaliar o impacto sobre a sobrevida exercido por diferentes variáveis foi realizada por meio de curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e análise multivariada por modelo de Cox. Um total de 197 pacientes foram incluídos neste estudo, dos quais 98 (49.75%) foram a óbito, com mortalidade geral no período de 49,74%, e 16 (8.12%) perderam seguimento. A maioria dos pacientes era constituída por homens (N = 179; 79.70%), a idade mediana foi 40 anos e o tempo mediano de sobrevida foi 5.56 anos. Os cânceres mais diagnosticados foram sarcoma de Kaposi (N = 82; 41.62%), linfomas não Hodgkin (N = 44; 22.34%) e linfomas de Hodgkin (N = 10; 5.08%). O risco de morte foi maior para pacientes diagnosticados com sarcoma de Kaposi (p-valor = 0,01) e as curvas de Kaplan-Meier revelaram diferença estatística para os pacientes com tempo entre o diagnóstico de HIV e câncer de até um ano (p-valor = 0,0029) e para aqueles sem uso prévio de TARV (p-valor = 0,00055). A sobrevida de nossos pacientes foi impactada principalmente por cânceres definidores de AIDS no período estudado, em especial o sarcoma de Kaposi. A falta de dados no Brasil impede comparações a nível nacional, porém o diagnóstico tardio de HIV ainda é uma realidade para grande parte da população brasileira e provavelmente contribuiu para o resultado encontrado em nossa coorte.

Palavras-chave: HIV. AIDS. Câncer. Sobrevida. Brasil.

ABSTRACT

CARVALHO, Paula Lacorte de. **Survival after cancer diagnosis among patients living with HIV/AIDS:** a cohort study from Rio de Janeiro, Brazil. 2022. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introduction of highly active antiretroviral therapy in the mid-1990s dramatically improved survival among patients living with HIV/AIDS, but cancer remains an important cause of death. Few studies have evaluated the impact of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers on patients' survival in Brazil. The objective of this study was to evaluate the survival of patients living with HIV/AIDS after a cancer diagnosis in the last 35 years in a cohort from Rio de Janeiro. We performed a retrospective analysis of data from patients followed up at an HIV/AIDS outpatient clinic, diagnosed with cancer between January 1985 and December 2020. Statistical analysis to assess the impact on survival exerted by different variables was performed using Kaplan-Meier curves and multivariate analysis by Cox model. We inlcuded total of 197 patients in this study, of which 98 (49.75%) died, with an overall mortality in the period of 49.74%, and 16 patients (8.12%) were lost to follow-up. Most patients were men (N = 179; 79.70%), the median age was 40 years, and the median survival time was 5.56 years. The most diagnosed cancers were Kaposi's sarcoma (N = 82; 41.62%), non-Hodgkin's lymphomas (N = 44; 22.34%) and Hodgkin's lymphomas (N = 10; 5.08%). The risk of death was higher for patients diagnosed with Kaposi's sarcoma ($p = 0.01$) and the Kaplan-Meier curves revealed a statistical difference for patients with a period between diagnosis of HIV and cancer of up to one year ($p = 0.0029$) and for those not receiving antiretroviral treatment before cancer diagnosis ($p = 0.00055$). The survival of our patients was mainly impacted by AIDS-defining cancers during the study period, especially Kaposi's sarcoma. The lack of data is a major problem in Brazil and would not allow a comparison at national level, but late diagnosis of HIV still seems to be reality for a large part of the Brazilian population and probably contributed to the results found in our study.

Keywords: HIV. AIDS. Cancer. Survival. Brazil.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Curvas de sobrevida de acordo com sexo..... 36

Gráfico 2 – Curvas de sobrevida de acordo com faixa etária..... 37

Gráfico 3 – Curvas de sobrevida de acordo com tipo de câncer..... 39

Gráfico 4 – Curvas de sobrevida de acordo com cânceres definidores e não definidores de AIDS..... 40

Gráfico 5 – Curvas de sobrevida de pacientes tabagistas e não tabagistas..... 41

Gráfico 6 – Curvas de sobrevida de pacientes etilistas e não etilistas..... 42

Gráfico 7 – Curvas de sobrevida de pacientes usuários e não usuários de drogas 43

Gráfico 8 – Curvas de sobrevida de pacientes coinfectados ou não por HBV e/ou HCV..... 44

Gráfico 9 – Curvas de sobrevida de acordo com status imunológico..... 45

Gráfico 10 – Curvas de sobrevida de acordo com tempo entre diagnósticos de HIV/AIDS e câncer..... 46

Gráfico 11 – Curvas de sobrevida de pacientes em uso ou não de TARV na data do diagnóstico de câncer..... 47

Gráfico 12 – Curvas de sobrevida de acordo com data do diagnóstico de HIV..... 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com sexo..... 35
Tabela 2 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com faixa etária..... 36
Tabela 3 – Distribuição dos tipos de câncer..... 38
Tabela 4 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com tipo de câncer..... 39
Tabela 5 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com câncer definidor ou não definidor de AIDS..... 40
Tabela 6 – Tempo de sobrevida e mortalidade de pacientes tabagistas e não tabagistas..... 41
Tabela 7 – Tempo de sobrevida e mortalidade de pacientes etilistas e não etilistas..... 42
Tabela 8 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com uso de drogas..... 43
Tabela 9 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com coinfecção por hepatites virais..... 44
Tabela 10 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com status imunológico..... 45
Tabela 11 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com tempo entre diagnósticos de HIV e câncer..... 46
Tabela 12 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com uso de TARV..... 47
Tabela 13 – Sobrevida e mortalidade de acordo com data do diagnóstico de HIV..... 48
Tabela 14 – Distribuição do tipo de câncer de acordo com época do diagnóstico de HIV..... 49
Tabela 15 – Modelo de Cox com todas as variáveis exceto época do diagnóstico..... 50
Tabela 16 – Modelo de Cox com variáveis selecionadas..... 51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EBV	Vírus Epstein-Barr
ELISA	Ensaio imunoenzimático
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HHV	Herpes Vírus Humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavirus Humano
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IF	Imunofluorescência
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KSHV	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfomas não Hodgkin
PAHO	Pan American Health Organization
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SK	Sarcoma de Kaposi
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
cm^3	Centímetros cúbicos
≤	Menor ou igual
<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	**REVISÃO DO TEMA**	18
1.1	**Cânceres definidores de AIDS**	18
1.1.1	Sarcoma de Kaposi	18
1.1.2	Linfomas não Hodgkin	23
1.1.3	Câncer cervical invasivo	25
1.2	**Era pós TARV e cânceres não definidores de AIDS**	28
2	**OBJETIVOS.**	32
2.1	**Geral**	32
2.2	**Específico**	32
3	**MÉTODOS**	33
3.1	**Desenho do estudo e seleção de pacientes**	33
3.2	**Covariáveis**	33
3.3	**Análise estatística**	34
4	**RESULTADOS.**	35
4.1	**Kapplan Meier e teste de logrank**	35
4.2	**Modelo de Cox**	49
5	**DISCUSSÃO**	52
5.1	**Limitações do Estudo**	62
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE	81

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi primeiramente descrita em 1981 nos Estados Unidos, quando da ocorrência inexplicada de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e/ou sarcoma de Kaposi em grupos de homens previamente hígidos, em São Francisco e Nova York (1, 2). Com o avanço da epidemia e à medida que era verificado seu padrão epidemiológico, tornou-se evidente o caráter infeccioso da doença, assim como sua forma de transmissão: sexual, por sangue e hemoderivados. Seu agente etiológico, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), foi finalmente identificado em 1983 (2, 3).

Com o avançar da epidemia, o Centro de Controle de Doenças e Prevenção dos Estados Unidos (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) incluiu o sarcoma de Kaposi (SK), os linfomas não Hodgkin (LNH) e o câncer cervical invasivo na lista de doenças definidoras de AIDS (4). Juntos, eles correspondiam a mais de um terço das doenças acometendo pessoas vivendo com HIV/AIDS na décadas de 1980 e 90, com grande impacto na sobrevida dessa população (5).

O advento da terapia antirretroviral (TARV), em meados da década de 1990, possibilitou a supressão viral sustentada e melhorou significativamente o prognóstico dos pacientes, reduzindo sua mortalidade por diminuir o risco de infecções oportunistas e doenças definidoras de AIDS (6-8). Além disso, a introdução e expansão da TARV nos anos e décadas seguintes, permitiu reduzir a transmissão da doença e controlar o surgimento de casos novos em todo o mundo (6).

Apesar da redução da incidência anual desde o início da epidemia, o número total de pessoas infectadas pelo vírus segue em curva crescente (5, 9). Estima-se que há, atualmente, 38.4 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS em todo o mundo, com aproximadamente 1.5 milhão de novos diagnósticos no ano de 2021. Graças à expansão dos programas de tratamento, desde 2004 as mortes relacionadas à AIDS foram reduzidas em mais de 65% globalmente. De acordo com dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (*The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS), ocorreram cerca de 650 mil mortes por AIDS e doenças relacionadas no mundo no ano de 2021, em comparação com 1.4 milhão em 2010 e 2 milhões em 2004 (10).

No Brasil, onde a notificação compulsória da infecção pelo HIV ocorre somente desde 2014, havia aproximadamente 960 mil pessoas vivendo com HIV/AIDS em 2021, segundo estimativa da UNAIDS, com 32.701 casos novos notificados naquele ano (11). Desde a

década de 1980 até dezembro de 2021 foram identificados 1.045.355 casos de AIDS no país (11, 12). Calcula-se ainda, de acordo com o Ministério da Saúde, uma média anual de 36.8 mil casos novos de AIDS nos últimos cinco anos, com uma taxa de detecção de 14.1 casos por 100 mil habitantes em 2020. As mortes relacionadas à AIDS sofreram queda de quase 30% em dez anos, com coeficiente de mortalidade de 5.7 por 100 mil habitantes em 2010 e 4.0 por 100 mil habitantes em 2020 (12).

É evidente, portanto, o benefício em termos de prognóstico observado após introdução da TARV. Reduziu-se não somente a mortalidade, como também a morbidade, com menor ocorrência de doenças definidoras de AIDS, incluindo os cânceres definidores de AIDS (9, 13, 14). Sabe-se que o sarcoma de Kaposi, os linfomas não Hodgkin e o câncer de colo uterino surgem com a progressão da imunodeficiência e a consequente incapacidade de controlar a ação oncogênica de Herpes vírus humano 8 (HHV-8), vírus Epstein-Barr (EBV) e papilomavirus humano (HPV), respectivamente (15-17). A recuperação imune possibilitada pela TARV freou este processo e a frequência destas doenças, apesar de sua incidência manter-se elevada quando comparada à população geral (18-20).

Paralelamente à melhoria do prognóstico dos pacientes, é evidente o prolongamento de sua expectativa de vida nas últimas décadas (21, 22). A infecção por HIV passou a ser vista como afecção crônica manejável e o perfil das comorbidades mais presentes entre os pacientes sofreu mudanças. A maior longevidade os deixou mais vulneráveis a problemas relacionados ao envelhecimento e trouxe novos desafios para a assistência em saúde (21-23). Um exemplo disso é o aumento na incidência de doenças neoplásicas, não definidoras de AIDS, que passaram a atuar como importantes causas de morte em pessoas vivendo com HIV/AIDS em todo o mundo, inclusive no Brasil (21-26).

Nesse sentido, existem cânceres que não são definidores de AIDS, porém ocorrem com maior frequência em pacientes com HIV, sendo comumente classificados como associados ao HIV, como é o caso do câncer de canal anal, o hepatocarcinoma e os linfomas de Hodgkin (22, 24, 27). Estes também surgem por ação de vírus oncogênicos: HPV, hepatites B e C (HBV e HCV) e EBV, respectivamente, mesmo em pacientes com boa adesão ao tratamento antirretroviral (27, 28). Também é o caso de alguns tumores de cabeça e pescoço, em especial os de orofaringe, por associação ao HPV (28) . O risco para todos esses é elevado entre os pacientes vivendo com HIV, quando comparados à população geral, como demonstrado por estudos prévios em diferentes regiões (21, 22, 24, 25, 27).

Além dessas neoplasias mediadas por infecções virais, são inúmeros os trabalhos que evidenciam a ascensão de outras doenças, muito comuns em pessoas não infectadas pelo HIV,

como cânceres de pulmão, cólon e reto, próstata e mama (28-30). Sua incidência vem aumentando à medida que a população vivendo com HIV está cada vez mais sujeita aos efeitos do envelhecimento. Fatores de risco ligados a hábitos de vida, como tabagismo, que costuma ser especialmente frequente, ou uso de drogas injetáveis também exercem importante papel (21, 31, 32). As neoplasias de pulmão, por exemplo, estão entre as doenças não definidoras de AIDS e não associadas a vírus oncogênicos mais comuns na atualidade (21, 33, 34).

Em comparação com a população geral, a mortalidade por câncer é maior em pacientes vivendo com HIV, como demonstrado em diversos trabalhos (21, 35-37). Isso porque o prognóstico de câncer tende a ser pior, mesmo naqueles pacientes sem imunodeficiência avançada (35, 37-40). O diagnóstico muitas vezes ocorre em idade precoce e/ou com estágio avançado de doença, o que leva a crer que a evolução do câncer pode ser mais agressiva (35, 36, 40, 41). Além disso, o tratamento pode ser prejudicado, não somente por dificuldade de acesso, mas por interação medicamentosa de quimioterápicos com antirretrovirais, maior toxicidade ou piora do *status* imunológico, levando a menor efetividade e maior mortalidade (21, 39, 42).

De modo geral, o risco de câncer na população vivendo com HIV/AIDS na era pós introdução da TARV é elevado, seja por alterações ligadas ao envelhecimento, hábitos de vida ou efeitos da própria infecção crônica pelo HIV (42) . Apesar de as doenças neoplásicas representarem grande parte das morbidades acometendo pacientes vivendo com HIV/AIDS desde o início da epidemia, houve uma mudança quanto a sua epidemiologia nas últimas décadas, com grande impacto na sobrevida dessa população. A maior frequência e a maior mortalidade por câncer trouxeram à tona a necessidade de se estudar e ampliar a discussão não somente sobre o diagnóstico precoce, com diretrizes de rastreio, como o tratamento efetivo, considerando todos os desafios envolvidos (43-47).

Poucos estudos avaliam o impacto de câncer na sobrevida de pacientes vivendo com HIV/AIDS, principalmente em países da América Latina, como o Brasil (20, 48-50). Sabe-se que as mortes causadas por AIDS sofreram queda nos últimos vinte anos globalmente, e que as doenças não relacionadas à AIDS passaram a contribuir muito mais nesse sentido, graças ao tratamento efetivo possibilitado pela TARV (51-53) . No entanto, ainda há muito a ser compreendido sobre a relação da infecção pelo HIV com o desenvolvimento de câncer, os fatores demográficos e epidemiológicos envolvidos, bem como o prognóstico nessa população nos diferentes países e regiões do mundo.

1 REVISÃO DO TEMA

1.1 Cânceres definidores de AIDS

Desde o surgimento da epidemia de AIDS, antes mesmo da identificação de seu agente causador, as doenças neoplásicas contribuíam com elevada morbimortalidade dos pacientes. Os primeiros casos descritos da síndrome incluíam homens diagnosticados com SK. Pouco tempo depois, com a consolidação da definição de AIDS, o CDC incluiu o sarcoma de Kaposi (SK), os linfomas não Hodgkin (LNH) e o câncer cervical invasivo na lista de doenças definidoras de AIDS em 1982, 1985 e 1993, respectivamente (4, 54, 55).

Sua incidência aumentou exponencialmente nas primeiras duas décadas da epidemia e, juntos, eles eram responsáveis por grande parte das mortes dos pacientes (56). A introdução da TARV em meados de 1996 melhorou de forma indubitável o prognóstico dos pacientes e controlou a ocorrência de infecções oportunistas e doenças definidoras de AIDS (57-59). No entanto, passados mais de 30 anos, os cânceres definidores de AIDS ainda estão presentes entre as afecções que mais afligem pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo e, especialmente, em regiões economicamente desfavorecidas (60, 61).

1.1.1 Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi foi primeiramente descrito na Europa por Moritz Kaposi , no ano de 1872, em uma série de casos de pacientes idosos do sexo masculino com lesões de pele violáceas acometendo os membros inferiores (62). Desde então, sua apresentação foi dividida em quatro subtipos principais: SK clássico ou esporádico, semelhante aos primeiros casos identificados; SK endêmico, observado em países africanos; SK associado ao transplante de órgãos; e finalmente, SK epidêmico ou associado ao HIV. A diferenciação entre eles se dá, principalmente, pela apresentação clínica e de acordo com as populações acometidas (63, 64).

Os primeiros relatos de pacientes infectados com HIV, na década de 1980, estavam associados ao diagnóstico concomitante de SK (65). Em poucos anos, estimava-se que até 50% dos pacientes com AIDS eram acometidos também por SK (63-66). Os estudos para

compreender tal correlação logo revelaram um fator epidemiológico comum à maioria deles: homens que mantinham relações sexuais com homens, levantando a hipótese do papel de outro agente infeccioso, além do próprio HIV (65-68).

Somente em 1994, a partir da análise de lesões de pele por SK, foi possível identificar o agente viral envolvido em sua patogenia: o herpes vírus humano 8 (HHV-8), também denominado herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi, do inglês *Kaposi sarcoma-associated herpesvirus* (KSHV) (66, 69). Este é capaz de infectar diferentes tipos de células e, de forma similar a outros herpes vírus, o KSHV permanece latente no organismo após sua primo infecção, em sua maioria em linfócitos B e células endoteliais (63, 70). A patogenia induzida pelo vírus gera angioproliferação, fibrose e inflamação sistêmica e local. As lesões tumorais originam-se de células endoteliais vasculares ou linfáticas infectadas e são formadas sobretudo por células fusiformes (70, 71).

Os fatores de risco para adquirir o herpes vírus humano 8, assim como sua epidemiologia, ainda são pouco compreendidos. Sabe-se que a transmissão ocorre através da saliva, presumidamente durante o ato sexual, e que o risco de transmissão é mais elevado entre homens que fazem sexo com homens nos países onde a infecção é epidêmica (72-74). No entanto, em regiões endêmicas, a transmissão pode ocorrer ainda durante a infância, de forma vertical (73, 75). É rara a transmissão por transfusão de hemoderivados, apesar de possível. Além disso, não é incomum a transmissão por transplante de órgão sólido e a manifestação de SK, principalmente em suas formas mais graves, é observada com frequência em pacientes transplantados, uma vez que estes são submetidos a imunossupressão profunda (76-78).

Quanto ao diagnóstico da infecção por KSHV, ainda são limitadas as técnicas laboratoriais para a sua confirmação. Os testes mais utilizados são imunofluorescência (IF) ou ensaios imunoenzimáticos (ELISA), os quais apresentam sensibilidade variada, apesar de especificidade em torno de 95% (79, 80). Contudo, não existe uma padronização para sua utilização, tampouco seria possível confirmar a infecção aguda (64). Dessa forma, pode haver resultados divergentes ou subestimados quando empregados para estudos populacionais, o que torna difícil precisar a prevalência de KSHV globalmente (80).

De acordo com as avaliações já realizadas, a distribuição da soropositividade para KSHV varia substancialmente entre diferentes regiões. No continente africano, em especial na África Subsaariana, a prevalência é considerada elevada, podendo chegar a mais de 90% em algumas populações (63). Na Europa e na América Latina a prevalência varia de 20 a 30%, enquanto na América do Norte e na Asia ela é baixa, usualmente não atingindo 10% (63, 64, 70). No Brasil, há carência de dados nesse sentido, uma vez que poucos estudos avaliaram a situação

na população geral e maioria deles mediu a soroprevalência por estado ou município e especificamente em pacientes vivendo com HIV/AIDS (81-83). De todo modo, a prevalência brasileira de KSHV é estimada de 20 a 30% (84).

Como a infecção por KSHV é necessária para a ocorrência de SK, a distribuição da doença é correlacionada à prevalência de KSHV e sua incidência é maior nas regiões onde a infecção é endêmica, em especial na África (85). Além disso, outro fator de risco importante para o desenvolvimento de SK é a imunodeficiência avançada. Sabidamente, em pacientes com imunidade prejudicada, especialmente aqueles com contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/mm³, infecções latentes mal controladas de vírus oncogênicos, favorecem processos inflamatórios crônicos e o surgimento de doenças neoplásicas. No caso específico do SK, seu desenvolvimento é considerado mais provável quanto mais baixa for a contagem de linfócitos TCD4, assim como sua gravidade (86).

O quadro clínico da doença é bastante heterogêneo, podendo variar de formas indolentes localizadas até formas disseminadas agressivas (63). Tipicamente, caracteriza-se por lesões de pele em membros inferiores, de coloração violácea, maculopapulares ou nodulares e é comum o acometimento de vasos linfáticos, com linfedema e dores locais. Pode haver invasão de linfonodos e mucosas, principalmente a mucosa oral, e as lesões podem sangrar espontaneamente ou ulcerar e, frequentemente, ocorre infecção secundária (64). Nos casos mais graves há envolvimento de órgãos e cavidades, principalmente dos tratos gastrointestinal e pulmonar, e mais raramente de outras vísceras como fígado, baço, pâncreas, coração, medula óssea e sistema musculoesquelético (64).

O diagnóstico de SK deve sempre ser confirmado por biópsia de lesão com análise histopatológica, mesmo frente a quadros clínicos altamente sugestivos (87). Em caso de impossibilidade de se realizar esta análise, no entanto, não se deve retardar o início de tratamento. A terapêutica primária indicada para todos os casos é o início de antirretrovirais. Na maioria dos casos, iniciar a TARV é suficiente para regressão das lesões, uma vez que esta restabelece a imunidade dos pacientes, permitindo maior controle e supressão viral do KSHV (88, 89). Até 80% dos pacientes são beneficiados com início de TARV e não necessitam de outras modalidades de tratamento, principalmente aqueles que são virgens de tratamento antirretroviral (90).

Para pacientes com lesões infiltrantes principalmente em membros inferiores, com importante edema e dores locais, frequentemente é indicada radioterapia como medida para melhorar os sintomas locais. Nos casos mais graves, disseminados, acometendo órgãos ou com risco de vida, faz-se necessária a quimioterapia (89). Apesar do risco de toxicidade e

menor tolerabilidade, além de possíveis interações medicamentosas com antirretrovirais, o tratamento com quimioterápicos sistêmicos é eficaz para remissão do sarcoma e benéfico para estes pacientes (89-91). Os agentes mais bem estudados e utilizados são as antraciclinas (89, 92-94).

O advento dos primeiros antirretrovirais e, principalmente, da terapia antirretroviral combinada na década de 1990 possibilitou reverter a imunossupressão de forma efetiva e melhorou a resposta imunomediada ao sarcoma (86, 95). Desde então, a incidência mundial de SK sofreu queda importante, assim como a mortalidade a ele associada (13). Apesar disso, o SK vem se mantendo como uma das principais neoplasias acometendo pacientes vivendo com HIV, em especial no grupo de homens que fazem sexo com homens, e sua frequência é elevada quando comparada à população geral (96).

O cenário atual tende a variar entre países, geralmente de acordo com o grau de desenvolvimento socioeconômico. Uma vez que a TARV atua como fator protetor para o surgimento de SK, em regiões onde o acesso à assistência em saúde é limitado ou dificultado por vulnerabilidades sociais, a incidência do sarcoma tende a ser maior. É o caso de diversos países africanos, por exemplo, onde o SK é a neoplasia mais comum entre homens (64). De acordo com dados do Observatório Internacional de Câncer (*Global Cancer Observatory* - GLOBOCAN), dos 40 mil novos casos identificados no mundo e das 20 mil mortes relacionadas no ano de 2018, a África Subsaariana contribuiu com 60% dos casos e 90% das mortes (97). Em estudos realizados na Nigeria, Uganda e África do Sul, a incidência de SK caiu de maneira importante na era pós TARV, porém se manteve em patamar elevado em comparação com outras regiões com mais recursos (98, 99). Ainda, uma análise multirregional com dados de cinco continentes, concluiu que, apesar da queda de incidência proporcionada pelo advento da TARV, o risco de desenvolver SK na África do Sul era maior em relação a países da Europa, Ásia e América Latina (100).

Outros trabalhos realizados em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, mostram que apesar da expansão dos programas de HIV/AIDS, a prevalência de SK permanece elevada. Achados da América Latina, por exemplo, evidenciam que a incidência da doença se manteve estável nos últimos anos (101). Isso porque o diagnóstico de HIV é retardado e a TARV costuma ser iniciada de forma tardia, já em situação de imunodeficiência avançada, com contagem de TCD4 muito baixa (98, 101).

No Brasil, é difícil estimar a incidência de SK, já que o Instituto Nacional de Câncer (INCA) não dispõe dessas informações e são poucos os estudos publicados nesse sentido (102). Um trabalho realizado utilizando informações de 1985 até 2021 do Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (SINAN), mostrou que a incidência no período pré-TARV no Brasil era em torno de 5,4%, caindo para 1% ou menos após 1996. Nos últimos 10 anos, no entanto, observou-se uma tendência a estabilização ou mesmo um leve aumento no número de casos novos (103). Por não ser uma doença de notificação compulsória, é possível que estes valores sejam subestimados, como já citado por outros autores (50). Apesar da escassez de dados brasileiros, a realidade nacional é comparável àquela observada em outros países em desenvolvimento e em estudos envolvendo a América Latina (50, 101).

Em contraste, são inúmeros os estudos envolvendo pacientes vivendo com HIV/AIDS na Europa e nos EUA e todos eles evidenciam uma queda brusca na ocorrência de casos novos de sarcoma após a introdução da TARV (96, 104-107). De acordo com os mais recentes realizados nos EUA, a incidência de SK caiu de 3 a 5% ao ano entre 2000 e 2016, representando uma queda acumulada de mais de 50% no período (87-89). Ainda assim, o número absoluto de SK é grande quando comparado à população geral americana, com risco cerca de 500 vezes maior para pessoas com HIV (106).

De maneira similar às taxas de detecção de casos novos nos diferentes países, a mortalidade por SK foi amplamente reduzida com a consolidação da TARV. No entanto, o risco de morte é até três vezes maior em comparação com pacientes vivendo com HIV e sem diagnóstico de SK e o tempo médio de sobrevida calculado em diferentes estudos varia de 4 a 5 anos (108, 109). Os principais fatores associados com pior prognóstico são baixa contagem de TCD4, síndrome de reconstituição imune e dificuldade de acesso a serviços de saúde (110). Nesse sentido, a mortalidade tende a ser maior nas regiões onde a incidência de SK também é elevada, em especial no continente africano, refletindo as disparidades da epidemia de AIDS no mundo (97, 101).

De modo geral, apesar da redução em incidência e mortalidade desde a década de 1990, o SK segue sendo muito prevalente e contribuindo de maneira expressiva para a morbidade de pacientes vivendo com HIV/AIDS (101, 106). Embora haja disparidades regionais, tanto relacionadas ao acesso ao tratamento, quanto a dados epidemiológicos fornecidos, a doença é uma preocupação para autoridades em saúde em todo o mundo, inclusive no Brasil. Os principais aspectos para garantir um melhor controle da doença envolvem diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes com HIV (106).

1.1.2 Linfomas não Hodgkin

Os primeiros casos de linfoma não Hodgkin em pacientes diagnosticados com AIDS foram relatados entre 1981 e 82, antes mesmo da identificação do próprio HIV (111). Chamava atenção na época o perfil de pacientes que era constituído de homens que faziam sexo com homens e o comportamento extremamente agressivo dessas neoplasias, com tipo histológico altamente indiferenciado (111, 112). Em pouco tempo, os linfomas não Hodgkin já ocupavam o segundo lugar entre os cânceres mais comuns em pacientes com HIV/AIDS, sendo incluídos na lista de doenças definidoras de AIDS a partir de 1987 (112, 113).

Apesar de ser uma neoplasia definidora de AIDS, o LNH ocorre também em pacientes soronegativos, o que torna sua prevalência mundial mais elevada. Nesse sentido, mais de 500 mil casos novos de LNH foram identificados no mundo em 2020 e aproximadamente 250 mil mortes associadas (114). Pela estimativa de câncer do INCA, cerca de 12 mil casos novos e 6 mil mortes por LNH eram esperados para 2020 no Brasil, porém sem informação sobre a proporção desses casos em pacientes vivendo com HIV/AIDS (102, 115).

No início da epidemia de AIDS, o risco de LNH era até cem vezes maior para pacientes infectados por HIV do que para a população geral nos Estados Unidos (112, 116). Mesmo após o advento da TARV em 1996, esse risco continua mais de dez vezes maior (116). Em um estudo publicado em 2018 envolvendo múltiplas coortes, a incidência anual estimada em pacientes infectados por HIV e em uso de TARV na Europa, América do Norte, África e América Latina foi 142 por 100 mil habitantes, enquanto na população geral a incidência foi estimada em 10 por 100 mil (117). Isso mostra que apesar do advento da TARV, o risco de LNH é extremamente elevado em pacientes vivendo com HIV.

Diferentes estudos evidenciaram maior risco de desenvolver LNH para homens do que mulheres, especialmente para homens que fazem sexo com homens (117-119). Outros fatores de risco associados são a baixa contagem de linfócitos TCD4, especialmente abaixo de 200 células/mm^3, e o não uso prévio de antirretrovirais, uma vez que a imunodeficiência avançada favorece a patogenia que leva ao LNH (120, 121). Ademais, sabidamente a idade avançada aumenta o risco de diversas neoplasias, inclusive LNH, tanto para pacientes vivendo com HIV, como para aqueles soronegativos (122).

O espectro de variedades histológicas dentro do grupo de LNH é grande, porém aqueles associados à disfunção de linfócitos B representam mais de 90% dos que acometem pessoas infectadas com HIV. Entre estes, os mais comuns são o linfoma difuso de grandes células B e

o linfoma de Burkitt (123, 124). Dentre os demais, que são mais raros, estão os linfomas plasmablástico, de efusão primária e primário de sistema nervoso central (125, 126). Este último é especialmente raro na era pós TARV e usualmente acomete pacientes com contagem de TCD4 abaixo de 50 células/mm³ (125, 127).

A patogenia destes linfomas é multifatorial e inclui a imunodeficiência induzida pelo HIV, a ativação crônica de linfócitos B, bem como cascatas de citocinas, principalmente das interleucinas 6 e 10 (128). Além disso, a coinfecção com vírus oncogênicos e a incapacidade de controlar sua ação por causa da imunossupressão também tem papel importante, apesar de ainda não totalmente compreendido. O EBV é importante principalmente para o linfoma primário de sistema nervoso central, mas também para os linfomas de grandes células B e de Burkitt (129). Já o linfoma de efusão primária, está ligado ao KSHV, embora haja possibilidade de coinfecção com EBV (129, 130).

A progressão da doença é corriqueiramente mais agressiva do que aquela vista na população geral e o estágio no momento do diagnóstico tende a ser avançado. Além disso, os LNH costumam ocorrer em idade precoce em pacientes vivendo com HIV, geralmente em torno dos 40 anos de idade, em contraste com a ocorrência bem mais comum em pacientes idosos na população não infectada por HIV (131). A apresentação clínica é variada, mas tende a envolver massas invasivas e de crescimento rápido, podendo acometer linfonodos ou outros órgãos e tecidos, como medula óssea, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (131, 132). É comum a presença de sintomas B, como febre, sudorese noturna e perda ponderal (131).

O tratamento de LNH é quimioterápico. Este, era especialmente difícil na era pré-TARV, por intolerância dos pacientes, principalmente aqueles com imunossupressão avançada, e a mortalidade era elevada (133). Na década de 1990, quando surgiram os primeiros antirretrovirais, a interação e toxicidade dessas drogas era de grande preocupação (132, 133) . Atualmente, os pacientes podem ser tratados seguindo os protocolos implementados para a população geral e o concomitante início ou manutenção de TARV é altamente recomendado, uma vez que as drogas mais recentes são bem toleradas e apresentam menor risco de interação (134-136). Ademais, a reconstituição imune garantida pela TARV reduz mortalidade, principalmente aquela associada a infecções oportunistas (137-139). Ainda assim, o desfecho para pacientes com HIV tende a ser pior quando comparado à população geral, mesmo usando as linhas terapêuticas preconizadas atualmente (140, 141).

O advento da TARV a partir de 1996 melhorou o prognóstico de muitas doenças definidoras de AIDS, inclusive de LNH (142). Sua incidência decresceu nas décadas

subsequentes à introdução e expansão da TARV, apesar de não de forma tão expressiva como observada para o SK (14). Ainda atualmente, seu risco permanece expressivamente elevado entre os pacientes com HIV, sendo a neoplasia mais comum diagnosticada entre esses pacientes, principalmente em países desenvolvidos (14). Além disso, o prognóstico de LNH também tende a ser pior, em comparação com a população geral, e a doença aprece como uma das principais causas de morte em várias regiões do mundo na era pós TARV (143).

Assim como visto para muitos aspectos relacionados à AIDS no Brasil, são poucos os trabalhos publicados sobre o assunto e não é possível estimar a prevalência atual de LNH, tampouco sua mortalidade associada, por falta de dados publicados pelos órgãos de saúde (102). Assim como observado com o SK, no entanto, é esperado que a ocorrência de LNH ainda seja elevada entre os pacientes vivendo com HIV no Brasil, uma vez que o atraso de diagnóstico e início de tratamento são sabidamente um fator que atinge essa população e impacta em seu prognóstico.

1.1.3 Câncer cervical invasivo

O câncer de colo uterino é a quarta neoplasia mais comum em mulheres no mundo, com cerca de 500 mil casos novos identificados por ano (97, 114). Segundo o GLOBOCAN, houve mais de 300 mil mortes associadas no ano de 2018, o que corresponde a 3,3% de todas as mortes causadas por câncer mundialmente. Quanto à proporção de pacientes com HIV, estima-se que aproximadamente 5% de todos os casos de câncer cervical sejam relacionados à infecção, variando expressivamente entre diferentes regiões. O continente africano, por exemplo, foi responsável por 80% de todos os casos em pacientes vivendo com HIV/AIDS em 2018 (97). Esta discrepância nos leva a crer, como visto para as demais doenças definidoras de AIDS, que as fragilidades socioeconômicas em populações específicas contribuem em muito para a distribuição atual da doença. Na América do Sul, a incidência de câncer cervical é 15.2/100 mil mulheres e a mortalidade 7.1/100 mil (97). De forma semelhante, no Brasil a taxa de detecção estimada pelo INCA para 2020 a 2022 é de 15.43/100 mil mulheres e, de acordo com dados do GLOBOCAN, houve 9 mil mortes associadas em 2020 (102, 115).

Sua patogenia está intimamente ligada à infecção por HPV, cuja característica oncogênica favorece o desenvolvimento de lesões cervicais intraepiteliais (144). A classificação do HPV

engloba mais de 200 diferentes genótipos do vírus, que podem ser subdivididos de acordo com sua maior ou menor capacidade de gerar lesões malignas. O grupo de maior risco inclui os genótipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 e 68. Entre estes, os tipos HPV-16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical (145). A prevalência de HPV é elevada no Brasil, como demonstrado em uma revisão sistemática publicada em 2020 sobre o assunto. Dos sítios avaliados, foram encontrados 36% de positividade em região peniana, 25% em regiões cervical e anal, e 12% em cavidade oral (146).

Uma possível associação entre a infecção pelo HIV e o câncer invasivo de colo uterino foi primeiramente sugerida em 1987. Poucos anos mais tarde, a correlação entre coinfecção de HIV e HPV foi definida como facilitadora da patogenia de câncer cervical, e logo a doença passou a ser incluída na lista de doenças definidoras de AIDS, em 1993 (4, 147). A imunodeficiência favorece infecções persistentes por HPV no trato genital feminino, o que torna essas mulheres mais suscetíveis ao desenvolvimento de displasia epitelial, que é definida como condição pré-cancerosa (148).

O risco de câncer cervical era até oito vezes maior em pacientes vivendo com HIV/AIDS nos EUA no início da epidemia, em comparação com a população feminina soronegativa (142). Uma metanálise recente incluindo 24 estudos da Europa, África, Ásia e América do norte, mostrou que o risco permanece cerca de seis vezes mais elevado para paciente vivendo com HIV/AIDS, apesar de incidência bastante heterogênea encontrada entre essas regiões (149). Além do próprio HIV, há outros fatores que muito contribuem para o risco de câncer cervical, como a baixa cobertura de prevenção e de adesão à TARV, principalmente em populações com dificuldade de acesso à saúde, como é o caso de muitos subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (149-151).

Não somente o risco é maior para mulheres soropositivas, como a manifestação do câncer tende a ser mais severa e de pior prognóstico (151). Ademais, a coinfecção com o HIV favorece a recidiva do câncer após tratamento e está associada a maior mortalidade, principalmente em pacientes com imunodeficiência avançada e baixa contagem de linfócitos TCD4 (151-153). Por isso, à semelhança do que ocorre com as demais doenças definidoras de AIDS, o advento da TARV na década de 1990 reduziu a mortalidade relacionada ao câncer de colo uterino no mundo. A incidência, no entanto, não sofreu queda tão expressiva, como demonstrado em diferentes trabalhos (51, 142). De forma geral, tanto a mortalidade como a ocorrência de câncer de colo uterino são relativamente baixas em países desenvolvidos como os Estados Unidos (142). Em contraste, porém, as taxas permanecem elevadas em países onde a pobreza impacta grande parte da população, como na África e América Latina (154, 155).

Isso porque é mais provável que o acesso à saúde seja precário nestes locais, o que favorece diagnósticos tardios.

Ainda que o prognóstico seja pior, o tratamento do câncer cervical nas pacientes com HIV geralmente não difere daquele preconizado em mulheres soronegativas. Na vigência de carcinoma e diagnóstico precoce, pode ser realizada apenas excisão da lesão, na maioria das vezes. Quando a doença progride para adenocarcinoma invasivo, no entanto, é preferível a histerectomia, à qual pode ser associada radioterapia e/ou quimioterapia nos casos mais graves (156, 157). Uma vez que o desenvolvimento do câncer tende a ser mais agressivo nas mulheres imunossuprimidas, a garantia de rastreio e diagnóstico precoce é fundamental para otimizar a possibilidade de cura e reduzir a morbimortalidade (157).

Nesse sentido, uma das principais estratégias de prevenção adotadas no mundo todo é o rastreio pelo exame citopatológico (158). No Brasil, este é recomendado para a população feminina vivendo com HIV/AIDS após início da atividade sexual a cada seis meses no primeiro ano e, se inalterado, anualmente. Para as pacientes com contagem de linfócitos TCD4 menor que 200 células/mm³ recomenda-se rastreio semestral, pelo maior risco de evolução de lesões intraepiteliais para câncer invasivo nestas mulheres (156, 159).

A melhor forma de prevenir câncer cervical a longo prazo na população geral, no entanto, é através da vacinação contra HPV antes do início de atividade sexual, de preferência ainda na infância (149, 156, 158). O imunizante também ajuda a prevenir câncer de vulva, canal anal e de orofaringe (158). Disponível pelo SUS no Brasil desde 2014, a vacina é recomendada para crianças e adolescentes entre 9 e 14 anos e para pacientes vivendo com HIV/AIDS até 26 anos, desde que possuam contagem de TCD4 maior que 200 células/mm³ (156, 159). De acordo com estimativa da Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 70% das adolescentes com 15 anos haviam recebido esquema vacinal adequado no Brasil no ano de 2020 (160).

Apesar disso e, ainda que a introdução da TARV tenha melhorado o *status* imunológico das pacientes, possibilitando a recuperação imune e maior controle da infecção genital por HPV, as taxas de detecção de câncer cervical permanecem elevadas no Brasil. Somente em 2020, 16 mil mulheres obtiveram o diagnóstico de câncer cervical invasivo e cerca de 6 mil foram a óbito (161). Infelizmente, não há dados quanto a proporção destes casos em pacientes infectadas por HIV, assim como há poucos estudos na área no país, o que torna mais difícil implementar estratégias de combate ao câncer considerando essa população específica (153).

Tendo em vista a realidade do SUS, o acesso à saúde da mulher pode ser limitado em regiões com maior vulnerabilidade social, o que torna mais difícil a realização rotineira de

exame preventivo. Fator este que certamente atrasa o diagnóstico não somente de possível neoplasia, como do próprio HIV, uma vez que muitas pacientes fazem diagnóstico de HIV pela presença de câncer cervical. O diagnóstico tardio, portanto, é o principal ofensor para a elevada incidência e mortalidade vista no Brasil.

1.2 Era pós TARV e cânceres não definidores de AIDS

O surgimento da TARV na década de 1990 melhorou drasticamente a prognóstico dos pacientes infectados pelo HIV e permitiu o envelhecimento desta população nas décadas seguintes (162, 163). À medida em que as doenças definidoras de AIDS se tornaram menos frequentes, surgiram outros problemas de saúde, muitos deles relacionados ao avançar da idade. Doenças crônicas comuns na população geral, como diabetes ou doenças cardiovasculares, passaram a contribuir com a morbi mortalidade dos pacientes (164, 165). O mesmo ocorreu com os cânceres não definidores de AIDS, que atualmente configuram uma das principais causas de morte de pessoas vivendo com HIV no mundo todo (166).

Apesar da maior parte da população com HIV ser jovem, principalmente no Brasil, onde a faixa etária predominante é de 25 a 39 anos, os pacientes estão vivendo mais e, mesmo que não atinjam a terceira idade, estão mais expostos às doenças do envelhecimento (12, 49). Em estudo publicado na França em 2018, as comorbidades mais comuns em idosos eram mais incidentes em pacientes com HIV do que em pacientes soronegativos. Além disso, a mortalidade a elas atribuída era maior (23). É provável que em países desenvolvidos a proporção de idosos vivendo com HIV seja maior, já que o diagnóstico e tratamento precoces garantem um prognóstico melhor e, consequentemente, uma sobrevida maior (165). Por outro lado, de acordo com estimativas baseadas em dados da UNAIDS, o número absoluto de pessoas com mais de 50 anos é maior em países onde a população soropositiva também é mais numerosa, como no continente Africano (167). Dessa forma, o tema é de importância para todas as regiões.

São poucos os estudos sobre o envelhecimento de pacientes com HIV no Brasil, e quase todos envolvem coortes pequenas (49). Em uma revisão sistemática sobre envelhecimento de pacientes com HIV na América Latina e Caribe, publicado em 2021, Cabrera *et al* encontraram a maior parte dos trabalhos originados do Brasil. Ainda assim, dado o tamanho da população vivendo com HIV no continente, os autores entendem que o número de estudos

publicados sobre o tema ainda é limitado, o que dificulta retratar de forma fidedigna o fenômeno do envelhecimento (49). De todo modo, entre os resultados encontrados, chama atenção a importância de doenças neoplásicas, que ocupam espaço entre as principais causas de morte atualmente (168).

Entre elas, algumas são especialmente comuns e associadas a vírus oncogênicos, como o câncer de canal, independente de *status* imunológico ou faixa etária (169, 170). O risco de câncer de canal é sabidamente maior em pacientes vivendo com HIV e é particularmente aumentado entre o grupo de homens que fazem sexo com homens (171, 172). A infecção persistente de HPV na região anal favorece o desenvolvimento de displasias e câncer e, apesar de mais frequente quando a contagem de TCD4 é baixa, não é exclusivo de pacientes com imunodeficiência avançada. Isso explica o fato de ser uma doença ainda tão prevalente entre os pacientes com HIV no mundo todo, mesmo após a introdução da TARV e a consequente reconstituição imune (171).

Assim como visto para o câncer cervical, os principais subtipos responsáveis pela doença são o HPV-16 e o HPV-18 (173). Outras neoplasias causadas por HPV são comuns em pacientes com HIV, como as de vulva e pênis (174-176). Somando esses três cânceres, foram identificados mais de 130 mil novos casos no mundo no ano de 2020, com cerca de 50 mil mortes (177). Nos Estados Unidos, apesar de ser raro na população geral, o câncer de canal anal é a quarta neoplasia mais comum em pacientes vivendo com HIV (172). No Brasil, de acordo com dados do INCA, aproximadamente mil mortes por câncer de canal anal ocorreram em 2020, o que representa 0.07% de todos os óbitos por câncer no mesmo ano (178).

Apesar de não haver o dado quanto à proporção em pacientes vivendo com HIV/AIDS, é evidente a necessidade de *screening* específico nessa população. Em países onde esse rastreio é dificultado, como no Brasil, a citologia anal convencional pode ser utilizada, tendo em vista o baixo custo desse método, como demonstrado por Barcellos *et al* em trabalho de publicação recente (179). Além disso, a vacina contra HPV, importantíssima também para prevenir o câncer cervical, deve estar entre as prioridades no contexto de prevenção (180, 181).

Dentre as demais neoplasias não definidoras de AIDS, o LH exerce papel importante, cuja incidência aumentou na era pós TARV (182). Sua patogenia está associada a ação oncogênica causada pelo EBV e os subtipos histológicos são inúmeros, assim como é visto para os LNH (123). O risco para LH é estimado em até dez vezes maior para pacientes vivendo com HIV e, em comparação com a população geral, a apresentação da doença é tipicamente mais agressiva, com importante comprometimento sistêmico (183, 184). Diferentemente daquilo

encontrado para o câncer de canal anal, a baixa contagem de TCD4 não atua como fator de risco para LH, que é comumente diagnosticado em pacientes com boa adesão à TARV (184).

Apesar do tratamento preconizado ser bem tolerado atualmente por pacientes soropositivos, com menos toxicidade e interações medicamentosas do que na era pré-TARV, o prognóstico é pior, com maior mortalidade (185). No ano de 2020, cerca de 83 mil casos novos de LH foram diagnosticados no mundo, o que corresponde a 0.4% de todos os cânceres, e ocorreram 23 mil mortes (177). Já no Brasil, a estimativa de casos novos para o ano de 2020 do INCA era de aproximadamente três mil e em torno de 500 óbitos. Não há dados sobre a ocorrência em pacientes com HIV (102, 178). Apesar de não ser uma neoplasia muito frequente no mundo, tampouco no Brasil, o LH contribui de forma significativa com a mortalidade de pessoas soropositivas, o que torna seu rastreio importante. Ao contrário do câncer de canal anal, no entanto, não há medidas preventivas tão específicas, o que torna mais difícil seu controle. Além disso, a suspeição diagnóstica pode ser retardada, já que muitas vezes a apresentação clínica é inespecífica e pode ser confundida com outras doenças, como tuberculose (183) .

A elevada prevalência de HCV e HBV entre pacientes vivendo com HIV aumenta o risco de câncer de fígado nessa população, especialmente em países onde o uso de droga injetável atua como importante modo de transmissão, o que não é o caso do Brasil, onde a principal forma de infecção é por relação sexual (12, 186). Ainda assim, a coinfecção com HCV e/ou HBV, está presente na grande maioria dos pacientes soropositivos diagnosticados com hepatocarcinoma (177). Entre outros fatores de risco podemos citar cirrose alcoólica, esteatose hepática não alcoólica e diabetes tipo 2.

De acordo com o GLOBOCAN, o câncer de fígado está entre os dez mais frequentes no mundo, com mais de 900 mil casos novos em 2020 e 800 mil mortes associadas (177). Apesar dos tratamentos disponíveis para as hepatites virais, particularmente para hepatite C dado sua alta eficácia e probabilidade de cura, a incidência de hepatocarcinoma vem aumentando em diferentes países. Um exemplo são os Estados Unidos, onde o risco calculado para pessoas com HIV é aproximadamente três vezes maior do que para a população geral (187, 188). Não há dados referentes à população brasileira quanto à incidência, porém o número de óbitos estimado pelo INCA em 2020 foi em torno de mil, o que corresponde a cerca de 0.7% de todos os óbitos por câncer no país (178).

A vacinação contra hepatite B é uma das poucas medidas preventivas disponíveis, além do rastreio e diagnóstico precoces de coinfecção com as hepatites virais (189). O atraso na detecção de coinfecções leva a maior tempo de exposição e consequentemente maior risco

para o desenvolvimento de câncer. Como preconizado pelo Ministério da Saúde, todos os pacientes diagnosticados com HIV devem ser investigados com sorologias para demais infecções sexualmente transmissíveis, inclusive HBV e HCV. Além disso, é recomendada vacinação para hepatite B (159).

A neoplasia não definidora de AIDS e não associada a outras infecções virais mais citada em inúmeros trabalhos é a de pulmão, que é a segunda mais incidente no mundo e a mais letal, totalizando mais de 2 milhões de casos por ano e quase 1.800.000 mortes (177). O Brasil contribuiu com estimados 30 mil casos novos e mais de 30 mil mortes em 2020, sendo a neoplasia que mais contribuiu com mortes entre os homens no país (161).

Além de ser muito comum em pacientes vivendo com HIV, o principal fator de risco associado ao câncer de pulmão é o tabagismo, que tende a ser especialmente elevado nessa população em todo o mundo (190, 191). Em comparação com pessoas soronegativas, o risco de desenvolver câncer de pulmão entre fumantes é maior para aqueles soropositivos (192). Ademais, o prognóstico é pior, com sobrevida esperada menor, mesmo em casos de tratamento corretamente implementado (192). Um dos principais modos de prevenção é a implementação de estratégias para sessar o tabagismo entre os pacientes. Para detecção precoce de câncer, uma medida importante é o rastreio com exame de imagem em pacientes fumantes, como é feito para a população geral (193).

Entre os demais canceres não definidores de AIDS citados por outros trabalhos podemos destacar os de mama, próstata e os colorretais (194, 195). Os três estão entre os dez mais incidentes no mundo, sendo que o câncer de mama foi o câncer mais diagnosticado no ano de 2020 (177). A fração de pessoas vivendo com HIV acometidas por esses cânceres ainda não é tão expressiva, porém vem crescendo à medida que a sobrevida dessa população está mais próxima daquela atingida pela população geral. Em países desenvolvidos, onde a cobertura de TARV é ampla e onde há menos indivíduos vivendo com status desconhecido, os cânceres não definidores de AIDS e não associados a outras infecções virais são mais frequentes. De todo modo, a tendência é que cada vez mais pessoas vivendo com HIV recebam diagnóstico de câncer e a mortalidade a ele associada deve continuar elevada nos próximos anos, o que reforça a necessidade de um olhar atencioso por parte das autoridades em saúde (196).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a sobrevida e o risco de morte de pacientes vivendo com HIV/AIDS e diagnosticados com câncer, acompanhados ambulatorialmente no serviço de Doenças Infeciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE – UERJ), no período de janeiro de 1985 a dezembro de 2020.

2.2 Específicos

- Avaliar o tempo de sobrevida dos pacientes após o diagnóstico de câncer, bem como a mortalidade no período estudado.
- Observar o impacto exercido na sobrevida e no risco de morte por diferentes covariáveis presentes na data do diagnóstico de câncer:
    - Características demográficas e epidemiológicas: sexo e idade.
    - Tipo de câncer, por topografia e/ou tipo histológico.
    - Hábitos de vida: tabagismo, etilismo, uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias.
    - Presença de coinfecção por hepatites virais (hepatite B e/ou C).
    - *Status* imunológico definido pela contagem de linfócitos TCD4.
    - Tempo decorrido entre o diagnóstico de HIV e câncer.
    - Época do diagnóstico de câncer: antes ou após 1996.
    - Uso de terapia antirretroviral prévio ao diagnóstico de câncer.
    - Avaliar a distribuição de cada tipo de câncer e a presença de neoplasias definidoras e não definidoras de AIDS.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e seleção de pacientes

Este é um estudo observacional de coorte, retrospectivo, com análise de dados referentes a 197 pacientes vivendo com HIV/AIDS assistidos pelo Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), no Rio de Janeiro, com diagnóstico câncer concomitante ou posterior ao diagnóstico de HIV, no período de janeiro de 1985 a dezembro de 2020. Os critérios de inclusão para o estudo foram: idade mínima de 15 anos, portadores de HIV/AIDS e diagnóstico de câncer comprovado por exame histopatológico e em data concomitante ou após a soropositividade. Os pacientes com diagnóstico câncer até 6 meses anteriores ao diagnóstico de HIV/AIDS foram considerados como havendo diagnósticos concomitantes. A coleta de dados foi feita por revisão de prontuários e durante as consultas de rotina, com preenchimento de questionário e aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice). Para análise de sobrevivência proposta, o tempo de interesse é aquele entre a data do diagnóstico de câncer e a data de óbito do paciente ou término do estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3.2 Covariáveis

As covariáveis analisadas foram: sexo, idade, tipo de câncer, tabagismo, etilismo, uso de drogas injetáveis ou inalatórias, coinfecção por hepatites virais B ou C, *status* imunológico definido de acordo com contagem de linfócitos TCD4 ($\leq$ 200 ou > 200 células/mm^3), uso prévio de TARV ao diagnóstico de câncer, época do diagnóstico de câncer (até ou após 1996) e o tempo decorrido entre os diagnósticos de HIV/AIDS e câncer. Para esta última covariável utilizamos a seguinte subdivisão: até um ano, mais que um ano e menos que cinco anos e mais do que cinco anos entre os diagnósticos. Para avaliar o tipo de câncer, pela grande heterogeneidade de nossa amostra, incluímos separadamente os casos de sarcoma de Kaposi,

linfomas não Hodgkin e câncer de colo uterino, e agrupamos os restantes como cânceres não definidores de AIDS.

3.3 Análise estatística

Realizamos a análise dados utilizando as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e o teste de log rank, para comparar as curvas de acordo com cada covariável. Para análise multivariada utilizamos o modelo de Cox, para compreender o comportamento do conjunto das covariáveis e seu impacto no risco de morte dos pacientes.

4 RESULTADOS

4.1 Kapplan Meier e teste de logrank

Foram incluídos 197 pacientes em nosso estudo. Até dezembro de 2020, 98 pacientes foram a óbito (49,75%) e 16 perderam seguimento (8,12%). O tempo mediano de sobrevida foi 5,56 anos.

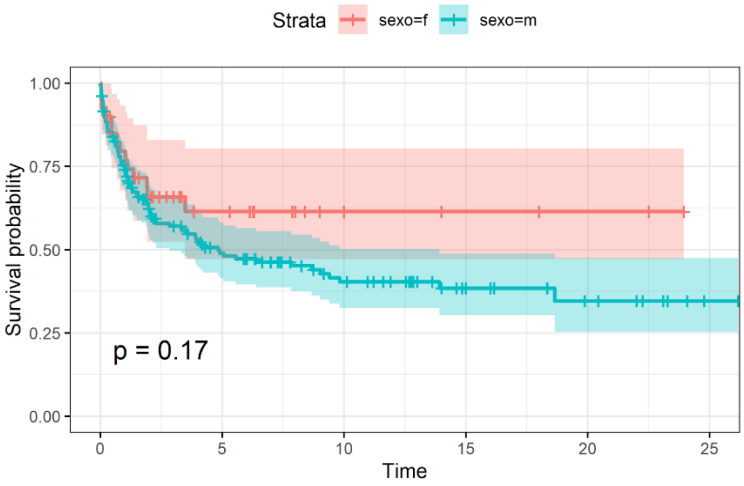
Dos pacientes incluídos, 40 eram mulheres (20,30%) e 157 homens (79,70%). O tempo médio de sobrevida das mulheres foi de 4,73 anos e a mortalidade 35%, enquanto para os homens o tempo médio de sobrevida foi 5,54 anos e a mortalidade 53%. Na comparação das curvas de sobrevivência, o percentil 25 (p25) evidencia que 25% das mulheres morreram em 1,10 anos e 25% dos homens em 0,86 anos (tabela e gráfico 1). Não houve diferença estatística entre os sexos em relação a sobrevida (p-valor = 0,17).

Tabela 1 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com sexo

Sexo	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p25*
Feminino	40 (20.30)	4.73	35%	1.10
Masculino	157 (79.70)	5.54	53%	0.86

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p25 – percentil 25 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 1 – Curvas de sobrevida de acordo com sexo



Legenda: Curva vermelha – Pacientes do sexo feminino / Curva azul – Pacientes do sexo masculino
Fonte: A autora, 2022

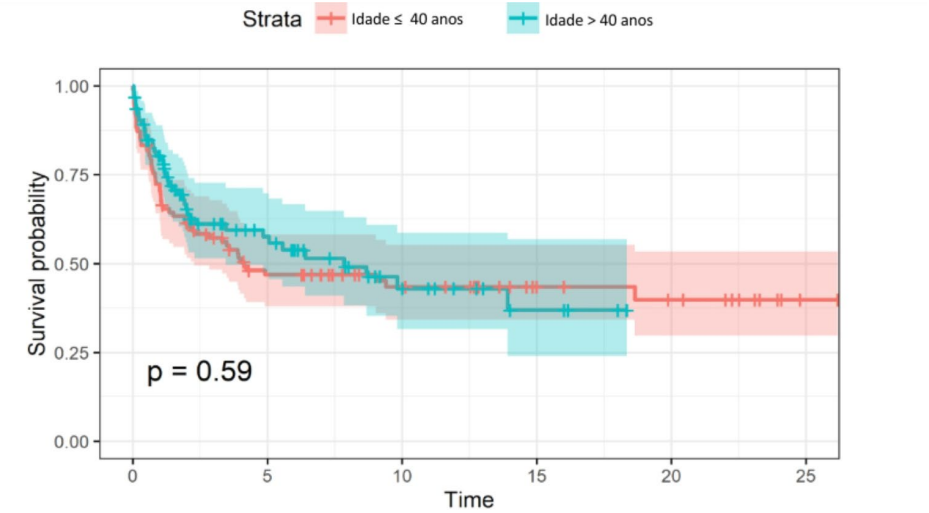
A idade dos pacientes variou entre 18 e 82 anos, com média de idade de 42 anos e mediana de 40 anos. Obtivemos o dado de 196 dos 197 pacientes, com uma observação (0,50%) faltante. Para avaliar o impacto na sobrevida, os pacientes foram divididos em dois subgrupos, com a mediana de idade como referência. Os pacientes com idade entre 18 e 40 anos (102 observações; 51,78%) apresentaram tempo médio de sobrevida de 6,38 anos, com mortalidade de 54%. Os pacientes com idade acima de 40 anos (94 observações; 47,72%) apresentaram tempo médio de sobrevida de 4,31 anos e mortalidade de 45%. De acordo com o percentil 50 (p50) das curvas de sobrevivência, 50% dos pacientes com 40 anos ou menos tiveram sobrevida de até 4,13 anos, e 50% dos pacientes com mais de 40 anos tiveram sobrevida de até 7,84 anos. Não houve diferença estatística no tempo de sobrevida entre os subgrupos (p-valor = 0,59). A tabela 2 e o gráfico 2 resumem os resultados.

Tabela 2 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com faixa etária

Faixa etária	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
18 – 40 anos	102 (51.78)	6.38	54%	4.13
> 40 – 82 anos	94 (47.72)	4.31	45%	7.84

Nota: Quantidade de observações faltantes: 1 (0,50%)
Legenda: N – número de observações p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 2 – Curvas de sobrevida de acordo com faixa etária



Legenda: Curva vermelha – Idade ≤ anos / Curva azul – Idade > 40 anos
Fonte: A autora, 2022

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 134 (68%) foram diagnosticados com cânceres definidores de AIDS e 63 (32%) com cânceres não definidores de AIDS. A distribuição completa de todos os tipos de câncer se deu da seguinte forma: 82 (41,62%) casos de sarcoma de Kaposi, 44 (22,34%) de linfoma não Hodgkin, 10 (5,08%) de linfoma de Hodgkin, 8 (4,06%) de câncer de colo uterino, 7 (3,55%) de câncer de canal anal, 6 (3,05%) de pele, 6 (3,05%) de mama, 5 (2,54%) de pulmão, 4 (2,03%) de cólon, 3 (1,52%) de fígado, 3 (1,52%) de bexiga, 2 (1,02%) de vulva, 2 (1,02%) de rim, 2 (1,02%) de próstata, 2 (1,02%) de reto, 2 (1,02%) casos de fibrossarcoma, 2 (1,02%) casos de leucemia, 2 (1,02%) neoplasias de cabeça e pescoço, além de um (0,51%) caso de câncer de via biliar, esôfago, sistema nervoso central, doença de Castleman e mieloma múltiplo. A distribuição completa dos tipos de câncer está demonstrada na tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Distribuição dos tipos de câncer

Tipo de câncer	*N (%)*
Sarcoma de Kaposi	82 (41.62)
Linfoma não Hodgkin	44 (22.34)
Linfoma de Hodgkin	10 (5.08)
Colo uterino	8 (4.06)
Canal anal	7 (3.55)
Mama	6 (3.05)
Pele (melanoma e não melanoma)	6 (3.05)
Pulmão	5 (2.54)
Colón	4 (2.03)
Bexiga	3 (1.52)
Fígado (Hepatocarcinoma)	3 (1.52)
Cabeça e pescoço	2 (1.02)
Fibrossarcoma	2 (1.02)
Leucemia	2 (1.02)
Próstata	2 (1.02)
Reto	2 (1.02)
Rim	2 (1.02)
Vulva	2 (1.02)
Doença de Castleman	1 (0.51)
Esôfago	1 (0.51)
Mieloma Múltiplo	1 (0.51)
Sistema nervoso central	1 (0.51)
Via biliar	1 (0.51)

Fonte: A autora, 2022

Entre as neoplasias definidoras de AIDS, o sarcoma de Kaposi apresentou maior mortalidade, de 66%, com tempo médio de sobrevida de 5,64 anos. Os pacientes com LNH apresentaram tempo médio de sobrevida de 4,93 anos e mortalidade de 50%, enquanto os pacientes com câncer de colo uterino apresentaram tempo médio de sobrevida de 5,91 anos e mortalidade de 12%. Já para os pacientes com outros tipos de câncer (N = 63; 32%), o tempo médio de sobrevida foi 5,26 anos e a mortalidade 33%. O percentil 50 para os pacientes com SK, LNH e cânceres não definidores de AIDS foi de 2,16; 9,03 e 13,92 anos, respectivamente (tabela 4). Não foi possível avaliar o percentil 50 dos pacientes com câncer de colo uterino,

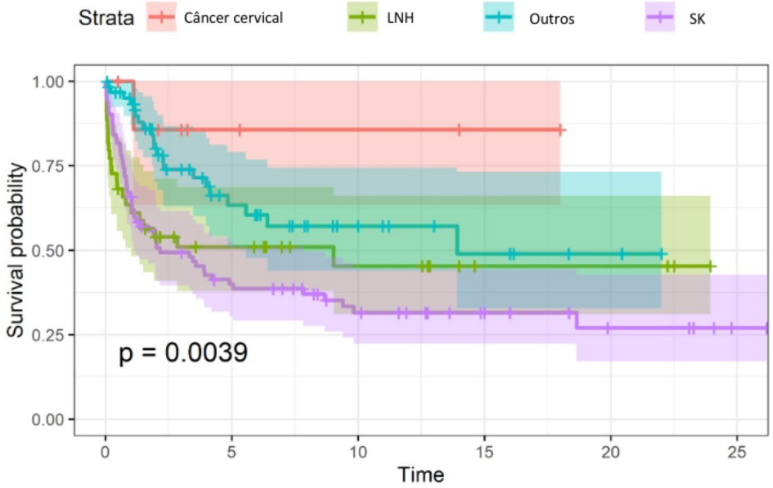
pelo número limitado de casos. A análise comparativa entre as curvas de sobrevivência dos pacientes com SK, LNH, colo uterino e de pacientes com canceres não definidores de AIDS mostrou diferença estatística (gráfico 3), com sobrevida significativamente menor para os pacientes diagnosticados com SK (p-valor = 0,0039).

Tabela 4 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com tipo de câncer

Tipo de câncer	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Colo uterino	8 (4.06)	5.91	12%	-
Linfoma não Hodgkin	44 (22.34)	4.93	50%	9.03
Sarcoma de Kaposi	82 (41.62)	5.64	66%	2.16
Outros (não definidores de AIDS)	63 (31.98)	5.26	33%	13.92

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 3 – Curvas de sobrevida de acordo com tipo de câncer



Legenda: Curva vermelha – Câncer de colo uterino / Curva verde – Linfoma não Hodgkin / Curva azul – Outros cânceres / Curva roxa – Sarcoma de Kaposi
Fonte: A autora, 2022

Devido ao grande número de diferentes neoplasias com poucas observações, comparamos os subgrupos de paciente com cânceres definidores e não definidores de AIDS. Para os pacientes com cânceres definidores de AIDS (N = 134; 68%), o tempo médio de sobrevida foi 5,42 anos e a mortalidade no período 57%. Para os pacientes com cânceres não

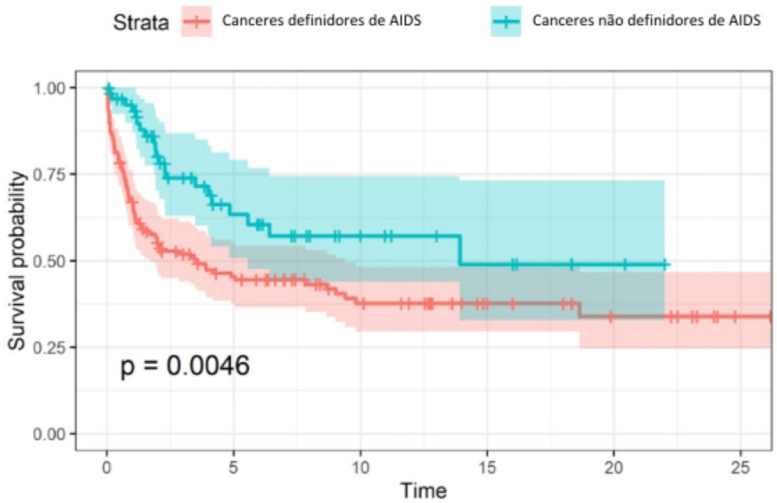
definidores de AIDS (N = 63; 32%), o tempo médio de sobrevida foi 5,26 anos e a mortalidade 33%. De acordo com o percentil 50, metade dos pacientes do primeiro subgrupo morreram após 3,58 anos e metade do segundo subgrupo morreram após 13,92 anos (tabela 5 e gráfico 4). Houve diferença estatística para esta análise, com sobrevida significativamente menor para os pacientes diagnosticados com cânceres definidores de AIDS (p-valor = 0,0046).

Tabela 5 – Tempo de sobrevida e mortalidade de câncer definidor ou não definidor de AIDS

Tipo de câncer	*Observações (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Definidor de AIDS	134 (68)	5.42	57%	3.58
Não definidor de AIDS	63 (32)	5.26	33%	13.92

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 4 – Curvas de sobrevida de acordo com cânceres definidores e não definidores de AIDS



Legenda: Curva vermelha – Canceres definidores de AIDS / Curva azul – Canceres não definidores de AIDS
Fonte: A autora, 2022

Setenta e sete pacientes (39,10%) se diziam tabagistas (classificados em questionário como “sim” ou “não”, sem estimativa de carga tabágica), enquanto 120 (60,90%) foram classificados como não tabagistas. Houve pouca diferença entre os tempos médios de

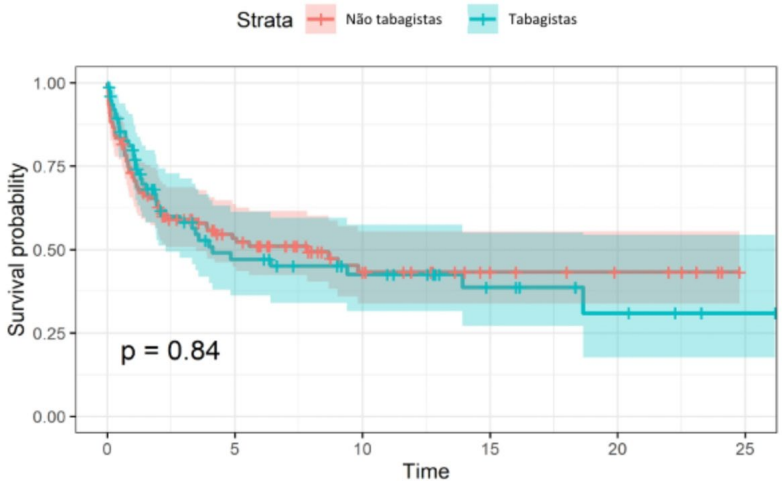
sobrevida e na mortalidade. Metade dos pacientes tabagistas foi a óbito em 4,13 anos e metade dos pacientes não tabagistas foi a óbito em 7,84 anos (tabela 6 e gráfico 5). Não houve diferença estatística em relação a sobrevida (p-valor = 0,84).

Tabela 6 – Tempo de sobrevida e mortalidade de pacientes tabagistas e não tabagistas

Tabagismo	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Não	120 (60.90)	5.32	49%	7.84
Sim	77 (39.10)	5.46	50%	4.13

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 5 – Curvas de sobrevida de pacientes tabagistas e não tabagistas



Legenda: Curva vermelha – Não tabagistas / Curva azul – tabagistas
Fonte: A autora, 2022

A presença de etilismo também foi categorizada como “sim” ou “não” em questionário, de acordo com consumo regular ou não de álcool, sem estimativa de mililitros por semana. Oitenta e seis pacientes eram etilistas (43,65%) e 111 não etilistas (56,35%). O tempo médio de sobrevida dos pacientes etilistas foi de 6,14 anos e a mortalidade 50%, enquanto os pacientes não etilistas apresentaram tempo médio de sobrevida de 4,77 anos e mortalidade 49% no período. O percentil 50 foi 1,29 anos para os etilistas e 0,75 anos para os

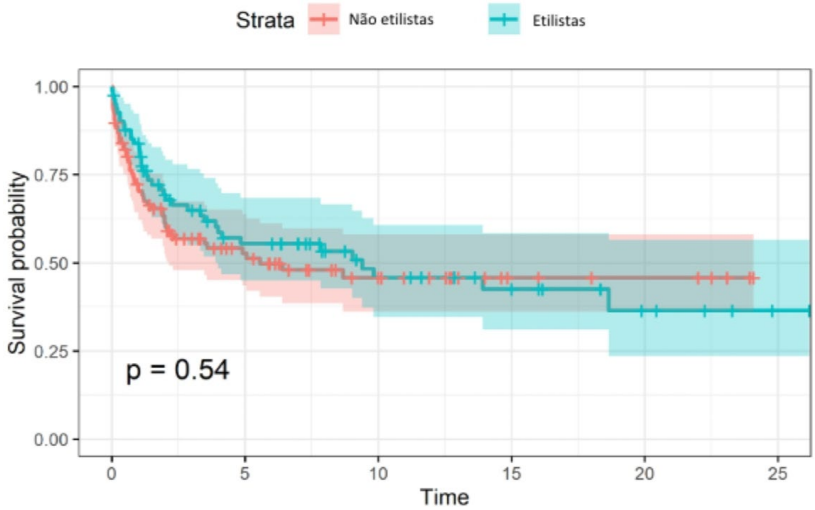
não etilistas (tabela 7 e gráfico 6). Não houve diferença estatística entre estes subgrupos (p-valor = 0,54).

Tabela 7 – Tempo de sobrevida e mortalidade de pacientes etilistas e não etilistas

Etilismo	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Não	111 (56.35)	4.77	49%	0.75
Sim	86 (43.65)	6.14	50%	1.29

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 6 – Curvas de sobrevida de pacientes etilistas e não etilistas



Legenda: Curva vermelha – Não etilistas / Curva azul – Etilistas
Fonte: A autora, 2022

O uso de drogas ilícitas foi avaliado de acordo com a via de administração - drogas inalatórias (N = 15; 7,61%) e injetáveis (N = 9; 4,57%). Como o número de observações foi pequeno, para a análise estatística todos os pacientes que relatavam uso de drogas ilícitas foram considerados como um só subgrupo, com o total de 24 observações (12,18%). O tempo médio de sobrevida destes pacientes foi de 5,53 anos, com mortalidade de 42%, enquanto para os pacientes que negavam uso de drogas (N = 173; 87,82%), o tempo médio de sobrevida foi 5,35 anos, com mortalidade de 51%. De acordo com as curvas de sobrevida, o percentil 25

para os pacientes usuários de drogas foi 1,19 anos e 0,84 para os não usuários de drogas (tabela 8 e gráfico 7). Não houve diferença estatísticas entre eles (p-valor = 0,53).

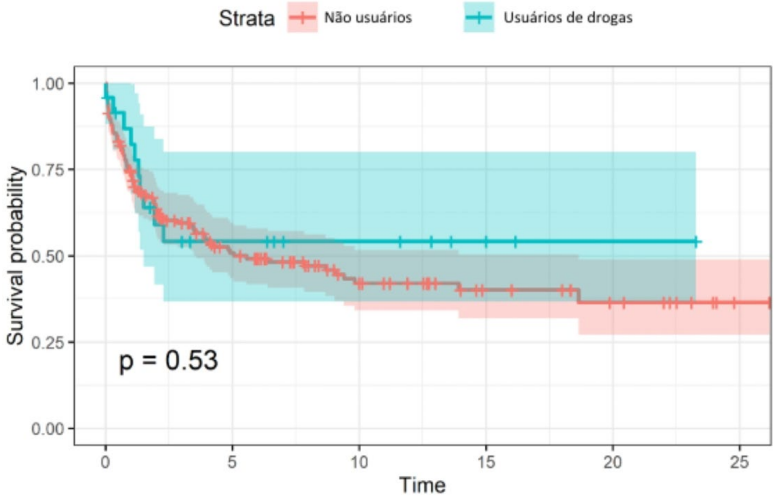
]

Tabela 8 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com uso de drogas

Uso de droga ilícita	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p25*
Sim	24 (12.18)	5.53	42%	1.19
Não	173 (87.82)	5.35	51%	0.84

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p25 – percentil 25 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 7 – Curvas de sobrevida de pacientes usuários e não usuários de drogas



Legenda: Curva vermelha – Não usuários de drogas inalatórias ou injetáveis / Curva azul – Usuários de drogas inalatórias e/ou injetáveis
Fonte: A autora, 2022

A presença de coinfecções entre os pacientes foi avaliada apenas para as hepatites virais – Hepatite B (HBV) e Hepatite C (HCV). Nesse sentido, 21 (10,66%) pacientes apresentavam coinfecção por HBV e 11 (5,58%) por HCV, resultando em um total de 32 (16,24%) pacientes com coinfecção. Pelo número pequeno de pacientes com coinfecção, os agrupamos em um só subgrupo para a análise estatística. O tempo médio de sobrevida dos pacientes com coinfecção foi 6,26 anos, com mortalidade de 37%. Para os pacientes sem história de coinfecção por hepatites virais (N = 165; 83,76%), o tempo médio de sobrevida foi 5,20 anos, com mortalidade de 52%. O percentil 50 para os pacientes com coinfecção foi 2,27

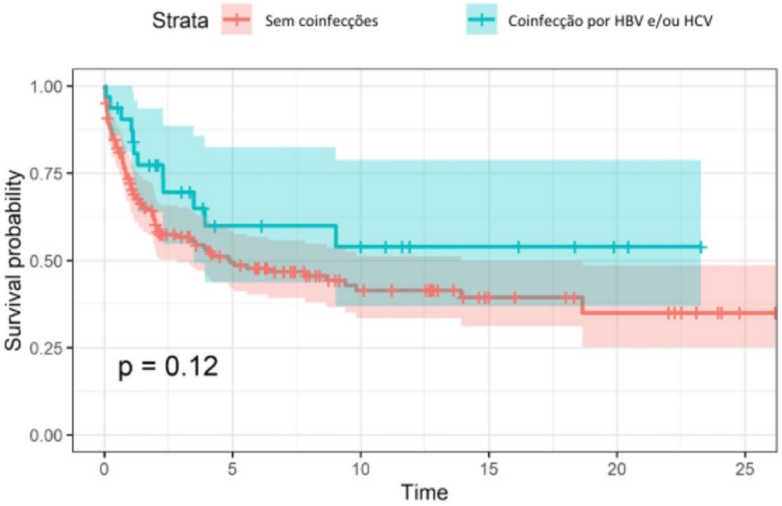
anos e para os sem coinfecção foi 0,81 anos (tabela 9 e gráfico 8). Não houve diferença estatística dos dois subgrupos em relação ao impacto no tempo de sobrevida (p-valor = 0,12).

Tabela 9 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com coinfecção por hepatites virais

Coinfecção	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Sim	32 (16.24)	6.26	37%	2.27
Não	165 (83.76)	5.20	52%	0.81

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 8 – Curvas de sobrevida de pacientes coinfectados ou não por HBV e/ou HCV



Legenda: Curva vermelha – Sem coinfecção / Curva azul – coinfecção por hepatite B e/ou hepatite C
Fonte: A autora, 2022

A contagem de linfócitos TCD4 variou de 1 a 1590 células/mm³, com média de 341 células/mm³ e mediana de 300 células/mm³. O *status* imunológico dos pacientes é determinado pela contagem de linfócitos TCD4 e para facilitar a análise estatística dividimos os pacientes em dois grupos: contagem de TCD4 maior ou menor que 200 células/mm³. Cinquenta e nove pacientes (29,95%) apresentavam TCD4 entre 0 e 199 células/mm³ (menor que 200 células/mm³) na data do diagnóstico de câncer e seu tempo médio de sobrevida foi 6,31 anos, com mortalidade de 50%. Metade destes pacientes foi a óbito em até 5,5 anos após o diagnóstico de câncer. Os 124 pacientes (62,94%) com contagem de TCD4 acima de 200

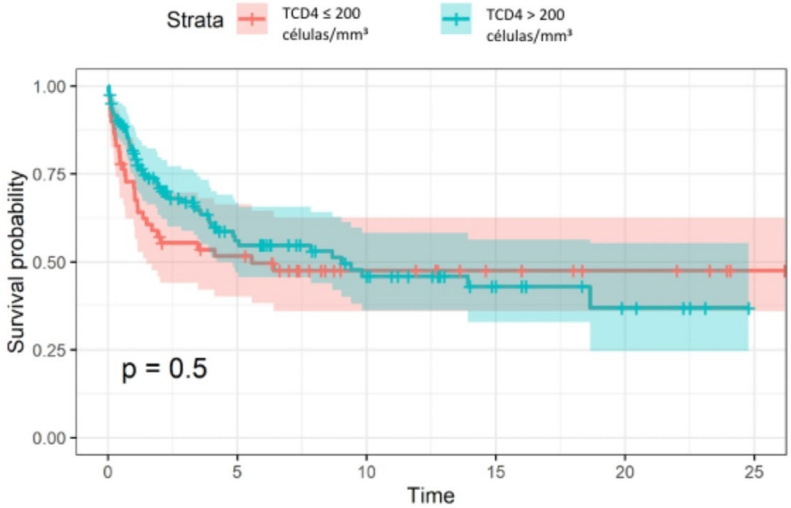
células/mm³ apresentaram tempo médio de sobrevida de 5,42 anos e mortalidade de 44%, e metade destes foram a óbito em até 9,03 anos após o diagnóstico de câncer (tabela 10 e gráfico 9). Em 14 casos (7,10%) não foi possível resgatar o valor de linfócitos TCD4. Não houve diferença estatística entre os subgrupos (p-valor = 0,5).

Tabela 10 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com *status* imunológico

Faixa de TCD4 (células/mm³)	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
≤ 200	59 (29.95)	6.31	50%	5.55
> 200	124 (62.94)	5.42	44%	9.03

Nota: Quantidade de observações faltantes: 14 (7,10%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 9 – Curvas de sobrevida de acordo com *status* imunológico



Legenda: Curva vermelha – Contagem de linfócitos TCD4 ≤ 200 células/mm³ / Curva azul – Contagem de linfócitos TCD4 > 200 células/mm³
Fonte: A autora, 2022

O tempo médio entre os diagnósticos de HIV/AIDS e câncer de todos os pacientes foi 6,09 anos, com valor mínimo de 0 anos (diagnóstico concomitante) e máximo de 33,72 anos. Para avaliar a sobrevida de acordo com o tempo entre os diagnósticos, foram criados três subgrupos: até um ano entre os diagnósticos (N = 76; 38,58%), entre um e cinco anos (N = 38; 19,29%), e mais do que 5 anos (N = 83; 42,13%). O tempo médio de sobrevida para estes subgrupos foi 4,12; 7,65 e 5,48 anos, respectivamente, e a mortalidade no período foi 63%,

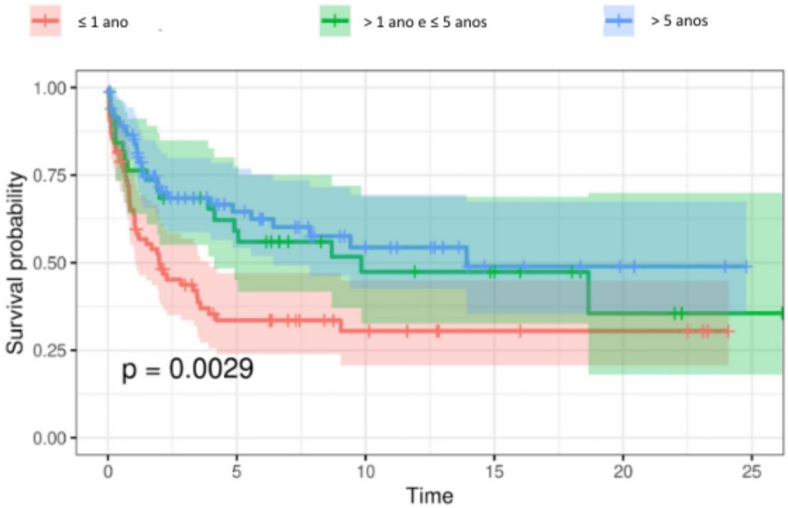
50% e 37%, respectivamente. De acordo com as curvas de sobrevivência, o percentil 50 para cada subgrupo foi 1,98; 9,83 e 13,92 anos, respectivamente (tabela 11 e gráfico 10). A comparação das curvas de sobrevivência dos três subgrupos mostrou diferença estatística, com sobrevida significativamente menor para os pacientes com tempo entre os diagnósticos de até um ano ou diagnósticos concomitantes de HIV e câncer (p-valor = 0,0029).

Tabela 11 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com tempo entre diagnósticos

Tempo entre diagnósticos	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
≤ 1 ano	76 (38.58)	4,12	63%	1.98
> 1 ano e ≤ 5 anos	38 (19.29)	7,65	50%	9.83
> 5 anos	83 (42.13)	5,48	37%	13.92

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 10 – Curvas de sobrevida de acordo com o tempo entre diagnósticos de HIV/AIDS e câncer



Legenda: Curva vermelha – Tempo entre diagnósticos ≤ 1 ano / Curva verde – Tempo entre diagnósticos > 1 ano e ≤ 5 anos / Curva azul – Tempo entre diagnósticos > 5 anos
Fonte: A autora, 2022

Quanto ao uso de antirretrovirais, 135 (68,53%) pacientes faziam uso na data do diagnóstico de câncer e 62 (31,47%) pacientes ainda não haviam iniciado tratamento. O tempo médio de sobrevida dos pacientes em uso de TARV foi 5,69 anos e a mortalidade 42%.

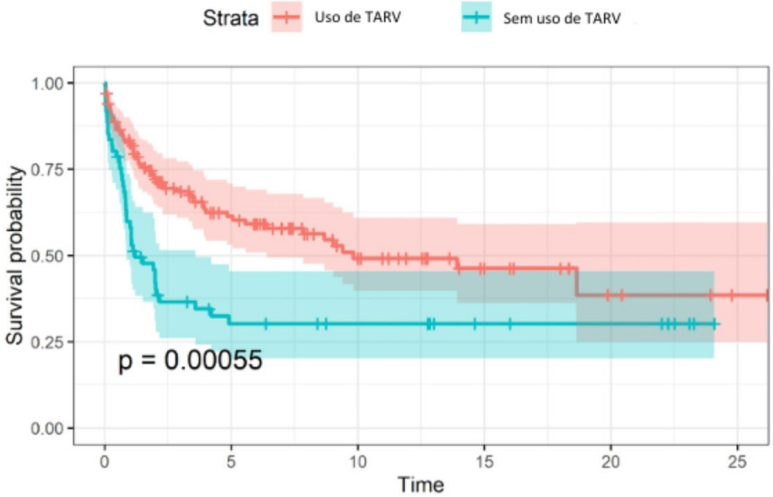
Para os pacientes sem uso prévio de TARV o tempo médio de sobrevida foi 4,66 anos e a mortalidade 66%. Metade dos pacientes foi a óbito em 9,83 anos no subgrupo com uso prévio de TARV e em 1,5 anos no subgrupo sem uso prévio de TARV (tabela 12 e gráfico 11). A comparação das curvas de sobrevivência destes subgrupos revelou diferença estatística, com sobrevida significativamente menor para os pacientes sem uso prévio de TARV ao diagnóstico de câncer (p-valor = 0,00055).

Tabela 12 – Tempo de sobrevida e mortalidade de acordo com uso de TARV

Uso de TARV	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Sim	135 (68.53)	5.69	42%	9.83
Não	62 (31.47)	4.66	66%	1.50

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 11 – Curvas de sobrevida de pacientes em uso ou não de TARV na data do diagnóstico de câncer



Legenda: Curva vermelha – Em uso prévio de TARV / Curva azul – Sem uso de TARV antes do diagnóstico de câncer
Fonte: A autora, 2022

Quanto à época do diagnóstico de HIV, dividimos os pacientes em dois subgrupos: aqueles com diagnóstico antes do ano de 1996 e aqueles com diagnostico após 1996, com 76 (38,58%) e 121 (61,42%) observações, respectivamente. O tempo médio de sobrevida dos

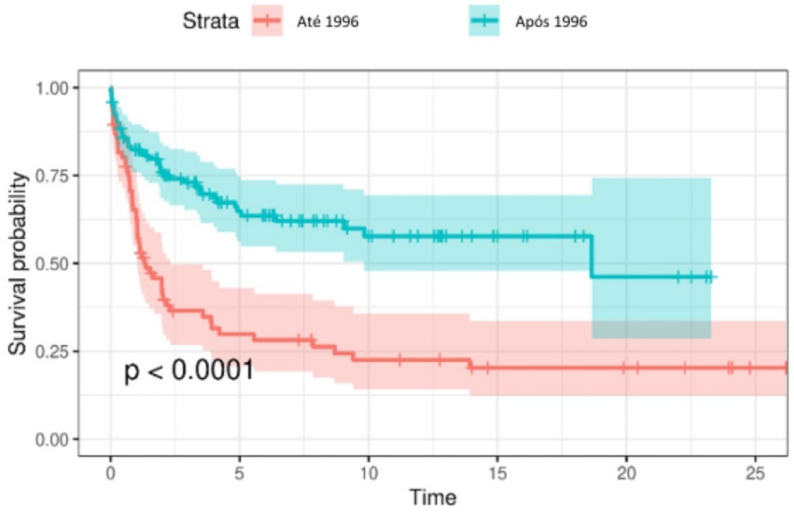
pacientes com diagnostico antes de 1996 foi 4,49 anos e a mortalidade 72% no período estudado. Metade destes pacientes foram a óbito em 1,35 anos. Para os pacientes com diagnóstico após 1996, o tempo médio de sobrevida foi 5,92 anos, a mortalidade 36% e o percentil 50 foi 18,96 anos (tabela 13 e gráfico 12). Houve diferença estatística entre as curvas de sobrevida destes subgrupos, com sobrevida significativamente menor para os pacientes com diagnóstico de HIV antes de 1996 (p-valor < 0,0001).

Tabela 13 – Sobrevida e mortalidade de acordo com data do diagnóstico de HIV

Diagnóstico de HIV	*N (%)*	*Sobrevida média (anos)*	*Mortalidade*	*p50*
Até 1996	76 (38.58)	4.49	72%	1.35
Depois de 1996	121 (61.42)	5.92	36%	18.65

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – número de observações / p50 – percentil 50 da sobrevida em anos
Fonte: A autora, 2022

Gráfico 12 – Curvas de sobrevida de acordo com data do diagnóstico de HIV



Legenda: Curva vermelha – Diagnóstico de HIV até 1996 / Curva azul – Diagnóstico de HIV após 1996
Fonte: A autora, 2022

Ainda de acordo com a época do diagnóstico de HIV dos pacientes, dentre aqueles diagnosticados até 1996, mais de 60% tiveram diagnóstico de SK, enquanto 15,79% tiveram diagnóstico de LNH, 1,32% de câncer de colo uterino e 21% de cânceres não definidores de AIDS. Quando avaliamos a distribuição dos tipos de câncer nos pacientes diagnosticados com

HIV depois de 1996, observamos que a maioria deles foi diagnosticada com cânceres não definidores de AIDS (38,84%), enquanto 28,92% tiveram SK; 26,44% LNH e 5,79% câncer de colo uterino (tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição do tipo de câncer de acordo com época do diagnóstico de HIV

Tipo de câncer	*Até 1996* *N = 76 (%)*	*Depois de 1996* *N = 121 (%)*
Colo uterino	1 (1.32)	7 (5.79)
LNH	12 (15.79)	32 (26.44)
SK	47 (61.84)	35 (28.92)
Outros (não definidores de AIDS)	16 (21.05)	47 (38.84)

Nota: Quantidade de observações faltantes: 0 (0,00%)
Legenda: N – Número de observações
Fonte: A autora, 2022

4.2 Modelo de Cox

Para a análise multivariada utilizamos o modelo de Cox, para compreender a interação entre as diferentes variáveis. Primeiramente, incluímos todas as variáveis, exceto a época do diagnostico de câncer, uma vez que esta variável está intimamente ligada ao SK, com elevada mortalidade dos pacientes diagnosticados até 1996. Esta interação poderia alterar o resultado da análise multivariada, sendo então excluída esta variável e incluídas as restantes (sexo, idade, tipo de câncer, tabagismo, etilismo, uso de drogas, coinfecção por HBV e/ou HCV, tempo entre diagnósticos de HIV e câncer e uso ou não de TARV antes do diagnóstico de câncer). Como apresentado pela tabela 15, a primeira análise pelo modelo de Cox não mostrou diferença estatística entre as variáveis, com valores de p sempre acima de 0,05.

Tabela 15 – Modelo de Cox com todas as variáveis exceto época do diagnóstico

Variável		*RR*	*RRR (IC 95%)*	*p-valor*
Sexo	*masculino*	-0.02	0.97 (0.51-1.85)	0.94
	feminino	-	-	-
Faixa etária	*até 40 anos*	-	-	-
	> 40 anos	0.35	1.42 (0.86-2.33)	**0.16**
Tipo de câncer	*SK*	0.60	1.83 (0.98-3.44)	**0.05**
	LNH	0.47	1.61 (0.81-3.19)	**0.17**
	Colo uterino	-1.24	0.28 (0.03-2.31)	**0.24**
Tabagismo	*Sim*	0.33	1.39 (0.86-2.23)	**0.17**
	Não	-	-	-
Etilismo	*Sim*	-0.05	0.94 (0.57-1.55)	0.82
	Não	-	-	-
Uso de droga inalatória ou injetável	*Sim*	-	-	-
	Não	0.27	1.31 (0.30-5.40)	0.56
Coinfecção por hepatite viral	*Sim*	-0.20	0.81 (0.42-1.56)	0.54
	Não	-	-	-
Contagem de TCD4	*≤ 200*	-	-	-
	> 200	-0.04	0.95 (0.59-1.53)	0.86
Tempo entre diagnósticos	*< 1 ano*	0.46	1.59 (0.94-2.67)	**0.07**
	1-5 anos	-	-	-
	> 5 anos	-	-	-
Uso prévio de TARV	*Sim*	-	-	-
	Não	0.37	1.45 (0.86-2.44)	**0.15**

Legenda: RR – Risco relativo / RRR – Razão de risco relativo / IC 95% – Intervalo de confiança de 95%
Fonte: A autora, 2022

Para a segunda análise pelo modelo de Cox, utilizamos as variáveis com p-valor menor que 0,3 de acordo com a primeira análise: idade maior que 40 anos, tabagismo, cânceres definidores de AIDS, sem uso prévio de TARV e tempo entre diagnósticos menor que um ano. Nesta análise obtivemos um resultado significativo para sarcoma de Kaposi, com p-valor de 0,01 (tabela 16).

Tabela 16 – Modelo de Cox com variáveis selecionadas

Variável	*RR*	*RRR (IC 95%)*	*p-valor*
Idade > 40 anos	0.34	1.41 (0.90-2.20)	0.12
Tabagismo	0.20	1.22 (0.80-1.86)	0.33
SK	**0.69**	**2.00 (1.12-3.56)**	**0.01**
LNH	0.52	1.68 (0.87-3.24)	0.11
Colo uterino	-1.19	0.30 (0.04-2.28)	0.24
Sem uso prévio de TARV	0.44	1.56 (0.97-2.52)	0.06
Tempo entre diagnósticos < 1 ano	0.38	1.46 (0.90-2.37)	0.11

Legenda: RR – Risco relativo / RRR – Razão de risco relativo / IC 95% - Intervalo de confiança de 95%
Fonte: A autora, 2022

5 DISCUSSÃO

O grupo de pacientes estudados neste trabalho é constituído em sua maioria por homens (N = 157), compreendendo 79,70% dos participantes, muitos dos quais são acompanhados pelo serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HUPE desde o início da epidemia de HIV/AIDS. Não foi possível registrar o comportamento sexual de nossos pacientes, em parte pela dificuldade de aplicar o questionário em ambiente que permita a privacidade necessária para tal, ou por perda da informação no caso dos pacientes já falecidos. Mesmo assim, como observado em outras regiões, é provável que o predomínio do sexo masculino esteja ligado principalmente ao grupo de homens que fazem sexo com homens, com maior exposição à infecção (197). A população diagnosticada com HIV no Brasil no período de 2007 a 2021 é constituída em sua maioria por homens, atingindo quase 70%, com razão de 2,8 entre os sexos. Isso significa que para cada 28 homens, 10 mulheres foram infectadas no período citado (12).

O sexo dos pacientes não se mostrou uma variável com influência no tempo de sobrevida ou risco de morte dos pacientes. É possível que o tamanho limitado de nossa amostra seja um fator importante para tal resultado. De todo modo, quando avaliamos a mortalidade no período estudado, 53% para os homens e 35% para as mulheres, percebemos uma diferença importante, embora não significativa em termos estatísticos. Nesse sentido, nossa coorte apresenta uma distribuição que segue o padrão encontrado no país, já que o coeficiente de mortalidade é expressivamente maior para os homens. De todos os óbitos registrados causados por AIDS entre 1980 e 2020 no Brasil, 70% ocorreram entre homens e 30% entre mulheres (12).

A idade mediana na época do diagnóstico de câncer foi 40 anos e a diferença entre a idade mínima e máxima é considerável – de 18 a 82 anos. É importante ressaltar, porém, que os idosos, com 60 anos ou mais, representam apenas aproximadamente 12% de nossa amostragem e que a maioria dos diagnósticos ocorreu nas idades entre 30 e 50 anos (N = 114; 60%). Nesse sentido, chama a atenção a ocorrência de câncer em idade precoce na maioria de nossos pacientes, o que pode ser explicado de diversas maneiras. Primeiro, a faixa etária de 30 a 50 anos é a mais predominante entre pessoas vivendo com HIV/AIDS de forma geral, apesar de uma tendência de avanço entres os jovens e adolescentes nos últimos anos (12, 197). Segundo, a imunossupressão ou a inflamação crônica causadas pela infecção podem estar relacionadas ao surgimento de câncer precoce e mais agressivo, como sugerido por

alguns trabalhos (36, 49, 198). E, terceiro, é possível que tenhamos um viés de amostra, pelo número limitado de pacientes.

Para avaliar a sobrevida, usamos a idade mediana como ponto de corte, para criar dois subgrupos com distribuição parecida do número de pacientes. Não houve diferença estatística entre as faixas etárias, o que significa dizer que a idade dos pacientes não atuou como fator de risco para uma sobrevida pior. Apesar disso, o percentil 50 dos pacientes com até 40 anos foi 4,13 anos enquanto dos pacientes com mais de 40 anos foi 7,84 anos. Isto é, metade dos pacientes morreram em cerca de 4 e quase 8 anos, respectivamente. Esta diferença é surpreendente, já que seria esperado que a sobrevida fosse mais impactada quanto mais velhos os pacientes. Como mencionado, nossa coorte é formada por uma minoria de pacientes idosos e provavelmente por esse motivo a idade avançada não pôde ser observada como fator de risco com peso estatisticamente relevante.

Apesar da idade predominantemente jovem em nosso estudo e no Brasil, há uma tendência de aumento de infecção por HIV entre idosos. Em parte, porque a própria população vivendo com HIV/AIDS está envelhecendo ao redor do mundo (23, 49). A introdução da TARV permitiu prolongar a expectativa de vida dos pacientes à medida que a doença passou a ser tratada como condição crônica manejável (199). O envelhecimento, por sua vez, aumenta o risco de diversas doenças, inclusive câncer, assim como a mortalidade (23, 49). Futuramente, portanto, é possível que tenhamos uma parcela maior de idosos diagnosticados com câncer entre os pacientes vivendo com HIV no Brasil.

Quando avaliamos os diferentes tipos de câncer em nossa coorte, é notável a presença de doenças definidoras de AIDS, especialmente o sarcoma de Kaposi (N = 82; 41,62%) e os linfomas não Hodgkin (N = 44; 22,34%), que ocupam primeira e segunda posição, respectivamente, compreendendo mais de 60% de todos os diagnósticos. O câncer de colo uterino aparece como quarto colocado, com 8 casos (4,79%). É provável que o motivo para esta discrepância seja principalmente o pequeno número de mulheres em nosso estudo, uma vez que o SK é mais frequente em homens e o câncer de colo uterino acomete exclusivamente pacientes do sexo feminino.

As demais doenças neoplásicas dentro da nossa casuística, isto é, aquelas não definidoras de AIDS, apresentaram distribuição variada. A com maior número de observações foi o linfoma de Hodgkin (N = 10; 5,08%), seguido pelo câncer de canal anal (N = 7; 3,55%). Estes, são comprovadamente frequentes em pacientes vivendo com HIV/AIDS, tendo em vista sua relação com vírus oncogênicos e, para ambos, o número pequeno representado pode ter se dado por limitação de nossa amostra (63, 70).

Em correspondência daquilo encontrado em países desenvolvidos na era pós TARV, a incidência de cânceres não definidores de AIDS e associados a infecções virais vem aumentando no Brasil (200, 201). O câncer de canal é um deles, com frequência especialmente elevada em homens (202). Tendo em vista a elevada prevalência de HPV anal em pacientes vivendo com HIV no Brasil, seu rastreio é extremamente importante e deve ser implementado mesmo na ausência de queixas pelo paciente (203, 204). A detecção precoce de HPV por citologia anal pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de câncer. Olhando para nossa realidade no SUS e, em particular no Hospital Pedro Ernesto, encontramos dificuldade de encaminhar nossos pacientes sintomáticos pela alta demanda do ambulatório de Proctologia. A avaliação de todos os pacientes com HIV, mesmo os assintomáticos, parece ainda distante de nossa realidade, infelizmente.

Já para o LH não há medida específica de rastreio, o que torna mais difícil suspeitar de seu diagnóstico, ainda mais porque os sintomas iniciais podem ser bastante inespecíficos. Apesar de não ser uma doença especialmente incidente no Brasil e pouco frequente na população, sua importância para pacientes vivendo com HIV/AIDS é indiscutível (205, 206). Principalmente porque a mortalidade a ele associada tende a ser elevada, com prognóstico pior, mesmo após tratamento quimioterápico de primeira linha (123). Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, o LH aparece como quinto câncer mais frequente em pacientes vivendo com HIV (123). Dado o pequeno número de observações, não foi possível avaliar o impacto isolado do LH exercido sobre nossos pacientes. Dos dez casos diagnosticados, três evoluíram com óbito em dois a quatro anos. É provável que esse impacto seria mais expressivo, caso nossa amostra fosse maior.

O restante dos canceres encontrados em nossa coorte apresenta número muito restrito de observações, variando de 6 (3,05%) a um caso (1,51%), o que torna difícil qualquer análise estatística. Ainda assim, é interessante avaliar que foram observadas muitas das doenças citadas em outros estudos, como câncer de pulmão e hepatocarcinoma (206, 207). Ambos são comuns em pacientes com HIV/AIDS, usualmente pela presença de fatores de risco muito bem estabelecidos: tabagismo e coinfecção com hepatites virais (207-210).

Apesar de a prevalência de HCV ser bastante elevada em países onde o uso de drogas injetáveis é mais comum do que no Brasil, os pacientes vivendo com HIV apresentam maior risco do que população geral (211, 212). O tabagismo, por sua vez, é sabidamente acentuado nestes pacientes (213). Nesse sentido, dos cinco pacientes diagnosticados com câncer de pulmão quatro eram tabagistas e entre os três pacientes com hepatocarcinoma todos eram coinfectados por HCV. Não somente o risco é mais elevado, como o prognóstico tende a ser

pior para essas neoplasias. A doença hepática terminal é mais comum em pacientes coinfectados com HCV e HIV do que na população geral e o câncer de pulmão tende a ser diagnosticado já em estágio avançado e em idade precoce (214, 215).

Como exposto, a heterogeneidade dos tipos de câncer encontrada em nossa população não permitiria avaliar o impacto na sobrevida de cada um deles e, por isso, agrupamos todos os casos não definidores de AIDS e os comparamos com os definidores de AIDS. Houve diferença estatística entre eles (p-valor = 0,0049) com impacto importante exercido pelo canceres definidores de AIDS, com mortalidade de 57%. Dos 134 pacientes diagnosticados com canceres definidores de AIDS, metade foi a óbito em menos de 4 anos, enquanto para os pacientes com outros canceres esse tempo foi de quase 14 anos. Quando avaliamos a sobrevida relacionada ao SK, LNH e câncer de colo uterino de maneira separada e a comparamos com os demais canceres, a análise resultou de forma semelhante, porém com diferença estatística ainda mais evidente (p-valor = 0,0039). Isso se deve, provavelmente, a elevada mortalidade observada em relação ao SK (66%). Após um pouco mais de dois anos, metade dos pacientes diagnosticados com SK foi a óbito, comparado com 9 anos para os com LNH e quase 14 anos para aqueles com canceres não definidores de AIDS.

Apesar de outros estudos brasileiros tenham ressaltado uma mudança no perfil de mortalidade após o advento da TARV, com significativo aumento das causas não associadas à AIDS, é evidente que as doenças definidoras de AIDS ainda contribuem com parcela grande de óbitos (25, 48, 53). Em trabalho realizado em São Paulo por Tanaka *et al*, os autores demonstraram que os cânceres não definidores de AIDS passaram a ser mais frequentes no período compreendido entre 2005 e 2009, em comparação com o período anterior, de 1997 a 2000. Apesar disso, os canceres definidores de AIDS foram os mais predominantes considerando todo o estudo. Além disso, a mortalidade geral após o diagnóstico de câncer encontrada por Tanaka e seus colaboradores foi expressivamente menor para pacientes vivendo com HIV do que para a população geral (216). O que demonstra que, mesmo que perfil esteja mudando nas últimas décadas, a sobrevida de pessoas infectadas por HIV ainda é pior.

Como já demonstrado por outros autores, a frequência de SK permanece elevada em diversos países, mesmo após o advento da TARV, assim como sua mortalidade, principalmente a depender da região geográfica (6, 50, 98, 101) . Desta forma, o que evidenciamos em nossas análises está de acordo com outros estudos sobre o assunto, ainda que nossa amostra seja limitada e sofra com vieses.

Em estudo de 2020 elaborado por Trickey *et al* comparando coortes europeias (Reino Unido e França) e norte-americanas de pacientes vivendo com HIV e em uso de TARV entre 1996 e 2015, os cânceres com maior incidência foram o SK e os LNH, seguidos de câncer de pulmão, LH e câncer de canal anal (43). Apesar de não termos calculado a incidência de câncer em pacientes com HIV em nosso trabalho, o predomínio das diferentes doenças segue uma mesma tendência. A mortalidade atribuída ao tipo de câncer, no entanto, divergiu de nossos resultados. Houve maior mortalidade relacionada a câncer nos pacientes diagnosticados com cânceres não definidores de AIDS, em especial para cânceres de pulmão, fígado, e cabeça e pescoço. Entre as neoplasias definidoras de AIDS, os LNH contribuíram com maior mortalidade, enquanto no nosso trabalho este foi o caso para o SK. Há duas importantes diferenças entre os estudos, além das populacionais, que podem justificar a divergência de resultados. Primeiro, todos os pacientes incluídos por Trickey *et al* já faziam uso de TARV, o que sabidamente melhora a sobrevida e reduz o risco de doenças definidoras de AIDS. Segundo, os autores conseguiram avaliar a causa específica de morte para a maioria dos pacientes, o que não foi possível realizar em nosso trabalho, por perda de dados em muitos casos. Presumimos que a maioria dos pacientes tenham falecido por consequências diretas do câncer, mas não foi possível confirmar tal informação por registro em prontuário ou atestado de óbito, por exemplo, para todos eles.

À semelhança, em trabalho publicado em 2020 por Horner *et al*, no qual foi analisada a mortalidade atribuível a câncer para pessoas vivendo com HIV nos EUA, com ou sem TARV, no período de 2001 a 2015, o subgrupo dos cânceres não definidores de AIDS também contribuiu com maior mortalidade (40). Ainda assim, de todos os casos, os LNH representaram a maior causa de morte entre os pacientes, seguidos pelos cânceres de pulmão, SK, fígado e canal anal. Quanto à incidência dos cânceres, SK e LNH foram os mais incidentes no período estudado. Em nossa coorte os cânceres mais frequentes também foram o SK e os LNH, porém com impacto na sobrevida exercido pelo SK. Para explicar tais resultados, os autores alegam que o início precoce de TARV protege os pacientes e melhora sua sobrevida de forma geral, principalmente diante de doenças relacionadas à AIDS. Além disso, hábitos de vida como uso de drogas injetáveis, coinfecção com hepatites virais e tabagismo são muito frequentes entre pacientes vivendo com HIV/AIDS e intimamente associados a essas neoplasias. Como explicitado, não foi possível correlacionar tais fatores de risco com maior mortalidade, porém estavam presentes em quase a totalidade dos pacientes com hepatocarcinoma e câncer de pulmão.

Em publicação de 2018 com dados de países da América Latina (Brasil, Argentina, Chile, México e Honduras), com grande contribuição de dados brasileiros, Fink *et al* avaliaram a sobrevida após o diagnóstico de câncer em pacientes vivendo com HIV entre os anos 2000 e 2015, utilizando metodologia semelhante à nossa (20). Neste estudo, as doenças mais frequentemente encontradas foram o SK, os LNH e o câncer de colo uterino, nesta ordem, o que está em acordo com nossos achados. Entre as neoplasias não definidoras de AIDS, o câncer de canal foi o mais frequente, seguido de cânceres de pele e LH. Em relação à mortalidade, não houve diferença quanto ao impacto na sobrevida dos pacientes com doenças definidoras ou não definidoras de AIDS, diferentemente daquilo encontrado em nosso estudo. As variáveis com maior impacto na sobrevida encontradas por Fink *et al* foram idade avançada, tempo entre diagnóstico de HIV e câncer de até um ano e carga viral para HIV detectável.

Como exposto, a idade não fator influenciador em nosso estudo, porém com possível viés, uma vez que poucos dos nossos pacientes eram idosos. No entanto, a mediana de idade encontrada por Fink *et al* foi de 39 anos, semelhante àquela encontrada em nossa coorte, o que poderia refletir que o diagnóstico de câncer ocorre em idade mais precoce em pacientes vivendo com HIV/AIDS. O tempo entre os diagnósticos menor ou até um ano, foi significativo tanto no estudo de Fink como em nosso. Tendo em vista as populações estudadas, com características socioeconômicas parecidas, é provável que o diagnóstico de HIV seja mais tardio e, por isso, os pacientes já apresentavam maior imunodepressão e risco de doenças definidoras de AIDS e, consequentemente, maior mortalidade. Da mesma maneira, o diagnóstico tardio favorece a maior prevalência de cânceres definidores de AIDS, como encontrado em ambos os estudos. A carga viral dos pacientes não foi objetivo de análise em nossa coorte, uma vez que esta era desconhecida na maioria dos casos, por falta de evidência em prontuários ou por limitação da plataforma Laudo, do Ministério da Saúde, que não fornece dados mais antigos dos pacientes, mas apenas os últimos 15 resultados de exames realizados pelo SUS (217). Em alguns casos, até mesmo por inviabilidade de acessar os prontuários dos pacientes já falecidos através do arquivo médico do HUPE.

A mortalidade atribuída ao câncer de colo uterino em nossa coorte, por sua vez, é de apenas 12%. Esta diferença se explica principalmente pelo pequeno número de pacientes do sexo feminino incluídos e configura um viés. Por outro lado, em trabalhos realizados principalmente em países desenvolvidos, a mortalidade por câncer cervical tende a ser menor quando comparada às de SK e LNH. Em regiões com maiores disparidades socioeconômicas, no entanto, o câncer de colo uterino pode impactar bastante a sobrevida de mulheres vivendo

com HIV/AIDS. Isso porque o acesso a serviços de saúde feminina é precário e, portanto, o diagnóstico tende a ocorrer tardiamente, já em fase avançada da doença. É bem provável que esta seja a realidade no Brasil, tendo em vista as fragilidades do SUS no que se refere a atender toda a demanda da população mais vulnerável do país.

Sabemos que a incidência de câncer cervical no Brasil é em torno de 16 mil casos novos por ano, com aproximadamente 6 mil mortes, porém poucos são os trabalhos publicados refletindo dados específicos para as mulheres vivendo com HIV/AIDS, tampouco há informação disponível quanto à presença de HPV (161). Não foi possível avaliar a infecção por HPV em toda nossa coorte, por falta de evidência ou confirmação diagnóstica, pela dificuldade de acesso aos exames ou atendimento na rede pública. De toda forma, das oito pacientes com câncer cervical, quatro tinham infecção confirmada por HPV. É possível que este número esteja subestimado, dado a íntima correlação do vírus com a doença. Tendo em vista a disponibilidade da vacina no SUS, a imunização deve ser em muito estimulada entre as mulheres soropositivas.

Apesar de o tabagismo ser importante fator de risco para câncer, esta variável não exerceu impacto na sobrevida dos nossos pacientes. Da mesma forma, o etilismo e o uso de drogas injetáveis e/ou inalatórias. Isso se deve ao desequilíbrio encontrado em nossa amostragem. Poucos pacientes admitiram ser tabagistas ou fazerem uso de outras substâncias. A falta de privacidade durante as consultas é um fator que certamente contribui para tal cenário estar subestimado, assim como observamos em relação a sexualidade dos pacientes. Além disso, houve perda substancial de informações dos pacientes falecidos, uma vez que encontramos dificuldade não somente no acesso aos prontuários, como a própria incompletude destes.

Em relação às coinfecções com HBV ou HCV, também encontramos um resultado com viés importante pelo pequeno número de pacientes, com apenas 32 (16,24%) casos identificados. Como citado, é sabido que as hepatites virais, principalmente o HCV, são fator de risco para câncer de fígado e, uma vez que as formas de exposição ao HIV favorecem também a infecção por HCV, há muitos pacientes vivendo com HIV/AIDS coinfectados e que desenvolvem hepatocarcinoma (187, 214). Apesar desta forte correlação, não houve diferença em relação a sobrevida no nosso grupo de pacientes.

A contagem de linfócitos TCD4 já foi citada como fator prognóstico em alguns estudos (218-220). À medida que avança a imunodeficiência, é aumentado o risco para doenças definidoras de AIDS e a mortalidade a elas associada, especialmente quando o TCD4 cai para abaixo de 200 células/mm³ (51). Além disso, o tratamento quimioterápico para câncer

em pacientes com *status* imunológico deteriorado, tende a resultar em pior prognóstico (38, 221). Por esses motivos, avaliamos os pacientes de acordo com sua faixa de contagem de TCD4: até 200 células/mm³ ou maior que 200 células/mm³. Encontramos um desequilíbrio numérico importante, com 59 (29.95%) pacientes para o primeiro subgrupo e 124 (62.94%) para o segundo. Não houve diferença em relação a sobrevida e podemos inferir que a amostragem pequena influenciou neste resultado.

É importante ressaltar também que em 14 (7.10%) casos não foi possível resgatar o valor de TCD4 na época do diagnóstico de câncer, principalmente dos pacientes falecidos, o que também contribui para um viés para análise desta variável. Ainda assim, é notável a diferença entre os percentis 50. Metade dos pacientes com TCD4 de até 200 células/mm³ morreram em menos de 6 anos e metade daqueles com TCD4 maior que 200 células/mm³ foram a óbito em cerca de 9 anos. Resultado este que nos leva a crer que o *status* imunológico seria fator influenciador na sobrevida com relevância estatística caso nossa amostra de pacientes fosse maior.

Além de influenciar o prognóstico dos pacientes, a contagem de TCD4 no momento do diagnóstico de cânceres definidores de AIDS, ou do próprio HIV, revelam diagnósticos tardios. Realidade esta compartilhada por muitos países em desenvolvimento, dadas as desigualdades sociais e marginalização do acesso à saúde dos mais pobres. Por esta razão, é apontado que a contagem mediana de TCD4 na data de início de TARV é mais baixa em países da África e América Latina do que na Europa ou América do Norte (222).

O tempo decorrido entre o diagnóstico de HIV e câncer foi divido em três categorias: até um ano, até cinco anos e mais que cinco anos, com 76 (38,58%), 38 (19,29%) e 83 (42,13%) pacientes, respectivamente. A mortalidade entre eles variou de forma expressiva e esta variável impactou a sobrevida dos pacientes. Aqueles com intervalo entre os diagnósticos de até um ano apresentaram desfecho pior (p-valor = 0,0029). De acordo com o percentil 50, metade deles veio a óbito em menos de dois anos, comparado aos quase 14 anos para os pacientes com intervalo entre os diagnósticos de pelo menos cinco anos. Para mais, a maioria daqueles com tempo entre diagnósticos menor que um ano apresentou um câncer definidor de AIDS. Este resultado reflete o fato de pacientes diagnosticados tardiamente com HIV, já em estágio de imunodeficiência avançada, sofrem com maior morbimortalidade.

O uso de TARV anterior ao diagnóstico de câncer também se mostrou variável com impacto na sobrevida de nossos pacientes (p-valor = 0,00055). Notavelmente, o tratamento antirretroviral exerce função protetora para o desenvolvimento de doenças definidoras de AIDS, assim como melhora seu prognóstico (223, 224). Desta forma, é menos provável que

pacientes em uso regular de TARV desenvolvam canceres com elevada mortalidade como o SK ou LNH (225). Entre os nossos participantes, 62 (31.47%) não faziam uso de TARV anterior ao surgimento de câncer e destes, 58, ou seja, a grande maioria foi diagnosticada com SK ou LNH. Além disso, em torno de um terço destes pacientes foram a óbito, o que reflete o impacto desta variável na sobrevida.

Como observado em relação a contagem de TCD4 e tempo entre os diagnósticos, o uso prévio de TARV tem relação com o momento de diagnóstico da infecção pelo HIV. Tendo em vista que no Brasil a recomendação de início imediato de antirretrovirais independente de *status* imunológico ocorre desde 2013, o diagnóstico de câncer definidor de AIDS sem uso prévio de TARV sugere diagnóstico tardio de HIV (226). Isto é, a detecção da infecção por HIV se deu em fase de imunodeficiência já avançada. Esta é a realidade de muitos países em desenvolvimento além do Brasil, como discutido em trabalhos da América Latina e África (227, 228). Segundo a Organização Panamericana de Saúde (*Pan American Health Organization* - PAHO), em torno de 23% dos pacientes com HIV na América Latina desconhecem sua soropositividade e um terço dos pacientes obtém o diagnóstico já em fase de imunodeficiência avançada (168).

Quando avaliamos época do diagnóstico de HIV – até ou após o ano de 1996 – observamos que houve diferença entre as curvas de sobrevivência, com mortalidade maior para os pacientes sabidamente soropositivos até 1996 (p-valor < 0,0001). Prova objetiva disto é o percentil 50 das curvas: metade dos pacientes diagnosticados com HIV até 1996 foram a óbito em menos de dois anos, comparados a quase 9 anos para aqueles diagnosticados após 1996. A escolha da data de 1996 como divisora para estes subgrupos é pelo simples fato de ser o momento de introdução e disponibilização de TARV pelo Ministério da Saúde no Brasil. Ou seja, na verdade estamos comparando os pacientes que receberam ou não tratamento eficaz para o HIV e o resultado se deu como esperado, com pior prognóstico para o grupo proveniente do início da epidemia.

Apesar deste resultado esperado, notamos que a maioria (61%) dos pacientes diagnosticados com HIV até 1996 foi diagnosticada também com SK. Desta forma, é provável que a mortalidade aumentada para este subgrupo se deu, na verdade, por influência da elevada mortalidade observada relacionada ao SK. Isto é, a variável época do diagnóstico de câncer foi influenciada pela variável tipo de câncer, no caso o SK. Por esse motivo, entendemos que estas variáveis apresentaram algum grau de interdependência, não sendo possível estimar o real impacto da época em que o HIV foi detectado. Portanto, como para performar a análise

multivariada precisamos sair do pressuposto que as variáveis agem de forma independente, optamos por excluir a variável época do diagnóstico do modelo de Cox.

De todo modo, apesar deste viés, podemos comparar nossa realidade com trabalhos que avaliaram a distribuição de câncer de acordo com os períodos pré e pós era TARV, com resultados bastante interessantes. Em estudo comparando uma coorte brasileira e uma americana, Castilho *et al* encontraram redução da incidência de cânceres definidores de AIDS entre 2005 e 2010 em ambos os países. No entanto, a incidência de SK foi significativamente maior durante o período estudado na coorte brasileira. Apesar de nosso estudo não avaliar incidência, o grande predomínio de SK não parece ser exclusivo de nossa população estudada e é possível que esta seja uma realidade nacional. Não somente a elevada mortalidade pelo SK, como sua elevada incidência, mesmo na era pós TARV.

Por último, ao realizar a análise multivariada utilizando o modelo de Cox, com a qual conseguimos entender a interação entre todas as variáveis, como já descrito, excluímos inicialmente a época de diagnóstico de HIV. No entanto, não obtivemos resultado conclusivo, pois nenhuma variável provou aumentar o risco de morte dos pacientes. Como explicitado anteriormente, nossa pequena amostragem favoreceu o surgimento de diversos possíveis vieses, o que poderia explicar o resultado inconclusivo obtido pelo modelo de Cox. Por esse motivo, performamos uma segunda análise multivariada, desta vez utilizando apenas as variáveis que demonstraram maior relevância na primeira análise, com p-valor menor que 0.3: idade acima de 40 anos, cânceres definidores de AIDS, tabagismo, tempo entre diagnósticos de até um ano, e sem uso prévio de TARV. Esta segunda análise pelo modelo de Cox demonstrou que o SK foi responsável por aumentar o risco de morte dos pacientes no período estudado (p-valor = 0.01), confirmando o resultado encontrado pela análise univariada.

Como discutido anteriormente, apesar de a introdução da TARV ter reduzido dramaticamente as mortes relacionadas à AIDS em todo o mundo nas décadas seguintes, a incidência e mortalidade por SK parece ainda ser elevada entre os pacientes vivendo com HIV, especialmente em países onde há maiores desigualdades sociais. Quando olhamos para a realidade brasileira, são poucos os estudos que avaliaram a mortalidade exercida por SK e que sejam de fato comparáveis ao nosso.

Em 2013, Grinsztejn *et al* publicaram uma pesquisa clínico-epidemiológica sobre a mudança do perfil de mortalidade dos pacientes vivendo com HIV/AIDS no Rio de Janeiro, entre 1986 até 2009. Os autores concluem que houve uma redução importante das causas de morte relacionadas à AIDS comparando os períodos de 1986-1991 e 2007-2009 – pré e pós TARV. Ainda assim, as mortes relacionadas a canceres definidores de AIDS (SK e LNH)

sofreram aumento comparando os dois períodos. O mesmo foi observado para os cânceres não definidores de AIDS, porém com menor contribuição.

Apesar de ser uma publicação já mais antiga, refletindo dados de mais de dez anos atrás, o trabalho de Grinsztejn é importantíssimo tendo em vista a falta de dados com a qual sofremos no Rio de Janeiro. Além disso, os resultados encontrados pelos autores corroboram aqueles encontrados em nossa casuística. Dentro de um universo de pacientes com HIV, as mortes por doenças relacionadas a AIDS tendem a predominar e, entre elas, destacam-se os cânceres definidores de AIDS.

5.1 Limitações do Estudo

Nosso estudo apresenta diversas limitações. Primeiramente, a amostragem limitada de pacientes, o que torna difícil performar qualquer análise estatística, sobretudo a multivariada. Tendo em vista que os ambulatórios de HIV/AIDS do Hospital Universitário Pedro Ernesto existem desde os primórdios da epidemia de AIDS, um contingente muito maior de pacientes foi diagnosticado com doenças definidoras de AIDS do que está representado em nossa casuística. Isso porque, inúmeros pacientes não puderam ser incluídos, uma vez que para aqueles já falecidos, o acesso aos prontuários físicos é extremamente difícil e, a informatização do hospital, com implementação de prontuário eletrônico, é recente.

No mesmo sentido, não nos foi possível resgatar a totalidade dos pacientes acompanhados em nosso serviço desde a década de 1980, o que teria sido muito valioso para estimarmos a incidência geral de câncer, inclusive com comparações entre os períodos pré e pós TARV. O pequeno número de participantes em nossa coorte nos impediu de avaliar a mudança de perfil de doenças neoplásicas ao longo das décadas. Ademais, foi com grande pesar que viemos a descobrir que o Registro de Hospitalar de Câncer é inexistente atualmente no HUPE. Desta forma, não foi possível realizar uma seleção mais ampla de participantes ou a criação de um grupo de pacientes diagnosticados com câncer, porém sem infecção pelo HIV.

Além de minimizar nosso número amostral a dificuldade para acesso ao arquivo médico do hospital contribuiu para perda substancial de dados, principalmente em relação àqueles pacientes falecidos. Atualmente, não há possibilidade de consultar o arquivo morto da

instituição, o que fez com que tivéssemos uma maior incompletude de informações relativas a características demográficas e epidemiológicas.

As demais dificuldades encontradas ao longo do desenvolvimento deste trabalho dizem respeito principalmente a falta de dados de órgãos de saúde no Brasil. As informações disponibilizadas pelo INCA têm diversas limitações, uma vez que não há registro de incidência ou mortalidade para diversos tipos neoplásicos, como é o caso, por exemplo, para SK. A falta de dados do Ministério da Saúde referente a pacientes vivendo com HIV/AIDS também se revelou problemática. Não há publicação quanto a proporção de câncer nesta população, tampouco o detalhamento das causas de morte. Apesar de o Brasil ser referência mundial por seu programa de HIV/AIDS, o incentivo à pesquisa clínica é limitado. Poucos são os trabalhos publicados por autores brasileiros, especialmente em contraste com o volume de publicações por outros países, o que tornou mais difícil a comparação de nossos resultados.

De forma geral, seja por perda de dados dos nossos pacientes ou por falta de dados oficiais relativos à realidade brasileira, nosso estudo apresenta poder estatístico bastante limitado. O número pequeno de observações, sobretudo, nos impediu de demonstrar de forma mais robusta o impacto exercido pelas diferentes variáveis na sobrevida dos nossos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A grande conclusão de nosso estudo é que o SK foi o principal ofensor em relação à sobrevida dos pacientes nos últimos 35 anos, mesmo na era pós introdução da TARV. Apesar de o Brasil ser referência mundial por seu programa de AIDS amplamente difundido, as dificuldades socioeconômicas do país ainda interferem no acesso à saúde de grande parte da população. Consequência direta disto é que uma parcela razoável dos pacientes infectados com HIV desconhece seu status soropositivo, o que leva a outras questões, como o precário controle da cadeia de transmissão, assim como a maior probabilidade de atraso no diagnóstico.

Nesse sentido, a persistência de doenças definidoras de AIDS reflete o estágio avançado de imunodeficiência em que muitos dos pacientes adquirem o diagnóstico. Por esta razão, ainda estamos longe de atingir os objetivos traçados pela Organização Mundial de Saúde, com 90% de pessoas diagnosticadas, em tratamento com anirretrovirais e com carga viral suprimida (197).

Apesar de certa estagnação em relação ao perfil epidemiológico dos cânceres definidores de AIDS vista nos últimos anos no Brasil, a partir do momento em que a TARV permitiu prolongar a expectativa de vida dos pacientes, novos desafios vêm sendo enfrentados pelas autoridades sanitárias. O envelhecimento traz problemas diversos à saúde, entre eles o maior risco de câncer. É provável, portanto, que à medida que crescer a população idosa com HIV no Brasil, aumentará também a incidência de doenças neoplásicas não associadas, como aquelas vistas na população geral. Desta forma, para projeções futuras, será necessário maior investimento não somente no diagnóstico e tratamento precoce de HIV no Brasil, como maior atenção ao rastreio precoce de câncer nestes pacientes, assim como a definição de protocolos de tratamento.

Por fim, embora tivéssemos muitos vieses e limitações, nossos resultados estão de acordo com aqueles encontrados por outros colegas da área. Em especial, a realidade brasileira refletida neste trabalho, é comparável àquela demonstrada em publicações provenientes de vários países da África e América Latina. De modo geral, câncer é atualmente uma das principais causas de morte em pessoas vivendo com HIV/AIDS e, apesar de todo o avanço em termos terapêuticos, as doenças definidoras de AIDS ainda contribuem em muito para a morbimortalidade desta população.

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(25):305-8.
2. Jaffe HW, Choi K, Thomas PA, Haverkos HW, Auerbach DM, Guinan ME, et al. National case-control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men: Part 1. Epidemiologic results. Ann Intern Med. 1983;99(2):145-51.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
4. Centers for Disease Control (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992;41(Rr-17):1-19.
5. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. N Engl J Med. 2018;378(11):1029-41.
6. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(1):6-11.
7. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338(13):853-60.
8. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. Jama. 1998;280(17):1497-503.
9. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. Aids. 2014;28(4):453-65.
10. Factsheet 2022 - Estatísticas Globais do HIV [Internet]. UNAIDS. 2022. Available from: https://unaids.org.br/estatisticas/.
11. Country factsheets: Brazil 2021 - HIV and AIDS estimates [Internet]. UNAIDS. 2021. Available from: https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil.
12. Secretaria de vigilância em Saúde (SVS). Boletim epidemiológico: HIV/AIDS 2021. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
13. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. AIDS. 2006;20(12):1645-54.
14. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. Cancer. 2011;117(5):1089-96.

15. International Agency for Research on Cancer (IARC). Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1997;70:1-492.

16. International Agency for Research on Cancer (IARC). Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2007;90:1-636.

17. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, Scarcella C, Donato F, Vassallo F, et al. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009. HIV Med. 2013;14(8):481-90.

18. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. The Lancet HIV. 2017;4(11):e495-e504.

19. Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. Cancer. 2010;116(23):5507-16.

20. Fink VI, Jenkins CA, Castilho JL, Person AK, Shepherd BE, Grinsztejn B, et al. Survival after cancer diagnosis in a cohort of HIV-positive individuals in Latin America. Infect Agent Cancer. 2018;13:16.

21. Chiao EY, Coghill A, Kizub D, Fink V, Ndlovu N, Mazul A, et al. The effect of non-AIDS-defining cancers on people living with HIV. Lancet Oncol. 2021;22(6):e240-e53.

22. Chiu CG, Smith D, Salters KA, Zhang W, Kanters S, Milan D, et al. Overview of cancer incidence and mortality among people living with HIV/AIDS in British Columbia, Canada: Implications for HAART use and NADM development. BMC Cancer. 2017;17(1):270.

23. Hentzien M, Dramé M, Delpierre C, Allavena C, Cabié A, Cuzin L, et al. HIV-related excess mortality and age-related comorbidities in patients with HIV aged ≥60: a relative survival analysis in the French Dat'AIDS cohort. BMJ Open. 2019;9(1):e024841.

24. Vandenhende MA, Roussillon C, Henard S, Morlat P, Oksenhendler E, Aumaitre H, et al. Cancer-Related Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000. PLoS One. 2015;10(6):e0129550.

25. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. PLoS One. 2013;8(4):e59768.

26. Nguyen KV. Non aids malignancies in the HAART era. Curr Infect Dis Rep. 2010;12:46-55.

27. Dauby N, De Wit S, Delforge M, Necsoi VC, Clumeck N. Characteristics of non-AIDS-defining malignancies in the HAART era: a clinico-epidemiological study. J Int AIDS Soc. 2011;14:16.

28. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;52(5):611-22.

29. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med. 2008;148(10):728-36.

30. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. J Natl Cancer Inst. 2015;107(4).

31. Yanik EL, Katki HA, Engels EA. Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States. AIDS. 2016;30(10):1663-8.

32. The RESPOND Study Group: The interrelationship of smoking, CD4+ cell count, viral load and cancer in persons living with HIV. Aids. 2021;35(5):747-57.

33. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(1):31-8.

34. Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, Baggett TP, Huang M, Parker RA, et al. Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States. JAMA Intern Med. 2017;177(11):1613-21.

35. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, Xu L, Yu J, Horberg MA, et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(8):1167-73.

36. Coghill AE, Han X, Suneja G, Lin CC, Jemal A, Shiels MS. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. Cancer. 2019;125(16):2868-76.

37. Grover S, Desir F, Jing Y, Bhatia RK, Trifiletti DM, Swisher-McClure S, et al. Reduced Cancer Survival Among Adults With HIV and AIDS-Defining Illnesses Despite No Difference in Cancer Stage at Diagnosis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;79(4):421-9.

38. Calkins KL, Chander G, Joshu CE, Visvanathan K, Fojo AT, Lesko CR, et al. Immune Status and Associated Mortality After Cancer Treatment Among Individuals With HIV in the Antiretroviral Therapy Era. JAMA Oncol. 2020;6(2):227-35.

39. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, Shiels MS, Engels EA, Bekelman JE, et al. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists. J Oncol Pract. 2015;11(3):e380-7.

40. Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001-2015. Clin Infect Dis. 2021;72(9):e224-e31.

41. Coghill AE, Engels EA. Are cancer outcomes worse in the presence of HIV infection? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(8):1165-6.

42. Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:36-40.

43. Trickey A, May MT, Gill MJ, Grabar S, Vehreschild J, Wit F, et al. Cause-specific mortality after diagnosis of cancer among HIV-positive patients: A collaborative analysis of cohort studies. Int J Cancer. 2020;146(11):3134-46.

44. Gheibi Z, Shayan Z, Joulaei H, Fararouei M, Beheshti S, Shokoohi M. Determinants of AIDS and non-AIDS related mortality among people living with HIV in Shiraz, southern Iran: a 20-year retrospective follow-up study. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1094.

45. Burkhalter JE, Cahill S, Shuk E, Guidry J, Corner G, Berk A, et al. At the intersection of HIV/AIDS and cancer: a qualitative needs assessment of community-based HIV/AIDS service organizations. Health Educ Behav. 2013;40(4):493-503.

46. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. Cancer prevention in HIV-infected populations. Semin Oncol. 2016;43(1):173-88.

47. Dlamini Z, Mbele M, Makhafola TJ, Hull R, Marima R. HIV-Associated Cancer Biomarkers: A Requirement for Early Diagnosis. Int J Mol Sci. 2021;22(15).

48. Soares EA. Cancer Incidence, Risk Factors, and Survival in a 31 Years-Old Brazilian HIV Cohort. Re:GEN Open. 2022;2(1):37-44.

49. Cabrera DM, Diaz MM, Grimshaw A, Salvatierra J, Garcia PJ, Hsieh E. Aging with HIV in Latin America and the Caribbean: a Systematic Review. Curr HIV/AIDS Rep. 2021;18(1):1-47.

50. Sampaio J, Brites C, Araujo I, Bacchi CE, Dittmer DP, Tanaka PY, et al. AIDS related malignancies in Brazil. Curr Opin Oncol. 2007;19(5):476-8.

51. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. J Natl Cancer Inst. 2007;99(12):962-72.

52. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. Br J Cancer. 2010;103(3):416-22.

53. Castilho JL, Luz PM, Shepherd BE, Turner M, Ribeiro SR, Bebawy SS, et al. HIV and cancer: a comparative retrospective study of Brazilian and U.S. clinical cohorts. Infect Agent Cancer. 2015;10:4.

54. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(37):507-8, 13-4.

55. Centers of Disease Control (CDC). Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985;34(25):373-5.

56. Smith C, Lilly S, Mann KP, Livingston E, Myers S, Lyerly HK, et al. AIDS-related malignancies. Ann Med. 1998;30(4):323-44.

57. Cáceres W, Cruz-Amy M, Díaz-Meléndez V. AIDS-related malignancies: revisited. P R Health Sci J. 2010;29(1):70-5.

58. Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). Oncol Rep. 2007;17(5):1121-6.

59. Toh HS, Yang CT, Yang KL, Ku HC, Liao CT, Kuo S, et al. Reduced economic burden of AIDS-defining illnesses associated with adherence to antiretroviral therapy. Int J Infect Dis. 2020;91:44-9.

60. Motlhale M, Sitas F, Bradshaw D, Chen WC, Singini MG, de Villiers CB, et al. Epidemiology of Kaposi's sarcoma in sub-Saharan Africa. Cancer Epidemiol. 2022;78:102167.

61. Tancredi MV, Pinto VM, Silva MHD, Pimentel SR, Silva T, Ito SMA, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS and associated factors, São Paulo-SP, Brazil, 2003-2010. Epidemiol Serv Saude. 2017;26(2):379-87.

62. Kaposi. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1872;4(2):265-73.

63. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):9.

64. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. Semin Oncol. 2015;42(2):223-46.

65. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, Koziner B, Yang SY, Cunningham-Rundles S, et al. The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. 1985;103(5):744-50.

66. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Sssociated Kaposi's Sarcoma. Science. 1994;266(5192):1865-9.

67. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? The Lancet. 1990;335(8682):123-8.

68. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual Transmission and the Natural History of Human Herpesvirus 8 Infection. New England Journal of Medicine. 1998;338(14):948-54.

69. O'Neill E, Henson TH, Ghorbani AJ, Land MA, Webber BL, Garcia JV. Herpes virus-like sequences are specifically found in Kaposi sarcoma lesions. J Clin Pathol. 1996;49(4):306-8.

70. Goncalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. AIDS. 2017;31(14):1903-16.

71. Dittmer DP, Damania B. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV)-Associated Disease in the AIDS Patient: An Update. Cancer Treat Res. 2019;177:63-80.

72. Zhang X, Xu Y, Li Y, Yuan H, Liu Z, Zhang T. Prevalence and correlates of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and herpes simplex virus type 2 infections among adults: evidence from the NHANES III data. Virol J. 2022;19(1):5.

73. Minhas V, Wood C. Epidemiology and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Viruses. 2014;6(11):4178-94.

74. Rohner E, Wyss N, Heg Z, Faralli Z, Mbulaiteye SM, Novak U, et al. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2016;138(1):45-54.

75. Nalwoga A, Nakibuule M, Marshall V, Miley W, Labo N, Cose S, et al. Risk Factors for Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus DNA in Blood and in Saliva in Rural Uganda. Clin Infect Dis. 2020;71(4):1055-62.

76. González-Cruz C, Ferrándiz-Pulido C, Ferrer Fàbregas B, García-Patos Briones V. Posttransplant Kaposi sarcoma: Analysis of a series of 13 patients. Med Clin (Barc). 2021;157(7):339-43.

77. Luppi M, Barozzi P, Rasini V, Torelli G. HHV-8 infection in the transplantation setting: a concern only for solid organ transplant patients? Leuk Lymphoma. 2002;43(3):517-22.

78. Regamey N, Tamm M, Wernli M, Witschi A, Thiel G, Cathomas G, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. N Engl J Med. 1998;339(19):1358-63.

79. Labo N, Miley W, Benson CA, Campbell TB, Whitby D. Epidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in HIV-1-infected US persons in the era of combination antiretroviral therapy. Aids. 2015;29(10):1217-25.

80. Iftode N, Rădulescu MA, Aramă ȘS, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) – review. Romanian Journal of Internal Medicine. 2020;58(4):199-208.

81. Nascimento MC, Wilder N, Pannuti CS, Weiss HA, Mayaud P. Molecular characterization of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) from patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma in Sao Paulo, Brazil. J Clin Virol. 2005;33(1):52-9.

82. de Oliveira Mendes Cahú GG, Morais VM, Lopes TR, da Silva DM, Tozetto-Mendoza TR, Pannuti CS, et al. Prevalence of human herpesvirus 8 infection in people living with HIV/AIDS in Pernambuco, Brazil. J Med Virol. 2016;88(11):2016-20.

83. Nascimento MC, Sumita LM, Souza VU, Weiss HA, Oliveira J, Mascheretti M, et al. Seroprevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and other serologic markers in the Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis. 2009;15(4):663-7.

84. Nascimento MC, de Souza VA, Sumita LM, Freire W, Weiss HA, Sabino EC, et al. Prevalence of, and risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. J Med Virol. 2008;80(7):1202-10.

85. Etta EM, Alayande DP, Mavhandu-Ramarumo LG, Gachara G, Bessong PO. HHV-8 Seroprevalence and Genotype Distribution in Africa, 1998–2017: A Systematic Review. Viruses. 2018;10(9).

86. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. Int J Cancer. 2008;123(1):187-94.

87. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. Am J Clin Dermatol. 2017;18(4):529-39.

88. Paparizos VA, Kyriakis KP, Papastamopoulos V, Hadjivassiliou M, Stavrianeas NG. Response of AIDS-associated Kaposi sarcoma to highly active antiretroviral therapy alone. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;30(2):257-8.

89. Dalla Pria A, Pinato DJ, Bracchi M, Bower M. Recent advances in HIV-associated Kaposi sarcoma. F1000Res. 2019;8.

90. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;60(2):150-7.

91. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. Exp Hematol Oncol. 2012;1(1):10.

92. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in

the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(7):2445-51.

93. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, et al. Treatment of HIV-1-Associated Kaposi's Sarcoma with Pegylated Liposomal Doxorubicin and HAART Simultaneously Induces Effective Tumor Remission and CD4+ T Cell Recovery. Infection. 2005;33(3):140-7.

94. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med. 2014;15 Suppl 2:1-92.

95. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, Volm M, Wasserheit C, Demopoulos R, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2001;19(18):3848-51.

96. Luo Q, Satcher Johnson A, Hall HI, Cahoon EK, Shiels M. Kaposi Sarcoma Rates Among Persons Living With Human Immunodeficiency Virus in the United States: 2008-2016. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e2226-e33.

97. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

98. Akanbi MO, Bilaver LA, Achenbach C, Hirschhorn LR, Rivera AS, Silas OA, et al. Analyses of Kaposi Sarcoma trends among adults establishing initial outpatient HIV care in Nigeria: 2006-2017. Infect Agent Cancer. 2022;17(1):10.

99. Semeere A, Wenger M, Busakhala N, Buziba N, Bwana M, Muyindike W, et al. A prospective ascertainment of cancer incidence in sub-Saharan Africa: The case of Kaposi sarcoma. Cancer Med. 2016;5(5):914-28.

100. The AIDS-defining Cancer Project Working Group for IeDEA and COHERE in EuroCoord. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. Clin Infect Dis. 2017;65(8):1316-26.

101. Castilho JL, Kim A, Jenkins CA, Grinsztejn B, Gotuzzo E, Fink V, et al. Antiretroviral therapy and Kaposi's sarcoma trends and outcomes among adults with HIV in Latin America. J Int AIDS Soc. 2021;24(1):e25658.

102. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde. 2019.

103. Silva ADTd, Damasceno LS. Sarcoma de Kaposi: Uma avaliação da incidência na era pré e pós terapia antirretroviral em pessoas que vivem com HIV/AIDS. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2022;26:102624.

104. Poizot-Martin I, Obry-Roguet V, Duvivier C, Lions C, Huleux T, Jacomet C, et al. Kaposi sarcoma among people living with HIV in the French DAT'AIDS cohort between 2010 and 2015. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(5):1065-73.

105. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. Br J Cancer. 2008;99(5):800-4.

106. Peprah S, Engels EA, Horner MJ, Monterosso A, Hall HI, Johnson AS, et al. Kaposi Sarcoma Incidence, Burden, and Prevalence in United States People with HIV, 2000-2015. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021;30(9):1627-33.

107. White DL, Oluyomi A, Royse K, Dong Y, Nguyen H, Chang E, et al. Incidence of AIDS-Related Kaposi Sarcoma in All 50 United States From 2000 to 2014. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019;81(4):387-94.

108. Royse KE, El Chaer F, Amirian ES, Hartman C, Krown SE, Uldrick TS, et al. Disparities in Kaposi sarcoma incidence and survival in the United States: 2000-2013. PLoS One. 2017;12(8):e0182750.

109. Maskew M, Fox MP, van Cutsem G, Chu K, Macphail P, Boulle A, et al. Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi sarcoma: a cohort study. PLoS One. 2013;8(6):e64392.

110. Volkow P, Cesarman-Maus G, Garciadiego-Fossas P, Rojas-Marin E, Cornejo-Juárez P. Clinical characteristics, predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and long-term prognosis in patients with Kaposi sarcoma. AIDS Res Ther. 2017;14(1):30.

111. Centers of Disease Control (CDC). Diffuse, Undifferentiated Non-Hodgkins Lymphoma among Homosexual Males -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(21):277-9.

112. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. The Lancet. 1991;337(8745):805-9.

113. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficieny Syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987;36(suppl 1S):1S-15S.

114. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today: Factsheet 2020. World Health Organization (WHO) 2020 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysistable?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1.

115. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Country Factsheet: Brazil 2020. World Health Organization (WHO). 2020.

116. Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. Aids. 2014;28(15):2313-8.

117. The AIDS-defining Cancer Project Working Group of IeDEA, COHERE in EuroCoord. Non-Hodgkin lymphoma risk in adults living with HIV across five continents. Aids. 2018;32(18):2777-86.

118. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. Aids. 2008;22(2):301-6.

119. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fätkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. Antivir Ther. 2009;14(8):1065-74.

120. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2009;10(12):1152-9.

121. Shepherd L, Ryom L, Law M, Hatleberg CI, de Wit S, Monforte AD, et al. Differences in Virological and Immunological Risk Factors for Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2018;110(6):598-607.

122. Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, Kollan C, Hoffmann C, van Lunzen J, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. J Infect Dis. 2009;200(1):79-87.

123. Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. Blood Lymphat Cancer. 2022;12:31-45.

124. Aboulafia DM. Non-Hodgkin lymphoma in people with HIV. Lancet HIV. 2019;6(4):e209-e10.

125. Riedel DJ, Rositch AF, Redfield RR, Blattner WA. HIV-associated lymphoma sub-type distribution, immunophenotypes and survival in an urban clinic population. Leuk Lymphoma. 2016;57(2):306-12.

126. Howlader N, Shiels MS, Mariotto AB, Engels EA. Contributions of HIV to Non-Hodgkin Lymphoma Mortality Trends in the United States. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2016;25(9):1289-96.

127. Barta SK, Samuel MS, Xue X, Wang D, Lee JY, Mounier N, et al. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(5):958-66.

128. Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, Jacobson LP, Detels R, Rabkin CS, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(7):1303-14.

129. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. Blood. 2009;113(6):1213-24.

130. Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K, Bhutani M, Wyvill KM, Gonçalves PH, et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. Blood. 2019;133(16):1753-61.

131. de Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and Molecular Properties of Human Immunodeficiency Virus-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Front Oncol. 2021;11:675353.

132. Noy A. HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. Cancer J. 2020;26(3):260-8.

133. Re A, Cattaneo C, Rossi G. Hiv and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019004.

134. Castelli R, Schiavon R, Preti C, Ferraris L. HIV-Related Lymphoproliferative Diseases in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2020;20(3):175-80.

135. Ezzat H, Filipenko D, Vickars L, Galbraith P, Li C, Murphy K, et al. Improved survival in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma with the addition of rituximab to

chemotherapy in patients receiving highly active antiretroviral therapy. HIV Clin Trials. 2007;8(3):132-44.

136. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T, Hübel K. HIV-Associated Malignant Lymphoma. Oncol Res Treat. 2017;40(3):82-7.

137. Wu D, Chen C, Zhang M, Li Z, Wang S, Shi J, et al. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases. Sci Rep. 2019;9(1):5381.

138. Wang C, Liu J, Liu Y. Progress in the Treatment of HIV-Associated Lymphoma When Combined With the Antiretroviral Therapies. Front Oncol. 2021;11:798008.

139. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-Associated Malignancies. Cancer Treat Res. 2019;177:1-21.

140. Hübel K. The Changing Landscape of Lymphoma Associated with HIV Infection. Curr Oncol Rep. 2020;22(11):111.

141. Tanaka PY, Pracchia LF, Calore EE. Non-Hodgkin's lymphoma among patients infected with human immunodeficiency virus: the experience of a single center in Brazil. Int J Hematol. 2006;84(4):337-42.

142. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, Li J, Goedert JJ, Morton LM, et al. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. Jama. 2011;305(14):1450-9.

143. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, Gill MJ, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer-Attributable Mortality Among People With Treated Human Immunodeficiency Virus Infection in North America. Clin Infect Dis. 2017;65(4):636-43.

144. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. Aids. 2000;14(12):1775-84.

145. Badial RM, Dias MC, Stuqui B, Melli P, Quintana SM, Bonfim CMD, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. Medicine (Baltimore). 2018;97(14):e9545.

146. Colpani V, Soares Falcetta F, Bacelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(2):e0229154.

147. Six C, Heard I, Bergeron C, Orth G, Poveda JD, Zagury P, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. Aids. 1998;12(9):1047-56.

148. Chambuso R, Ramesar R, Kaambo E, Denny L, Passmore JA, Williamson AL, et al. Human Leukocyte Antigen (HLA) Class II -DRB1 and -DQB1 Alleles and the Association with Cervical Cancer in HIV/HPV Co-Infected Women in South Africa. J Cancer. 2019;10(10):2145-52.

149. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. Lancet Glob Health. 2021;9(2):e161-e9.

150. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial

neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV. 2018;5(1):e45-e58.

151. Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efstathiou JA, Grover S, Chiyapo S, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(31):3749-57.

152. Debeaudrap P, Sobngwi J, Tebeu PM, Clifford GM. Residual or Recurrent Precancerous Lesions After Treatment of Cervical Lesions in Human Immunodeficiency Virus-infected Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Failure. Clin Infect Dis. 2019;69(9):1555-65.

153. Ferreira MP, Coghill AE, Chaves CB, Bergmann A, Thuler LC, Soares EA, et al. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. AIDS. 2017;31(4):523-31.

154. Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, Sengayi M, Maskew M, Giddy J, et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. Int J Cancer. 2020;146(3):601-9.

155. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. Lancet. 2017;389(10071):847-60.

156. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo Uterino: 2a edição revisada e ampliada. Ministério da Saúde. 2016.

157. Turdo YQ, Ruffieux Y, Boshomane TMG, Mouton H, Taghavi K, Haas AD, et al. Cancer treatment and survival among cervical cancer patients living with or without HIV in South Africa. Gynecol Oncol Rep. 2022;43:101069.

158. Stier EA, Engels E, Horner MJ, Robinson WT, Qiao B, Hayes J, et al. Cervical cancer incidence stratified by age in women with HIV compared with the general population in the United States, 2002-2016. Aids. 2021;35(11):1851-6.

159. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções

Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção por HIV em Adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. 2018.

160. World Health Organization (WHO). Immunization Coverage Estimates: Girls aged 15 years old that received the recommended doses of HPV vaccine The Global Health Observatory (GHO). 2022.

161. Instituto Nacional de Câncer (INCA): Estatísticas de câncer no Brasil. Ministério da Saúde 2020 [Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros.

162. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One. 2013;8(12):e81355.

163. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med. 2013;14(4):195-207.

164. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis. 2011;53(11):1120-6.

165. Patel P, Rose CE, Collins PY, Nuche-Berenguer B, Sahasrabuddhe VV, Peprah E, et al. Noncommunicable diseases among HIV-infected persons in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Aids. 2018;32 Suppl 1(Suppl 1):S5-s20.

166. Yuan T, Hu Y, Zhou X, Yang L, Wang H, Li L, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022;52:101613.

167. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzle D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000-2020. PLoS One. 2018;13(11):e0207005.

168. Pan American Health Organization (PAHO). Plan of Action for the prevention and control of HIV and sexually transmitted infections 2016-2021. 2016.

169. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. Cancer. 2005;104(7):1505-11.

170. Deshmukh AA, Damgacioglu H, Georges D, Sonawane K, Ferlay J, Bray F, et al. Global burden of HPV-attributable squamous cell carcinoma of the anus in 2020, according to sex and HIV status: A worldwide analysis. Int J Cancer. 2022.

171. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States. J Clin Oncol. 2018;36(1):68-75.

172. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. J Natl Cancer Inst. 2012;104(20):1591-8.

173. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin HR, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. Int J Cancer. 2015;136(1):98-107.

174. Manzotti C, Chulo L, López Del Campo R, Trias I, Del Pino M, Saúde O, et al. Penile Squamous Cell Carcinomas in Sub-Saharan Africa and Europe: Differential Etiopathogenesis. Cancers (Basel). 2022;14(21).

175. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst. 2000;92(18):1500-10.

176. Dhokotera T, Bohlius J, Spoerri A, Egger M, Ncayiyana J, Olago V, 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. 2019;14:12.

177. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

178. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatísticas de Câncer: Atltas on-line de Mortalidade por Câncer: Ministério da Saúde; 2022 [Available from: https://www.inca.gov.br/app/mortalidade.

179. de Barcellos LP, Coutinho JRH, Cytryn A, Russomano FB. Conventional cytologic diagnosis of human papillomavirus-induced anal intraepithelial neoplasia: The experience of a referral center in Rio de Janeiro, Brazil. Diagn Cytopathol. 2022.

180. Beavis AL, Levinson KL. Preventing Cervical Cancer in the United States: Barriers and Resolutions for HPV Vaccination. Front Oncol. 2016;6:19.

181. Ocagli H, Bottigliengo D, Lorenzoni G, Fontana F, Negri C, Moise GM, et al. Identifying Predictors of Anal HPV Status in HPV-Vaccinated MSM: A Machine Learning Approach. J Homosex. 2022:1-17.

182. Cornejo-Juárez P, Cavildo-Jerónimo D, Volkow-Fernández P. Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico. AIDS Res Ther. 2018;15(1):16.

183. Swart L, Novitzky N, Mohamed Z, Opie J. Hodgkin lymphoma at Groote Schuur Hospital, South Africa: the effect of HIV and bone marrow infiltration. Ann Hematol. 2019;98(2):381-9.

184. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. Blood. 2006;108(12):3786-91.

185. Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. Adv Hematol. 2011;2011.

186. Jin F, Dore GJ, Matthews G, Luhmann N, Macdonald V, Bajis S, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(1):39-56.

187. Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Risk Among Persons With HIV in the US and Canada, 1996-2015. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e2037512.

188. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, 3rd, et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America From the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. Clin Infect Dis. 2016;63(9):1160-7.

189. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2020;27(3):294-315.

190. Jin ZY, Liu X, Ding YY, Zhang ZF, He N. Cancer risk factors among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):4890.

191. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. Aids. 2007;21(2):207-13.

192. Shiels MS, Cole SR, Mehta SH, Kirk GD. Lung cancer incidence and mortality among HIV-infected and HIV-uninfected injection drug users. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55(4):510-5.

193. Haddad DN, Sandler KL, Henderson LM, Rivera MP, Aldrich MC. Disparities in Lung Cancer Screening: A Review. Ann Am Thorac Soc. 2020;17(4):399-405.

194. Poizot-Martin I, Lions C, Allavena C, Huleux T, Bani-Sadr F, Cheret A, et al. Spectrum and Incidence Trends of AIDS- and Non-AIDS-Defining Cancers between 2010 and 2015 in the French Dat'AIDS Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021;30(3):554-63.

195. O'Neill TJ, Nguemo JD, Tynan AM, Burchell AN, Antoniou T. Risk of Colorectal Cancer and Associated Mortality in HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;75(4):439-47.

196. Sigel K, Park L, Justice A. HIV and cancer in the Veterans Health Administration System. Semin Oncol. 2019;46(4-5):334-40.

197. UNAIDS. Global AIDS Update 2022. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2022.

198. Shiels MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castilho J, et al. HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers. Clin Infect Dis. 2017;64(4):468-75.

199. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? BMC Med. 2013;11:251.

200. Tanaka LF, Latorre M, Gutierrez EB, Curado MP, Froeschl G, Heumann C, et al. Risk for cancer among people living with AIDS, 1997-2012: the São Paulo AIDS-cancer linkage study. Eur J Cancer Prev. 2018;27(4):411-7.

201. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. Aids. 2015;29(16):2173-81.

202. Tanaka LF, Latorre M, Gutierrez EB, Heumann C, Herbinger KH, Froeschl G. Trends in the incidence of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in people living with AIDS: a population-based study from São Paulo, Brazil. Int J STD AIDS. 2017;28(12):1190-8.

203. Guimarães MD, Grinsztejn B, Melo VH, Rocha GM, Campos LN, Pilotto JH, et al. Anal HPV prevalence and associated factors among HIV-seropositive men under antiretroviral treatment in Brazil. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57 Suppl 3:S217-24.

204. Cambou MC, Luz PM, Lake JE, Levi JE, Coutinho JR, de Andrade A, et al. Anal human papillomavirus (HPV) prevalences and factors associated with abnormal anal cytology in HIV-infected women in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. AIDS Patient Care STDS. 2015;29(1):4-12.

205. Kimani SM, Painschab MS, Horner M-J, Muchengeti M, Fedoriw Y, Shiels MS, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. The Lancet HIV. 2020;7(9):e641-e51.

206. Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta Mda C, Fernandes JV, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. J Infect Public Health. 2015;8(1):1-10.

207. Domblides C, Canellas A, Wislez M, Fallet V, Antoine M, Crequit P, et al. Lung cancer in HIV-infected patients. Bull Cancer. 2018;105(1):111-9.

208. Murillas J, Del Río M, Riera M, Vaquer P, Salas A, Leyes M, et al. Increased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV-1 infected patients. Eur J Intern Med. 2005;16(2):113-5.

209. Kiderlen TR, Siehl J, Hentrich M. HIV-Associated Lung Cancer. Oncol Res Treat. 2017;40(3):88-92.

210. Gjærde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, Darling K, et al. Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study. Clin Infect Dis. 2016;63(6):821-9.

211. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):797-808.

212. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 1(Suppl 1):S33-42.

213. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. Ann Intern Med. 2015;162(5):335-44.

214. Pinato DJ, Allara E, Chen TY, Trevisani F, Minguez B, Zoli M, et al. Influence of HIV Infection on the Natural History of Hepatocellular Carcinoma: Results From a Global Multicohort Study. J Clin Oncol. 2019;37(4):296-304.

215. Dika IE, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in patients with HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(1):20-5.

216. Tanaka LF, Latorre M, Gutierrez EB, Curado MP, Dal Maso L, Herbinger KH, et al. Cancer survival in people with AIDS: A population-based study from São Paulo, Brazil. Int J Cancer. 2018;142(3):524-33.

217. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, HIV e Hepatites Virais. Sistema Laudo. Ministério da Saúde [Available from: https://laudo.aids.gov.br/.

218. Kaimila B, van der Gronde T, Kasonkanji E, Fox P, Chikasema M, Tewete B, et al. Short Communication: CD4 Count and HIV RNA Trends for HIV-Associated Lymphoproliferative Disorders in Malawi. AIDS Res Hum Retroviruses. 2017;33(10):1045-7.

219. Klugman M, Fazzari M, Xue X, Ginsberg M, Rohan TE, Halmos B, et al. The associations of CD4 count, CD4/CD8 ratio, and HIV viral load with survival from non-small cell lung cancer in persons living with HIV. AIDS Care. 2022;34(8):1014-21.

220. Ebogo-Belobo JT, Kagoué Simeni LA, Mbassa Nnouma G, Lawan Loubou M, Abamé I, Tchuisseu Hapi A, et al. Incidence of cancer in people living with HIV and prognostic value of current CD4(). Bull Cancer. 2019;106(3):201-5.

221. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44(1):127-31.

222. IeDEA T, Collaborations CC. Global Trends in CD4 Cell Count at the Start of Antiretroviral Therapy: Collaborative Study of Treatment Programs. Clinical Infectious Diseases. 2018;66(6):893-903.

223. Shiels MS, Cole SR, Wegner S, Armenian H, Chmiel JS, Ganesan A, et al. Effect of HAART on incident cancer and noncancer AIDS events among male HIV seroconverters. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48(4):485-90.

224. Pipkin S, Scheer S, Okeigwe I, Schwarcz S, Harris DH, Hessol NA. The effect of HAART and calendar period on Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: results of a match between an AIDS and cancer registry. AIDS. 2011;25(4):463-71.

225. Tirelli U, Bernardi D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. Eur J Cancer. 2001;37(10):1320-4.

226. Secretaria de Vigilância em Saúde / Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção por HIV em Adultos. Ministério da Saúde. 2013.

227. Meléndez J, Reinhardt SW, O'Halloran JA, Spec A, Alonzo Cordon A, Powderly WG, et al. Late Presentation and Missed Opportunities for HIV Diagnosis in Guatemala. AIDS Behav. 2019;23(4):920-8.

228. Komninakis SV, Mota ML, Hunter JR, Diaz RS. Late Presentation HIV/AIDS Is Still a Challenge in Brazil and Worldwide. AIDS Res Hum Retroviruses. 2018;34(2):129-31.

APÊNDICE

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
DISCIPLINA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITARIAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar de um projeto, de acordo com a Resolução 446/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS de pesquisa em seres humanos, a ser realizado pela Disciplina e Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), cujo detalhamento segue em descrição abaixo:

Objetivo do estudo: Avaliar a ocorrência de câncer entre os pacientes infectados pelo HIV e acompanhados nos ambulatórios da DIP, nos últimos 30 anos.

Descrição do estudo: Coleta de informações e dados pessoais dos participantes, através de questionários e durante as consultas médicas. Sua rotina de acompanhamento nos ambulatórios não sofrerá quaisquer mudanças.

Riscos e desconfortos: Os únicos riscos possíveis são os relacionados à coleta de sangue, que já é realizada para os exames laboratoriais de rotina.

Potenciais benefícios: Ao participar deste estudo o(a) Senhor(a) será acompanhado com cuidado mais específico, envolvendo a infecção pelo HIV e câncer. Além disso, estará nos ajudando a entender melhor a relação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de câncer ao longo dos anos. A sua recusa em participar do estudo não envolverá qualquer penalidade em qualquer fase da pesquisa ou perda de benefícios aos quais você tem direito e sem prejuízo ao seu cuidado.

Confidencialidade: Todas as informações do seu prontuário médico são confidenciais. Os nomes dos participantes deste estudo não serão revelados e está garantido o anonimato, em quaisquer relatórios ou publicações que venham a ser originados do mesmo.

Contato médico: os médicos responsáveis pela pesquisa serão Dra. Paula Lacorte de Carvalho, CREMERJ 52.102.586-4, e Dra. Dirce Bonfim de Lima, CREMERJ 52.15700-3, os quais poderão ser encontrados e contactados para responder possíveis dúvidas através dos telefones 28688223 ou 28688393 (DIP).

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa: Caso seja necessário, o(a) Senhor(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa: Av. 28 de Setembro, 77 – térreo Vila Isabel – CEP 20551-030- Tel.: 28688253 – E-mail: cep-hupe@uerj.br

Consentimento: Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa. Li o termo de consentimento livre e esclarecido (ou ele foi lido para o(a) Senhor(a) por seu representante legal) e tive a oportunidade de discuti-lo com o médico responsável. As perguntas foram respondidas satisfatoriamente e recebi uma cópia deste termo.

Caso concorde em participar do estudo, pedimos que assine este documento, elaborado em duas vias – uma para o médico responsável e uma para o(a) Senhor(a).

Rio de Janeiro, Data

_____ _____

Nome do participante / representante legal Assinatura do participante

_____

Relacionamento com o paciente

Dra. Paula Lacorte de Carvalho

Pesquisadora responsável